



Özlem KARA^{1, a}
Hümeysra Büşra BALÇIÇEK^{2, b}

¹ Kırşehir Ahi Evran
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Kırşehir, TÜRKİYE

² Maltepe Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
İstanbul, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-2084-8290

^b ORCID: 0000-0001-9938-6449

Geliş Tarihi : 26.09.2022
Kabul Tarihi : 16.01.2023

Yazışma Adresi
Correspondence

Özlem KARA
Kırşehir Ahi Evran
Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı,
Kırşehir - TÜRKİYE

ozlemozturk34@hotmail.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2023; 37 (1): 56 - 59
http://www.fusabil.org

Mevsimlerin İn Vitro Fertilizasyon (İVF)- İntrasitoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) Sonuçları Üzerinde Bir Etkisi Var mı?

Amaç: Bu çalışmanın amacı in vitro fertilizasyon (İVF)-intrasitoplazmik sperm injeksiyon (ICSI) uygulanan infertil kadınlarda gebelik oranlarının fertilite tedavisinin uygulandığı mevsim ile ilgisinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne infertilite nedeniyle başvuran 562 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, infertilite süresi, basal FSH düzeyi, basal E2 düzeyi ve vücut kitle indeksi, antral follikül sayısı (AFC), antimüllerian hormon (AMH) düzeyi, hCG günündeki E2 düzeyi, transfer günündeki endometrial kalınlık, fertilizasyon ve gebelik oranları değerlendirildi. Hastalara embriyo transfer gününde transvaginal USG (TV USG) ile endometrial kalınlık ölçümü yapıldı. Hastalar tedavi gördüğü mevsime göre toplam 4 gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 17.00 kullanıldı.

Bulgular: Yaş, infertilite süresi, basal FSH düzeyi, basal E2 düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, p=0.582, p=0.840, p=0.483, p=0.221, p=0.713, p=0.654). Toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranları ve gebelik oranları da benzerdi.

Sonuç: Mevsimlerin İVF-ICSI uygulanan hastalarda gebelik oranları üzerinde bir etkisi bir etkisi olduğu gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: In vitro fertilizasyon, gebelik, mevsim, endometrial kalınlık

Do Seasons Have an Effect On In Vitro Fertilization (IVF) - Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Outcomes?

Objective: The aim of this study is to compare the relationship between pregnancy rates and the season of fertility treatment in infertile women undergoing in vitro fertilization (IVF)-intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Materials and Methods: 562 women who applied to Maltepe University Medical Faculty Training and Research Hospital IVF Clinic due to infertility were included in the study. Age, duration of infertility, basal FSH level, basal E2 level and body mass index, antral follicle number (AFC), antimüllerian hormone (AMH) level, E2 level on the day of hCG, endometrial thickness on the day of transfer, fertilization and pregnancy rates were evaluated. Endometrial thickness was measured by transvaginal USG (TV USG) on the day of embryo transfer. The patients were divided into 4 groups according to the season in which they were treated. SPSS 17.00 was used for statistical analysis.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of age, infertility duration, basal FSH level, basal E2 level, anti-müllerian hormone (AMH) level and body mass index (p=0.582, p=0.840, p=0.483, p=0.221, p=0.713, p=0.654, respectively). The number of oocytes retrieved, fertilization rates and pregnancy rates were also similar.

Conclusion: It has not been shown that the seasons have an effect on pregnancy rates in patients undergoing IVF-ICSI.

Key Words: In vitro fertilization, pregnancy, season, endometrial line

Giriş

Memelilerde mevsimlerin reproduktif sistem üzerinde etkisi olduğuna dair pek çok yayın bulunmasına rağmen insanlarda yeterince çalışma bulunmamaktadır (1, 2). Mevsimlerin duygu-durum ve psikoloji üzerinde olumsuz bir etki yapması ya da mevsimlere bağlı olarak çevre sıcaklığının artması seksüel fonksiyonları etkileyebilir (3). Tam aksine, Auvigne ve ark. mevsimlerin yol açtığı çevresel sıcaklık artışının fertilite üzerinde bir etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir (4). Ayrıca oosit kalitesi, semen parametreleri ve hatta endometrial reseptivitenin dahi mevsimlere bağlı değişikliklerden etkilendiği gösterilmiştir (5, 6).

Vücut ısısı ya da gece-gündüz farklılığı ve sirkadiyan ritm gibi fizyolojik durumların da fertilite üzerinde etkisi olabilir. Örneğin kanda melatonin hormonu düzeyi gece yarısı pik yapar, gündüz ise salınımı azalır. Melatonin düzeyleri mevsimlere bağlı değişikliklerden etkilenir. Melatonin yüksek düzeylerde salındığında prolaktin ve gonadotropin düzeylerini azaltarak amenoreye yol açabilir (7).

Mevsimsel değişikliklerin yardımcı üreme teknikleri başarısı üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları gelişkilidir. Vandekerckhove ve ark. in vitro fertilizasyon (İVF) tedavisi sırasındaki ayın ve hava şartlarının canlı bebek oranları ile ilişkisi olduğunu, sıcaklık arttıkça gebelik oranlarının yükseldiğini, yağmurlu havalarda ise daha düşük gebelik elde edildiğini bildirmişlerdir (8). Revelli ve ark. ise mevsimlerle İVF başarısı arasında bir ilişki bulamamış ve infertilite tedavisi planlanırken hava şartlarını ve çevresel faktörleri göz önüne almaya gerek olmadığını iddia etmişlerdir (9). Bu nedenle, biz mevsimlerle İVF başarısı arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Bu retrospektif kohort çalışması için Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp bebek merkezinde 2018-2022 yılları arasında tedavi gören hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak tarandı. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan etik kurul belgesinin onay tarihi ve numarası 09.08.2022 ve 2022-15/134'tür.

Hastalara klinisyenin tercihinine göre agonist ya da antagonist protokol tedavileri uygulandı. Ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastaların gonadotropin tedavisi aldığı mevsime göre ilkbahar (Mart, nisan, mayıs), yaz (Haziran, temmuz, ağustos), sonbahar (Eylül, ekim, kasım) ve kış (Aralık, ocak, şubat) olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Hastalardan adet 2. gününde basal FSH düzeyi, basal E2 düzeyi, antral follikül sayısı (AFC) ölçümü yapıldı. Adet gününden bağımsız olarak AMH seviyesi ve hCG gününde E2 düzeyi ölçüldü. Hastaların yaş, infertilite süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri belirlendi.

Embriyo transfer gününde transvajinal ultrasonografi (TV USG) ile midsagittal planda endometriyum kalınlığı ölçüldü. Foliküler gelişim izlendi

ve E2 düzeyi ve ultrasonografik ölçümlere göre doz ayarlaması yapıldı. En az 1 folikül 17 mm boyutuna ulaştığında son maturasyon için hCG (Pregnyl® 5000 IU×2, Schering-Plough, ABD) uygulandı. hCG uygulamasından 35-36 saat sonra foliküler sıvının TV-USG kılavuzluğunda iğne aspirasyonu yapıldı. Tüm olgulara intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulandı. Bölünme evresindeki embriyolar 3. veya 5. günde transfer edildi. Sağlık Bakanlığı'nın embriyo transfer kriterlerine göre transabdominal ultrason rehberliğinde 1 ya da 2 embriyo transfer edildi. Oosit toplama (OPU) gününde transvajinal progesteron (Crinone 8% Vaginal Gel®, Merck-Serono, İsviçre) başlandı ve bu luteal destek tedavisine gebeliğin 12. haftasına kadar devam edildi. Klinik gebelik varlığı ultrasonografi ile gebelik kesesinin ya da fetal kardiyak aktivitenin gösterilmesiyle doğrulandı. Sadece 1 siklus tedavi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) uygulanan hastalar ve VKİ>30 olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (versiyon 17.00, SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için ki kare testi ve normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t testi kullanıldı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Toplam 562 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, infertilite süresi, basal FSH düzeyi, basal E2 düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKİ), antral follikül sayısı (AFC), hCG günündeki E2 düzeyi, transfer günündeki endometriyal kalınlık açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Fertilizasyon ve gebelik oranları Tablo 2'de gösterildi. Fertilizasyon ve gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

	İlkbahar (n=116)	Yaz (n=148)	Sonbahar (n=203)	Kış (n=95)	P değeri
Yaş (yıl)	32.6±9.3	30.4±7.8	28.5±6.9	29.4±7.7	0.582
İnfertilite süresi (yıl)	5.7±1.9	5.3±1.5	4.5±1.3	6.2±2.2	0.840
Basal FSH (IU/L)	5.1±1.6	7.3±2.0	8.6±2.6	6.5±2.1	0.483
Basal E2 (pg/mL)	81.6±22.3	62.2±17.3	69.1±18.4	75.4±20.3	0.221
VKİ (kg/m ²)	28.5±8.0	23.4±7.6	26.6±6.7	25.3±7.0	0.654
AFC	6.0±2.1	4.8±1.3	5.2±1.5	5.9±1.9	0.172
AMH (ng/dL)	1.7±0.6	1.4±0.4	1.8±0.6	2.1±1.8	0.713
hCG günü E2(pg/mL)	381.2±82.4	330.6±72.3	406.0±97.1	354.5±80.7	0.344
Transfer günü end. kal. (mm)	9.1±3.4	8.8±3.2	7.6±2.9	8.4±2.9	0.422

VKİ: Vücut kitle indeksi

AFC: Antral follikül sayısı

AMH: Antimüllerian hormon

Transfer günü end. kal.: Transfer günü endometriyal kalınlık

Tablo2. IVF sonuçlarının mevsimlere göre dağılımı

	İlkbahar (n=116)	Yaz (n=148)	Sonbahar (n=203)	Kış (n=95)	P değeri
Fertilizasyon oranı (%)	62(72/116)	52(77/148)	62.5(127/303)	69.4(66/95)	0.163
Gebelik oranı (%)	30.1 (35/116)	25 (37/148)	32.5(66/203)	32.6(31/95)	0.271

Tartışma

Bu çalışmada mevsimlere bağlı değişiklikler ile IVF başarısı arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma mevsimlerin IVF üzerindeki etkisini araştıran ve Türkiye’de yapılan ilk çalışmadır. 4 yıl boyunca tüp bebek kliniğimize infertilite nedeniyle gelen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve tüm kadınların yaş, infertilite süresi, basal FSH düzeyi, basal E2 düzeyi, anti müllerian hormon (AMH) düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKİ), antral follikül sayısı (AFC), hCG günündeki E2 düzeyi, transfer günündeki endometriyal kalınlık değerlerine bakılmış ve bu parametrelerin mevsimlere bağlı değişikliklerden etkilenmediği görülmüştür. Aynı şekilde klinik gebelik oranları da gruplar arasında benzer şekilde dağılım göstermekteydi.

Mevsimlerin üreme sistemi üzerinde etkisi olduğu uzun süredir bilinmektedir. Daha önce yapılmış olan çalışmalar dikkatle incelendiğinde sonuçların çelişkili olduğu anlaşılmıştır. Birçok çalışmada sıcaklık artışının sperm fonksiyonlarını bozduğunu ve gebelik oranlarını azalttığını ileri sürülmüştür (10-12). Tam aksine, Wunder ve ark. mevsimlerin IVF sonuçlarını etkilemediğini öne sürmüşlerdir (13). Bu sonuçlardan hareketle herhangi bir mevsimin IVF başarısı açısından diğerlerinden daha üstün olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur.

Braga ve ark. (14) 2709 IVF siklusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada özellikle ilkbahar mevsiminde

fertilizasyon oranlarının daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir. Gindes ve ark.(15) IVF yaptıkları 3522 hastayı 4 yıl boyunca takip etmiş ve gebelik oranlarında her ne kadar aylık oynamalar olsa da mevsimler arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Xiao ve ark. (16) mevsimlerin IVF sonuçlarını çok az etkilediğini ve tedavi planlanırken hava şartlarının çok da dikkate alınmamasını iddia etmişlerdir. 2019 yılında Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada Pekcan ve ark. (17) intrauterin inseminasyon yaptıkları hastalarda mevsimlerin gebelik oranları üzerindeki etkisini araştırmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Biz de mevsimler ile IVF başarısı arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmada önceki yayınlara benzer şekilde gruplar arasında bir fark bulamadık.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Çalışmanın retrospektif olması, hastaların IVF işlemini yaptırdığı dönemdeki meteorolojik verilerin ve sıcaklıkların tam olarak bilinmemesi, hastaların özellikle melatonin hormonunun salınımı açısından uyku ve stress durumlarının tam olarak bilinmemesi olumsuz yönleri olarak tarifienebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, mevsimlerin IVF sonuçları üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Nishiwaki-Ohkawa T, Yoshimura T. Molecular basis for regulating seasonal reproduction in vertebrates. *J Endocrin* 2016; 229: 117-127.
2. Saalfeld ST, Lancot RB. Multispecies comparisons of adaptability to climate change: A role for life-history characteristics? *Ecol Evol* 2017; 7: 10492-10502.
3. Peltoniemi OA, Virolainen JV. Seasonality of reproduction in gilts and sows. *Soc Reprod Fertil* 2006; 62: 205-218.
4. Auvigne V, Leneveu P, Jehannin C, et al. Seasonal infertility in sows: A five year field study to analyze the relative roles of heat stress and photoperiod. *Theriogenol* 2010; 74: 60-66.
5. Santi D, Magnani E, Michelangeli M, et al. Seasonal variation of semen parameters correlates with environmental temperature and air pollution: A big data analysis over 6 years. *Environ Pollut* 2018; 235: 806-813.
6. Tackenberg MC, McMahon DG. Photoperiodic programming of the SCN and its role in photoperiodic output. *Neural Plasticity* 2018; 2018: 8217345.
7. Díaz López B, Díaz Rodríguez E, et al. Melatonin influences on the neuroendocrine-reproductive axis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1057: 337-364.
8. Vandekerckhove F, Van Der Veken H, Tilleman K, et al. Seasons in the sun: The impact on IVF results one month later. *Facts Views Vis Obgyn* 2016; 8: 75-83.
9. Revelli A, La Sala GB, Gennarelli G, et al. Seasonality and human in vitro fertilization outcome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 12-17.
10. Mehrafza M, Asgharnia M, Raoofi A, et al. The effect of seasonality on reproductive outcome of patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: A descriptive cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed* 2020; 18: 989-994.
11. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: An update. *Hum Reprod* 1992; 7: 735-745.
12. Centola GM, Eberly S. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertil Steril* 1999; 72: 803-808.
13. Wunder DM, Limoni C, Birkhauser MH, et al. Lack of seasonal variations in fertilization, pregnancy and implantation rates in women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2005; 20: 3122-3129.
14. Braga DP, Setti A, Figueira Rde C, et al. Seasonal variability in the fertilization rate of women undergoing assisted reproduction treatments. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 549-552.

15. Gindes L, Yoeli R, Orvieto R, et al. Pregnancy rate fluctuations during routine work in an assisted reproduction technology unit. Hum Reprod 2003; 18: 2485-2488.
16. Xiao Y, Wang M, Liu K. The influence of seasonal variations on in vitro fertilization and fresh/frozen embryo transfer: A retrospective study. Arch Gynecol Obstet 2018; 298: 649-654.
17. Pekcan MK, Sarıkaya E, Tokmak A, et al. Relationship between seasons and pregnancy rates during intrauterine insemination. A historical cohort. Sao Paulo Med J 2019; 137: 379-383.