

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İLK KEZ YAPILAN İN VİTRO FERTİLİZASYON/İNTRASİTOPLAZMİK
SPERM ENJEKSİYONU SİKLUSLARINDA CANLI DOĞUMU PREDİKTE
EDEN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

DR. ERKAN KALAFAT

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK
TEZİ**

DANIŞMAN
PROF. DR. BÜLENT BERKER

ANKARA

2017

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Erkan KALAFAT	Sınav tarihi: 21 / 12 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Bülent BERKER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İlk kez yapılan IVF/ICSI sikluslarında canlı doğumu predikte eden faktörlerin belirlenmesi.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Bülent BERKER

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

Prof.Dr.Fırat ORTAÇ

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç.Dr.Aslı YARCI GÜRSOY

Jüri Üyesi

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, destek ve sabırlarını benden esirgemeyen değerli hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	5
4. BULGULAR.....	8
5. TARTIŞMA.....	13
6. SONUÇLAR.....	17
ÖZET	18
SUMMARY	20
KAYNAKÇA	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Yaş, antral folikül sayısı ve bazal LH düzeyini kullanan bazal modelin alıcı işletim karakteristiği eğrisi.....	33
Şekil 2. Bazal modelin kalibrasyon şekli.	34
Şekil 3. Yaş, antral folikül sayısı, bazal LH düzeyi, endometrial kalınlık, siklus süresi, embriyo sayısı ve kalitesini içeren kombine modelin alıcı işletim karakteristiği eğrisi.	35
Şekil 4. Kombine modelin kalibrasyon şekli.	36
Şekil 5. Bazal modelin klinik kullanım için hazırlanmış nomogramı.....	37
Şekil 6. Kombine modelin klinik kullanım için hazırlanmış nomogramı.	38
Şekil 7. Bazal model ile Templeton modelinin karşılaştırılması.	39
Ek Şekil 1. Yaş ile canlı doğum arasındaki ilişkinin olasılık dağılım şekli.....	40
Ek Şekil 2. İndüksiyon süresiyle canlı doğum arasındaki ilişkinin olasılık dağılım şekli.....	41
Ek Şekil 3. Lüteinize edici hormon ile canlı doğum arasındaki ilişkinin olasılık dağılım şekli.....	42
Ek Şekil 4. Endometrial kalınlık ile canlı doğum arasındaki ilişkinin olasılık dağılım şekli.....	43
Ek Şekil 5. Oosit sayısı ile canlı doğum arasındaki ilişkinin olasılık dağılım şekli.....	44
Ek Şekil 6. İnfertilite süresiyle canlı doğum arasındaki ilişkinin olasılık dağılım şekli.....	45

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Literatürde bildirilen prediksyon modelleri, hasta sayıları, parametreler ve prediksyon güçleri.	27
Tablo 2. Modelin oluşturulmasında kullanılan kohortun hasta karakteristikleri.	28
Tablo 3. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçları.	30
Tablo 4. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda oluşturulan modellerin olasılık oranları ve bias düzeltilmiş güven aralıkları.	32

KISALTMALAR DİZİNİ

ET	: embriyo transferi
FSH	: folikül stimulan hormon
hCG	: insan koryonik gonadotropini
GnRH	: gonadotropin serbestleştirici hormon
KOH	: kontrollü ovaryan hiperstimülasyon
LH	: lüteinize edici hormon
ICSI	: intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IKA	: interkuantil aralık
IVF	: in vitro fertilizasyon
OHSS	: ovaryan hiperstimülasyon sendrome
VKİ	: vücut kitle endeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri çeşitli subfertilite sebeplerinin güncel tedavileri olup IVF ilk defa 1977 yılında uygulanmıştır. Rutin uygulabilen bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmesinden bu yana farmakolojik ajanların, girişimsel yöntemlerin ve görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi ile başarı şansı ve ilişkili komplikasyonları ciddi bir biçimde değişmiştir. Optimal tedavi protokolleri konusunda bir görüş birliği olmasa da son on sene içerisinde klinik gebelik oranlarının arttığı, ciddi komplikasyonların özellikle ovaryan hiperstimulasyon sendromunun azaldığı ve IVF/ICSI tedavisi isteyen hastaların yaşının artışta olduğu ulusal verilerde açıkça görülmektedir. (1-5)

Tedavi başlangıcı öncesi çiftlere bilgi verilmesi, tedavinin hastaya özel tasarlanması amacıyla prediksyon modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerden en popüler olanı 1996 yılında Profesör Allan Templeton ve arkadaşları tarafından geliştirilen Templeton modelidir. (6) Bu modelin oluşturulmasında 1991 ve 1994 yılları arasında İngilterede uygulanan bütün IVF siklusları dahil edilmiştir. Modellerinde kadının yaşı, infertilitenin süresi, sebebi ve daha önce yapılan IVF sayısına yer veren grup IVF başarısı hakkında yorum yapılabileceği öne sürmüştür. Fakat araştırma grubu prediksyon modellerinde hasta yaşını devamlı bir değişken olarak kullanmışlardır. İstatistiksel açıdan bu uygulama hasta yaşındaki her sene artışının benzer risk artışına sebep olduğu varsayımını içermektedir. Başka bir deyişle 22 yaşında bir kadınla 26 yaşındaki bir kadının arasındaki risk farkının 36 ile 40 yaşındaki iki kadının risk farkına eşit olması anlamına gelmektedir. Yine aynı şekilde inferilite süresinin önemli bir faktör olarak alındığı modelde yapısı gereği *time-censored* olan (gerçek infertilite başlangıcının ve süresinin bilinmesinin mümkün olmaması) ve hasta yaşıyla etkileşim içinde olan bir parametre modele dahil edilmiştir. Güncel bir meta-analizde inferilite süresinin etkisi oldukça zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı olarak saptansa da (OR: 0.99 95% CI: 0.98-1.00), parametrenin yapısı ve hasta yaşı, tedavi denemeleri ile etkileşimleri göz önüne alındığında pratik faydasının belirlenmesi oldukça zordur. (7) Özellikle

ilk defa tedavi uygulanacak hastalarda infertilite süresinin önemi belirsizdir. Templeton modelinin klinik başarısı ne yazık ki istenilen az olup dış validasyon çalışması modelin canlı gebelik ihtimaline sistemik olarak daha az olasılık attığını göstermiştir. (8)

Günümüzün en büyük tartışma konularından biri olan ileri yaştaki kadınlarda artan IVF/ICSI uygulamaları ve bu uygulamaların gerçek başarı olasılıklarıdır. Fertilite ile ilgili klinik incelemelerinde herhangi bir problem bulunamayan bu hasta grubu açıklanamayan infertilite endikasyonu ile tedavi edilen hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. IVF tedavisinin yaşla azalan oosit kalitesi ve devam eden gebelik oranları üzerine herhangi bir etkisi olmayıp, ileri yaş grubunda tedavinin nasıl yönetilmesi gerektiği günümüzde belirsizdir. (9) Var olan prediksyon modellerinin yaş değişkeninin bu grup hastalardaki risk artışını açıklaması malesef çok olası değildir. Oosit kalitesinin zamanla değişiminin lineer olmadığı gözardı edildiğine Templeton modeli gibi prediksyon modelleri genç hastalarda başarı şansını azımsarken daha ileri yaş grubundaki başarı şansını ise olduğundan daha yüksek tahmin etmektedir.

Yeni farmakolojik ajanların klinik kullanıma sunulması ile IVF pratiği oldukça değişmiştir. Günümüzde birçok araştırma gonadatropin agonistleri ile ovulasyon tetiklenmesinin klinik başarısını, yeni folikül stimulan preparatlarının veya indüksiyon protokollerinin canlı doğum oranları üzerine etkisini incelemektedir. Bu uygulamaların canlı gebelik olasılığı üzerindeki etkisinin diğer demografik faktörler ışığında incelenmesi sistemik bir faydalarının olup olmadığı konusunda önemli bilgiler açığa çıkaracaktır.

Ülkemiz popülasyonu üzerinde bir prediksyon modeli çalışması mevcut olmadığı gibi yayınlanmış herhangi bir modelin bu popülasyonda validasyonu gösterilmemiştir. Güncel IVF/ICSI pratiği uygulamalarını ve zaman içinde önemli ölçüde değişen tedavi başarısını yansıtan bir prediksyon modeli klinik pratik açısından oldukça faydalı olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

IVF tedavisi planlanan hastaların önemli bir yüzdesi (%38 ile %49 arasında) çoklu siklus denemelerinden sonra bile gebelik elde edememektedir. (10) Tedaviden beklentinin ne düzeyde tutulması gerektiği hem hekim hem de hasta tarafından merak edilen bir konu olup prediksyon modelleri IVF tedavisi uygulanacak çiftlerin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Farklı üreme tıbbi uzmanlarının aynı hasta üzerindeki kişisel tahminleri ciddi anlamda değişkenlik göstermekte olup, prediksyon modellerinin yardımı alındığında bu değişkenliğin azaldığı ve IVF tedavisi önerme oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir. (11) Seneler içerisinde birçok prediksyon modeli geliştirilmiş ve değişken prediksyon güçleri raporlanmıştır. (Tablo 1)

Literatürde bildirilen ilk prediksyon modellerinden biri Stolwijk ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. (12) Metodolojik açıdan oldukça kuvvetli olan bu çalışma üç farklı prediksyon modeli önermiş ve modelleri ayrı bir kohortta valide etmiştir. İlk model IVF tedavisi başlangıcı, ikinci model IVF tedavisi bitimi, son model ise başarısız siklus sonrası yeni IVF siklusu başlangıcı sırasında kullanıma uygun olarak tasarlanmıştır. İkinci model önceki gebelik, fertilize oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesine içermekte olup dış validasyonda bu güne kadar bildirilmiş en yüksek konkordans endeksi değerlerinden birine sahiptir ($c=0.67$). Aynı sene içerisinde yayınlanan Templeton ve arkadaşlarının modeli hasta popülasyonunun sayısı ve uygulaması kolay tek bir model önermesi nedeniyle çok daha fazla ilgi toplamıştır. (6) Templeton modeli ile ilgili metodolojik problemlerden giriş kısmında bahsedilmiş olup, modelin pratik uygulamada tahmin gücünün istenilenden daha az olduğu da gösterilmiştir. (8) Takip eden birçok araştırmacı kendi prediksyon modellerini yayınlamışlardır. (13-27) Neredeyse bütün modellerde ortak olan parametre kadının yaşı olup IVF başarısını predikte eden en önemli parametredir. Diğer parametrelere baktığımızda over rezervini yansıtan parametrelerin (FSH düzeyi, antral folikül sayısı vb.) yine birçok modelde yer aldığını görüyoruz. Kadının vücut kitle endeksinin (VKİ) IVF başarısı için önemli bir parametre olduğu birçok

Çalışmada raporlanmış olsa da, parametrenin etkisinin idiosenkratik bir karakter taşımasından olmasından dolayı birçok modele eklenemediğini gözlemliyoruz. (28-31) Ayrıca güncel meta-analiz ve randomize kontrollü çalışmaların verileri VKİ'nin IVF başarısı üzerindeki etkisinin şüpheli olduğunu göstermektedir. (32-33) Prediksiyon modellerinin bir kısmı sadece tedavi öncesi parametreleri modele dahil ederken bazı modeller protokol esnasında elde edilen parametreleri de modele dahil etmiştir. Embriyo kalitesi ve sayısının kombine modellerde vazgeçilmez bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanı sıra transfer gününde endometrial kalınlık yine önemli bir parametre olarak bazı modellerde karşımıza çıkmaktadır.

Kullanılan parametrelerin çeşidi ve sayısı arttıkkça modellerin prediksiyon güçlerinde bir artış gözlenmektedir. Özellikle siklus süresince elde edilen parametreleri dikkate alan modellerin daha yüksek konkordans endekslerine sahip olduklarını gözlemlemekteyiz. (Tablo 1) Bugüne kadar yayınlanmış prediksiyon modellerinde 0.70'den daha yüksek konkordans endeksine sahip modeller oldukça nadirdir. Bu değerin altındaki modeller genelde sensitivite ve spesifitelerinin klinik kullanım için düşük kalması nedeniyle yaygınlaşamazlar. Yine de klinisyenin subjektif tahminlerinden daha iyi bir sonuç çıkarmaları nedeniyle daha iyi model arayışı her zaman devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

a. Araştırma protokolü

Araştırma kapsamında Ocak 2010 ile Ocak 2017 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı Araştırma ve Uygulama Merkezinde (ÜSAUM) gerçekleştirilen kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sikluslarına sekonder uygulanan ICSI/ET tedavilerinin verileri kullanılmıştır. Veriler araştırmacı (E.K) ve Dr. Ali Gökçe tarafından elle dosya incelemeleri ile çıkarılmıştır. Veriler kişisel bilgiler anonimize edildikten sonra elektronik veri tabanına kaydedilmiştir. Araştırma kapsamında yaş, infertilite süresi, histerosalpingografi verileri, boy, kilo, infertilite endikasyonu, üçüncü gün antral folikül sayısı, hormon düzeyleri, KOH süresi, kullanılan ilaçlar, ilaç dozları, ultrasonografi ölçümleri, oosit toplama ve transferi verileri toplanmıştır. Bu uzmanlık tezi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 08-341-16 sayılı ve 25.04.16 tarihli izni ile yapılmıştır.

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için siklusun üçüncü ve beşinci günleri arasında gonadotropin uygulaması başlatıldı. Antagonist ile desteklenen sikluslarda dominant folikül çapının 12mm üzerinde görülmesi veya indüksiyonun 5. gününe gelmesiyle antagonist uygulaması başlatıldı. Ovulasyon tetiklemesi ultrasonografiyle çapı 17mm'den büyük en az üç oosit görülmesi ile yapıldı. Eğer OHSS riskinin yüksek olduğuna karar verildiyse tetiklemek için GnRH agonisti veya agonist ile hCG kombinasyonu kullanıldı. Oosit toplanması sonrası embriyo transferi Türkiye Cumhuriyeti Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları yönetmeliğine uygun olarak yapılmıştır.

Araştırmada kadın yaşı, infertilite süresi , vücut kitle endeksi, tedavi endikasyonu, bazal antral folikül sayısı, bazal folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyi, toplam gonadotropin dozu, gonadotropin tedavi protokolü, son matürasyon trigger çeşidi, trigger gününde östradiol düzeyleri, lutealize edici hormon (LH) düzeyleri, progesteron düzeyleri, endometrium kalınlığı, oosit

toplanması sonrası elde edilen matur oosit sayısı, ile canlı doğum oranları arasındaki ilişki araştırılacaktır. Bütün ultrasonografik incelemeler Siemens G20 veya Shimadzu SDU-450 marka ultrasonografi cihazlarının endovajinal probe'ları kullanılarak yapılmıştır. Araştırmanın primer sonucu olarak canlı doğum 24. gestasyonel haftayı geçmiş gebelik olarak tanımlanmış olup gebeliklerin obstetrik sonucu araştırma dışı bırakılmıştır. Devam eden gebelikler telefon yoluyla ailerlerden direk olarak öğrenilmiştir.

b. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Araştırmaya ilk kez herhangi bir tip infertilite nedeniyle KOH tedavisi alan kadınlar dahil edilecektir. Araştırmaya dahil edilme kriterleri 45 yaşından genç olmak, taze embriyo transferi uygulanması, tüm siklus sürecinin ÜSAUM merkezinde gerçekleşmiş olmasıdır. Donmuş embriyo transferi siklusları, daha önce IVF/ICSI tedavisi uygulanan hastalar, sekonder infertilite, TESE sırasında sperm elde edilemediği için siklus iptali yapılan, 2'den fazla embriyo transferi yapılan hastalar araştırma dışı tutulacaktır.

c. İstatistiksel analiz

Araştırmada kullanılan bütün değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri araştırılmıştır. Değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve P değeri 0.05 üzerinde saptanması durumunda normal dağılım özelliği taşıdığı varsayılmıştır. (34) Normal dağılım özelliği taşıyan parametrelerin (Shapiro-Wilk testi $P > 0.05$) teorik kuantil-kuantil grafikleri oluşturulmuş ve dağılım varsayımı görsel olarak da test edilmiştir. Değişkenlerin sunumu medyan değer ve interkuantil aralık şeklinde yapılmış olup dağılım varsayımına özel sunum şekilleri kullanılmamıştır.

İkili grup karşılaştırmaları için yine incelenen değişkenin dağılım varsayımına uygun olarak t-testi veya Wilcoxon rank sum testi kullanılmıştır.

Prediksiyon modelinin oluşturulmasında lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Öncelikle incelenen bütün parametreler tek başına modellenerek göreceli olasılık oranları, güven aralıkları ve P değerleri bulunmuştur. Çok parametrelili modelin oluşturulması için değişken bir seçim modeli uygulanmıştır. Basamak modellerinin yanlı veya klinik gerçeklikle uyum göstermeyen modeller ortaya çıkarmaya yatkınlığı olduğu için klinik önem taşıyan parametrelerin veya tek değişkenli regresyon analizinde önemli bulunan parametrelerin ($P < 0.25$) bütün kombinasyonları denenmiştir. Parametre seçiminde yardımcı olarak Akaike ölçütü kullanılmış ve her basamakta modelin doğruluğu, kalibrasyonu test edilmiştir. (35-37) Oluşturulan modellerin doğruluğu alıcı işletim karakteristiği eğrileriyle test edilmiştir. Modelin kalibrasyonu Hoslem-Lemeshow testi ve kalibrasyon eğrileri ile test edilmiştir. (35) Araştırmadaki modeli oluşturmak için verisetinin belli bir kısmı kullanılmış (%60) ve validasyon aşamasında bütün veriseti dahil edilmiştir (%60+%40). Modelin iç validasyonu önyükleme (*bootstrapping*) metodu kullanılarak oluşturulan 10.000 farklı veriseti kullanılarak yapılmıştır. İç validasyon için kullanılan parametrelerin sapma düzeltilmiş güven aralıkları bulunmuş ve optimism düzeltilmiş işletim karakteristiği eğrileri oluşturulmuştur.

Bütün istatistiksel analizler Windows için R: İstatistiksel bilgi işlem için yazılım dili (Versiyon 3.1.3) ve aynı programın “pROC”, “ModelGood”, “rms”, “caret”, “boot”, “ggplot2” ve “ROC632” paketleri kullanılarak yapılmıştır. Aksi belirtilmediği sürece 0.05 istatistiksel olarak anlamlı P değeri sınırı olarak kabul edilmiştir. (38-43)

4. BULGULAR

-Temel hasta karakteristikleri ve siklus değişkenlerinin karşılaştırılması

Araştırma kapsamında 2010 yılından günümüze ÜSAUM'de tedavi edilen ve ilk defa embriyo transferi için kontrollü ovaryen hiperstimulasyon protokolü uygulanan 488 kadın araştırmaya dahil edilmiştir. Temel hasta karakteristikleri dışındaki değişkenler için bütün verisetinde eksik değer %1'in altında olarak gözlemlenmiştir.

Dahil edilen 488 hastada 136 (%27.9) siklus 24. haftanın üzerinde devam eden gebelikle sonuçlanmıştır. Modelin oluşturulmasında kullanılan 305 hastanın (canlı doğum:85 ve başarısız siklusların:220) temel karakteristiklerinin karşılaştırmaları Tablo 2'de gözlenebilir. Araştırmada canlı doğumla sonuçlanan siklusların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu gözlemlendi (median: 29.0, IKA: 26.0-32.0 karşı median: 31.0, IKA: 27.0-36.0, sırasıyla P=.004). Canlı doğum ve başarısız sikluslar arasında vücut kitle-indeksi (median: 22.4, IKA: 21.1-26.2 karşı median: 23.8, IKA: 21.6-26.6, sırasıyla P=.132), infertilite süresi (median: 5.0, IKA: 3.0-6.0 karşı median: 5.0, IKA: 3.0-8.0, sırasıyla P=.664), histerosalpingografide tubal tıkanıklık görülme yüzdeleri (%7.3 karşı %6.8, sırasıyla) arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. İnfertilite endikasyonları olarak erkek faktörü (%32.9 karşı %42.3, canlı ve başarısız grup sırasıyla P=.152), kadın faktörü (%16.5 karşı %19.5, canlı ve başarısız grup sırasıyla P=.624) açısından fark gözlenmezken açıklanamayan infertilite (%50.6 karşı %38.2, canlı ve başarısız grup sırasıyla P=.052) canlı doğum grubunda daha yüksek yüzdeyle gözlemlendi. Bazal antral folikül sayıları üç grupta kategorize edildi (≥ 5 , 5'ten az, polikistik overler). Canlı doğum ve başarısız siklus grupları arasında 5'ten az antral folikül görülme yüzdesi arasında anlamlı fark gözlenirken (%2.4 karşı %17.3, sırasıyla P<.001) polikistik over prevalansında bir fark gözlenmedi (%24.7 karşı %23.6, sırasıyla P=.881). Bazal hormon düzeyleri karşılaştırıldığında FSH (P=.864), ve östradiol (P=.973), seviyeleri arasında fark gözlenmezken bazal LH düzeyleri arasında anlamlı fark gözlemlendi (median: 5.3, IKA: 3.7-7.0 karşı median: 5.0, IKA: 3.2-6.0, sırasıyla canlı doğum ve başarısız siklus P=.045).

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon karakteristikleri karşılaştırıldığında başlangıç gonadotropin dozları ve total gonadotropin dozu açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ($P=.894$, $P=.566$). Canlı doğum grubunda antagonist down-regülasyon daha sık gözlenirken (%96.5 karşı %90.9, sırasıyla $P=.144$) kullanılan gonadotropin çeşidi açısından bir fark izlenmedi ($P=.337$, $P=.558$, $P=.609$, Sadece HMG, Sadece rFSH, HMG ve rFSH kombinasyon sırasıyla). Ovulasyon tetiklemesi için kullanılan ilaç çeşitleri açısından yine gruplar arasında fark gözlenmedi ($P=.827$, $P=.767$, $P=.485$, Sadece GnRH agonist, Sadece hCG, GnRH agonist ve hCG kombinasyon, sırasıyla). Tetikleme gününde ultrasonografide tespit edilen dominant folikül ($>17\text{mm}$) sayısı iki grup arasında değişiklik göstermezken ($P=.242$) siklus süresi (median: 12.0, IKA: 11.0-12.0 karşı median: 11.0, IKA: 10.0-12.0, sırasıyla $P=.003$), ve tetikleme günündeki östradiol seviyeleri (median: 2018.0, IKA: 1370.0-3196.0 karşı median: 1729.0, IKA: 993.0-2868.0, sırasıyla $P=.071$), başarısız siklus grubunda daha düşük gözlemlendi. Diğer hormon düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı ($P=.331$, $P=.571$, progesteron ve LH sırasıyla).

Canlı doğum ve başarısız siklus grupları arasında toplanan oosit sayısı (median: 10.0, IKA: 6.0-14.0 karşı median: 8.0, IKA: 5.0-13.0, sırasıyla $P=.007$), matür oosit sayısı (median: 9.0, IKA: 4.0-12.0 karşı median: 5.0, IKA: 3.0-10.0, sırasıyla $P<.001$) ve fertilizasyon oranları (median: %69.2, IKA: %46.4-89.9 karşı median: %50.0, IKA: %33.3-80.0 sırasıyla $P=.054$) arasında anlamlı farklar gözlemlendi. Transfer gününde endometrium çift duvar kalınlığı canlı doğum grubunda daha kalın gözlemlendi (median: 11.0, IKA: 10.0-12.0 karşı median: 10.0, IKA: 9.0-12.0, sırasıyla $P<.001$).

Başarısız siklularda çift embriyo transferinin daha sık olduğu görülürken (%31.4 karşı %23.5, $P=.206$), aynı şekilde grade B embriyo transferinin başarısız siklularda daha sık (%15.9 karşı %3.4, $P<.001$) olduğu gözlemlendi. Transfer edilen embriyonun günleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($P=.246$).

-Tek değişkenli regresyon analizi ve prediksyon modeli için parametrelerin seçilmesi

Araştırmada kullanılan bütün parametreler tek yönlü regresyon analizine sokuldu. İstatistiksel olarak anlamlı olabilecek bütün parametreler için ($P < .250$) linearite varsayımını sağlayıp sağlamadığı test edildi ve sağlamayan bütün parametreler için dağılım grafikleri elde edildi. Linearite varsayımını sağlamayan parametrelerden yaş, infertilite süresi, indüksiyon süresi, bazal LH seviyesi, transfer gününde endometrial kalınlık ve toplanan oosit sayısı için olasılık dağılım grafikleri kullanılarak görsel sınır değerler belirlendi (Ek şekil 1-6). Yaş için 37 yıl değerinin üzerinde, infertilite süresi için 10 yılın üzerinde, bazal LH seviyesi için 6 değerinin üzerinde, endometrial kalınlık için 9 değerinin üzerinde, toplanan oosit sayısı için 4 değerinin altında anlamlı değişim gözlemlendi ve sınır değerler regresyon analizi için kullanıldı.

Tek değişkenli regresyon analizinin sonuçları Tablo 3’de görülebilir. İncelenen parametreler arasında 37 yılın üzerinde yaş ($P = .032$), düşük antral folikül sayısı ($P = .004$), bazal LH düzeylerinin 6mIU/mL’nin üzerinde olması ($P = .001$), 10 günden daha uzun süreli stimülasyon siklusu ($P = .003$), tetikleme gününde 500 pg/mL’den daha düşük östradiol düzeyi ($P = .077$), toplanan oosit sayısının 4’ten az olması ($P = .013$) ve grade B embriyo transferi ($P = .005$) istatistiksel olarak anlamlı etkide gözlemlendi. İncelenen diğer parametrelerde istatistiksel anlam düzeyi yakalanmasa da prediksyon modelinin oluşturulmasında incelenen bütün parametreler klinik bilinen etkisi ön planda tutularak sırasıyla denendi.

-Çok değişkenli regresyon analizi ve prediksyon modelinin oluşturulması, kalibrasyonu

Prediksyon modelleri için iki format kullanıldı. İlk modelde (bazal model) sadece stimülasyon öncesi bilinebilen parametreler kullanılırken ikinci modelde (kombine model) bazal karakteristikler siklus karakteristikleriyle birlikte kullanıldı. Her seferinde modele tek parametre eklendi veya çıkarıldı. Her aşamada modelin doğruluğu (*accuracy*) ve kalibrasyonu test edildi. Modelin tutarlılığını anlamlı şekilde arttırmayan veya kalibrasyonunu bozan parametreler dışlandı. Bazal modelde hasta yaşı, bazal antral folikül sayısı ve bazal LH seviyeleri kullanıldı (Tablo 3). Hastanın yaşının 37yıldan büyük olması durumunda başarı olasılığının azaldığı (olasılık oranı: 0.07, 95% güven aralığı 0.00-0.36), antral folikül sayısının 5'ten az olması durumunda başarının azaldığı (olasılık oranı: 0.15, 95% güven aralığı 0.02-0.53) ve LH seviyesinin 6mIU/mL'den fazla olması durumunda başarının arttığı gözlemlendi (olasılık oranı: 2.24, 95% güven aralığı 1.27-3.94). Bazal modelin doğruluğu test edildiğinde eğri altında kalan alanın 0.68 (95% güven aralığı: 0.62-0.74) ve %10 sabit yanlış pozitiflik oranı için modelin sensitivitesinin 0.28 (95% güven aralığı: 0.17-0.39) olduğu görüldü (Şekil 1). *Bootstrap* kopyaları kullanılarak yapılan iç validasyonda parametrelerin etki aralıklarının anlamlı bir şekilde değişmediği ve bias düzeltilmiş doğruluğunun benzer olduğu görüldü (Tablo 1). Bazal modelin kalibrasyon eğrisi tahmin edilen olasılıklarla gözlenen olasılıkların tutarlı olduğunu gösterdi (Şekil 2). Hoslem-Lemeshow testi yine bu gözlemle uyumlu olarak modelin kalibrasyonunun iyi olduğunu gösterdi ($P=0.979$).

Kombine modelin oluşturulmasında bazal model parametrelerine ek olarak stimülasyon siklusunun süresi, transfer gününde endometrial kalınlık, transfer edilen embriyonun sayısı ve grade'i kullanıldı. Embriyo sayısı ve grade'i arasında klinik ve istatistiksel etkileşim olduğu için bu özelliği dikkate alınarak modele uyarlandı. Süre olarak 10 gün veya daha uzun (olasılık oranı: 2.23, 95% güven aralığı 1.17-4.42) ve transfer gününde endometrial kalınlığı 9mm'den geniş olan (olasılık oranı: 2.07, 95% güven aralığı 1.00-4.53) sikluslar daha başarılı olarak izlendi. Transfer edilen embriyo karakteristikleri incelendiğinde tek grade B embriyo transferinin başarıyı önemli ölçüde

olumsuz etkilediği görüldü (olasılık oranı: 0.07, 95% güven aralığı 0.00-0.39). Kombine modelin doğruluğu incelendiğinde eğri altında kalan alanın 0.76 (95% güven aralığı: 0.70-0.81) ve %10 sabit yanlış pozitiflik oranı için modelin sensitivitesinin 0.31 (95% güven aralığı: 0.20-0.42) olduğu görüldü (Şekil 3). Kombine modelin tutarlılığı bazal modele göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlendi (AUC: 0.76 karşı AUC: 0.68, sırasıyla $P < .001$ De Long testi). *Bootstrap* kopyaları kullanılarak yapılan iç validasyonda parametrelerin etki aralıklarının anlamlı bir şekilde değişmediği ve bias düzeltilmiş tutarlığın benzer olduğu görüldü (Tablo 1). Kombine modelin kalibrasyon eğrisi tahmin edilen olasılıklarla gözlenen olasılıkların tutarlı olduğunu gösterdi (Şekil 4). Hoslem-Lemeshow testi yine bu gözlemle uyumlu olarak modelin kalibrasyonunun iyi olduğunu gösterdi ($P = .848$).

Modellerin pratik uygulaması için nomogramlar oluşturuldu (Şekil 5-6). Nomogramın kullanılması için öncelikle parametreler yanındaki doğrulardan değerler işaretleniyor. İşaretlenen noktalardan yukarıdaki skor eğrisine dikine çizilen doğrularla her parametrenin kendi skoru hesaplanıyor. Skorlar toplandıktan sonra toplam skor aşağıdaki toplam skor doğrusunda işaretleniyor ve aşağıya çizilen dik doğruyla canlı doğum olasılığı okunabiliyor.

-Bazal modelin Templeton modeli ile karşılaştırılması

Bazal modelin pratik faydasının gösterilebilmesi için Templeton modeli ile kıyaslama yapıldı. Templeton modeli parametreleri kendi verisetimize uyarlandı ve her iki model için alıcı işletim karakteristiği eğrileri oluşturuldu. Templeton modelinin eğri altında kalan alanı 0.60 (95% güven aralığı: 0.53-0.67) olduğu görüldü (Şekil 7). Bazal model ile kıyaslandığında Templeton modelinin doğruluğunun istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($P = .062$, DeLong testi). Templeton modelinin sabit %10 yanlış pozitiflik oranı için sensitivitesinin ise klinik kullanım için çok düşük (0.10 ,95% güven aralığı: 0.03-0.19) olduğu izlendi.

5. TARTIŞMA

a. Bulgular

Araştırmamızın sonucunda iyi tutarlılığa ve kalibrasyona sahip bir prediksyon modeli geliştirdik. Yedi parametreden oluşan kombine model hastalara bilgi verilmesi, tedavi kararın alınması, oosit toplanması sonrası *pooling* amaçlı embriyo dondurulma yada transfer kararının alınması aşamasında faydalı olabilir. Ayrıca modelin pratik kullanımını için statik (Şekil 5, 6) ve dinamik nomogramları (<https://erkankalafat.shinyapps.io/LiveBirth>) mevcuttur.

b. Araştırmanın zayıf ve kuvvetli yönleri

Araştırmamızın birden fazla zayıf yönü bulunmaktadır. Öncelikle araştırmaya dahil ettiğimiz hasta sayısı literatürde benzer araştırmaların ortalamasının altındadır. Fakat kliniğimizin hasta volümü ve dahil ettiğimiz hasta grubu göz önüne alındığında hasta sayısı olabildiğince yüksek tutulmaya çalışılmıştır ve bunun için geniş bir yıl aralığı seçilmiştir. Ayrıca modelin geliştirildiği kohorttaki canlı doğum sayısı (n: 85) lojistik modellerde parametre başına gereken minimum sayısının (n: 10) üzerindedir. (44) Bu yüzden istatistiksel güç açısından modelin bir problemi bulunmamaktadır. Araştırmamızın bir diğer zayıf yönü retrospektif bir kohort olmasından kaynaklanan seçim biası olasılığıdır. Her ne kadar kısıtlayıcı bir dışlama kriteri kullanmasak da araştırmanın veri kaynağı kayıtların tam olduğu hasta dosyaları olduğu için bir seçim biası ihtimali hiçbir zaman tamamen dışlanamaz. Modelde over rezervini yansıttığı için kullanılan parametre antral folikül sayısı olup bazı araştırmalar anti müllerian hormon seviyelerinin over rezervini daha iyi yansıttığını bildirmişlerdir. (45-46) Kliniğimizde araştırma kayıtlarının alındığı yıllar içerisinde rutin kaydedilen bir parametre olmadığı için AMH düzeyinin prediktif değeri değerlendirilememiştir. Geliştirdiğimiz modelin dış validasyonu hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle miks bir yöntem geliştirilerek yapılmıştır. Rezerve edilen hasta popülasyonu, modelin geliştirildiği kohort ile karıştırılıp *bootstrapping* metoduyla yaptığımız validasyon çalışması dış kohort kullanarak yapılan çalışmalara göre daha yetersiz

kalmaktadır. (47) Son olarak IVF başarısı ile ilişkisi raporlanmış bazı girişimsel işlemler bulunmakta olup, kendi hasta popülasyonumuzda bu faktörlerin ilişkisi incelenmemiştir.

Araştırmamızın kuvvetli yönlerinden biri güncel bir kohort kullanılmış olup günümüzün IVF pratiğini yansıtan yöntemleri içermektedir. (48-51) Prediksiyon modellerinin geliştirildikleri kohorta benzer özellikleri taşıyan popülasyonlarda en iyi performansı gösterdikleri göz önüne alındığında, bizim modelimizi tarihi benzerlerine kıyasla dış validasyon çalışmalarında daha iyi performans göstermesi beklenmektedir. Modelde kullandığımız parametrelerin kolay ölçülebilen ve genelde IVF sikluslarında kaydedilen parametreler olduğu için dış validasyon çalışmalarında herhangi bir teknik sorun yaşanması beklenmemektedir. Bunların yanı sıra modelin oluşturulmasında ve test edilmesi sırasında en üst standart istatistik pratiklerine bağlı kalınmış ve model teknik ilkelere özen gösterilerek oluşturulmuştur. Araştırmamızda gözlenen yüksek eğri alıntında kalan alan değeri (0.76) dikkatli parametre seçimi ve iyi istatistik pratiğini bir sonucu olabilir. Modelimizin pratik kullanımı için statik ve dinamik nomogramların bulunması ise bir başka kuvvetli yöndür.

c.Literatür karşılaştırılması ve araştırma hedefleri

Literatürde birçok benzer çalışma bulunsa da bizim çalışmamız Tannus ve arkadaşları tarafından geliştirilen, polikistik over sendromlu hastalarda in-vitro maturasyonu hedef alan çalışması dışında Türkiye'deki hasta popülasyonu üzerinde yapılan ilk prediksiyon modeli olma özelliğini taşımaktadır. (26) Bizim çalışmamızın yanında literatürde 30'dan fazla prediksiyon modeli bulunmaktadır. Bu çalışmalarla kıyaslandığında modele dahil ettiğimiz parametreler genel anlamda benzerdir. Fakat eski çalışmalarla aramızda önemli farklar bulunmaktadır. İlk öncelikle bizim modelimizde infertilite süresi ve infertilite tipi önemli etkenler olarak yer almamıştır. Bunun için açıklamamız infertilite süresinin modelde zaten bulunun hasta yaşıyla önemli derecede korele olması ve ilk kez IVF denemesi yapılacak hastalarda hasta yaşından daha fazla bir bilgi vermesinin beklenmemesidir. Loendersloot ve arkadaşlarının meta-analizinde infertilite süresinin etkisi (OR: 0.99 95% CI:

0.98-1.00) oldukça zayıf olarak tespit edilmiştir. Ayrıca istatistiksel anlam taşısa da bu sürenin yaştan ve başka IVF denemelerinin sonuçlarından bağımsız bir anlam taşıması biyolojik olarak mümkün değildir. İnfertilite tipinin IVF başarısı üzerine olan etkisi oldukça tartışmalıdır. İlk defa Templeton modelinde olumlu bir faktör olarak saptanan tubal faktör güncel çalışmalarda olumsuz bir faktör olarak tespit edilmiştir. (6,27) Vaegter ve arkadaşlarının güncel çalışmasına baktığımızda tubal faktör dışında bütün infertilite sebeplerinin başarı üzerinde benzer etkiye sahip olduğunu görüyoruz. (27) Kendi çalışmamızda tubal faktör infertilitenin oldukça nadir olması gözlemlediğimiz sonuçta neden etkisi olmadığına bir sebebi olarak kabul edilebilir. İndüksiyon süresi araştırmamızda önemli bir parametre olarak saptandı ve bu diğer modellerle karşılaştırıldığında ilk defa saptanan bir parametredir. İndüksiyon süresi kullanılan gonadotropin dozu, ovaryan yanıtın ve endometriumun maruz kaldığı suprafizyolojik östrojen dozunun kombine bir parametresidir. Her ne kadar östrojen düzeylerinin IVF başarısı üzerindeki etkisi tartışmalı bir konu olsa da yüksek gonadotropin dozlarının ve OHSS gelişiminin implantasyon üzerindeki olumsuz etkisi ve donmuş embriyo transferi ile bu etkilerin giderilebildiği bilinmektedir. (52-55) Siklus süresi bahsedilen etkenlerin amalgam bir belirteci olarak etki göstermekte olabilir. Endometrium kalınlığı yine güncel bir çalışma olan Vaegter ve arkadaşlarının prediksyon modelin önemli bir parametre olarak tespit edilmiştir. Bizim araştırmamıza benzer olarak bu çalışmada da endometrial kalınlık sınırı 10 ve üzeri olarak kullanılmış ve benzer etki gözlenmiştir. Son olarak araştırmamızda diğer prediksyon modellerinde bildirilmeyen bir parametre olarak bazal LH düzeyi ön plana çıkmıştır. LH düzeyi yakın zamanda yapılan çalışmalarda, özellikle agonist ile tetiklenen siklularda over cevabının önemli bir belirteci olarak gösterilmiştir. (56,57) Aynı şekilde siklus sırasında düşük LH düzeyinin azalmış devam eden gebelik oranları ile ilişkisi ön plana atılmış ve yakın zamanda yapılan bir Cochrane meta-analizinde rekombinant LH ile desteklenen siklularda devam eden gebelik oranlarında artış olabileceği öne sürülmüştür. (58,59) Araştırmalar arasında önerilen LH eşik değerleri arasında

farklılıklar gözlense de, LH düzeylerinin önemli bir belirteç olabileceği konusunda önemli kanıtlar mevcuttur.

Prediksiyon modelleri konusunda daha çok çalışma yapılacağı aşikar olup bu güne kadar önerilmiş hiçbir model dış validasyon çalışmalarında 0.80 eşik değerinin üzerine çıkamamıştır. Bizim önerdiğimiz modelin dış validasyon çalışmalarının yapılması gerekmektedir ve 0.70 değerinin üzerinde bir doğruluk göstermesi halinde klinik kullanımda yerine alması mümkün olabilir.



6. SONUÇLAR

Araştırmamızda klinik kullanıma uygun yedi parametrelı bir predıksıyon modeli geliştirilmiş olup dış validasyon çalışmaları sonunda günlük kullanımda modelimiz yer alabilir.



ÖZET

Giriş: Bu araştırmanın amacı ilk kez yapılan in-vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sikluslarında canlı doğumu etkileyen faktörlerin belirlenmesidir.

Metod: Araştırma kapsamında Ocak 2010 ile Ocak 2017 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Sağlığı Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilen kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sikluslarına sekonder uygulanan embriyo transferi tedavilerinin verileri kullanılmıştır. . Donmuş embriyo transferi siklusları, daha önce tedavi uygulanan hastalar, sekonder infertilite siklus iptali yapılan, 2'den fazla embriyo transferi yapılan hastalar araştırma dışı tutulmuştur. Prediksyon modelinin oluşturulmasında lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Oluşturulan modellerin doğruluğu alıcı işletim karakteristiği eğrileriyle test edilmiştir. Modelin kalibrasyonu Hoslem-Lemeshow testi ve kalibrasyon eğrileri ile test edilmiştir. Modelin iç validasyonu önyükleme (*bootstrapping*) metodu kullanılarak oluşturulan 10.000 farklı veriseti kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Dahil edilen 488 hastada 136 (%27.9) siklus 24. haftanın üzerinde devam eden gebelikle sonuçlanmıştır. Bazal modelde hasta yaşı, bazal antral folikül sayısı ve bazal lüteinize edici hormon seviyeleri kullanıldı . Hastanın yaşının 37yıldan büyük olması durumunda başarı olasılığının azaldığı (olasılık oranı: 0.07, 95% güven aralığı 0.00-0.36), antral folikül sayının 5'ten az olması durumunda başarının azaldığı (olasılık oranı: 0.15, 95% güven aralığı 0.02-0.53) ve lüteinize edici hormon seviyesinin 6mIU/mL'den fazla olması durumunda başarının arttığı gözlemlendi (olasılık oranı: 2.24, 95% güven aralığı 1.27-3.94). Bazal modelin doğruluğu test edildiğinde eğri altında kalan alanın 0.68 (95% güven aralığı: 0.62-0.74) ve %10 sabit yanlış pozitiflik oranı için modelin sensitivitesinin 0.28 (95% güven aralığı: 0.17-0.39) olduğu görüldü. Kombine modelin oluşturulmasında bazal model parametrelerine ek olarak stimülasyon siklusunun süresi, transfer gününde endometrial kalınlık, transfer edilen embriyonun sayısı ve grade'i kullanıldı. Süre olarak 10 gün veya daha uzun (olasılık oranı: 2.23, 95% güven aralığı 1.17-4.42) ve transfer gününde

endometrial kalınlığı 9mm'den geniş olan (olasılık oranı: 2.07, 95% güven aralığı 1.00-4.53) sikluslar daha başarılı olarak izlendi. Transfer edilen embriyo karakteristikleri incelendiğinde tek grade B embriyo transferinin başarıyı önemli ölçüde olumsuz etkilediği görüldü (olasılık oranı: 0.07, 95% güven aralığı 0.00-0.39). Kombine modelin doğruluğu incelendiğinde eğri altında kalan alanın 0.76 (95% güven aralığı: 0.70-0.81) ve %10 sabit yanlış pozitiflik oranı için modelin sensitivitesinin 0.31 (95% güven aralığı: 0.20-0.42) olduğu görüldü. Kombine modelin tutarlılığı bazal modele göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla izlendi (AUC: 0.76 karşı AUC: 0.68, sırasıyla $P<.001$ De Long testi). Hoslem-Lemeshow testi modelin kalibrasyonunun iyi olduğunu gösterdi ($P=.848$).

Sonuç: Araştırmamızın sonucunda iyi tutarlılığa ve kalibrasyona sahip bir prediksiyon modeli geliştirdik. Yedi parametreden oluşan kombine model hastalara bilgi verilmesi, tedavi kararın alınması, oosit toplanması sonrası *pooling* amaçlı embriyo dondurulma yada transfer kararının alınması aşamasında faydalı olabilir.

SUMMARY

INTRODUCTION: Aim of this study was to determine variables associated with live birth in first time in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles and build a predictive model.

MATERIAL AND METHODS: This was a retrospective cohort study conducted in Ankara University Department of Obstetrics and Gynecology between years 2010 and 2017. Nulliparous women younger than 45 years-old undergoing IVF/ICSI for the first time were included in the study. Frozen embryo transfers, canceled induction cycles, freeze-all cycles, cycles in which more than two embryos were transferred and patients with incomplete information were excluded from analysis. Two prediction models were built using multivariate logistic regression with a subset of the dataset and then were validated using bootstrapping methods.

RESULTS: In total, 488 women were included in the study with 136 (27.9%) live births. Training dataset consisted of 305 women with a similar live birth rate. The basal model was built using variable age, antral follicle count, and basal luteinizing hormone levels. Age over 37 years (odds ratio: 0.07, 95% confidence interval: 0.00-0.36) and antral follicle count below 5 (odds ratio: 0.15, 95% confidence interval: 0.02-0.53) was associated with poorer outcomes whereas an luteinizing hormone level above 6mIU/mL (odds ratio: 2.24, 95% confidence interval: 1.27-3.94) was associated with better outcomes. Optimism adjusted area under the curve of this model was 0.68 (95% confidence interval: 0.62-0.74). Combined model in addition to basal model variables included the length of induction cycle, the endometrial thickness at the day of transfer, grade and count of the transferred embryo. Cycles lasting more than ten days (odds ratio: 2.23, 95% confidence interval: 1.17-4.42), an endometrial thickness greater than 9mm (odds ratio: 2.07, 95% confidence interval: 1.00-4.53) were associated with better outcomes. Optimism adjusted area under the curve of this model was 0.76 (95% confidence interval: 0.70-0.81). Calibration of both models was good according to Hoslem-Lemeshow test ($P=0.979$ and $P=0.848$, respectively).

CONCLUSION: This internally validated prediction model has good calibration and can be used predicting outcomes in first time IVF/IVSI cycles with modest sensitivity.



KAYNAKÇA

1. Sunkara SK, Seshadri S. Increase in older women presenting as unexplained subfertility may explain overuse of in vitro fertilisation BMJ 2014;348:g1583
2. van Eekelen R, Scholten I, Tjon-Kon-Fat RI, van der Steeg JW, Steures P, Hompes P et al. Natural conception: repeated predictions over time. Hum Reprod. 2017 ;32:346-353.
3. 2003 Assisted reproductive technology (ART) report. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
(at <http://www.cdc.gov/ART/ART2003/index.htm>.)
4. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ;10:CD008046.
5. Toftager M, Bogstad J, Løssl K, Prætorius L, Zedeler A, Bryndorf T et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. Hum Reprod. 2017 ;32 :556-567.
6. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. Lancet. 1996;348:1402-6.
7. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010 ;16 :577-89.
8. Smeenk JM, Stolwijk AM, Kremer JA, Braat DD. External validation of the templeton model for predicting success after IVF. Hum Reprod. 2000;15(5):1065-8.
9. Crosignani PG. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. Hum Reprod. 2017;32(8):1556-9.
10. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009;360(3):236-43.
11. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Bossuyt PM, Hompes PG, van der Veen F, Mol BW. Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? BJOG. 2006;113(7):825-31.
12. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Hamilton CJ, Straatman H, Hollanders JM, Goverde HJ, van Dop PA, Verbeek AL. Prognostic models for the probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and the importance of testing their predictive value. Hum Reprod. 1996;11(10):2298-303.
13. Minaretzis D, Harris D, Alper MM, Mortola JF, Berger MJ, Power D. Multivariate analysis of factors predictive of successful live births in in vitro

fertilization (IVF) suggests strategies to improve IVF outcome. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15(6):365-71.

14. Hunault CC, Eijkemans MJ, Pieters MH, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC, Macklon NS. A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. *Fertil Steril.* 2002;77(4):725-32.
15. Ferlitsch K, Sator MO, Gruber DM, Rucklinger E, Gruber CJ, Huber JC. Body mass index, follicle-stimulating hormone and their predictive value in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21(12):431-6.
16. Ottosen LD, Kesmodel U, Hindkjaer J, Ingerslev HJ. Pregnancy prediction models and eSET criteria for IVF patients--do we need more information? *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(1):29-36.
17. Lintsen AM, Eijkemans MJ, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Habbema JD, Braat DD. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2455-62.
18. Carrera-Rotllan J, Estrada-Garcia L, Sarquella-Ventura J. Prediction of pregnancy in IVF cycles on the fourth day of ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(9):387-94.
19. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med.* 2011;8(1):e1000386.
20. Dessolle L, Freour T, Ravel C, Jean M, Colombel A, Darai E, Barriere P. Predictive factors of healthy term birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1220-6.
21. Arvis P, Lehert P, Guivarc'h-Leveque A. Simple adaptations to the Templeton model for IVF outcome prediction make it current and clinically useful. *Hum Reprod.* 2012;27(10):2971-8.
22. Porcu G, Lehert P, Colella C, Giorgetti C. Predicting live birth chances for women with multiple consecutive failing IVF cycles: a simple and accurate prediction for routine medical practice. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:1.
23. van Loendersloot LL, van Wely M, Repping S, Bossuyt PM, van der Veen F. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy. *Hum Reprod.* 2013;28(11):2972-80.
24. Dhillon RK, McLernon DJ, Smith PP, Fishel S, Dowell K, Deeks JJ, Bhattacharya S, Coomarasamy A. Predicting the chance of live birth for women undergoing IVF: a novel pretreatment counselling tool. *Hum Reprod.* 2016;31(1):84-92.
25. Meijerink AM, Cissen M, Mochtar MH, Fleischer K, Thoonen I, de Melker AA, Meissner A, Repping S, Braat DD, van Wely M, Ramos L. Prediction model for live birth in ICSI using testicular extracted sperm. *Hum Reprod.* 2016;31(9):1942-51.

26. Tannus S, Hatirnaz S, Tan J, Ata B, Tan SL, Hatirnaz E, Kenat-Pektas M, Dahan MH. Predictive factors for live birth after in vitro maturation of oocytes in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2017.
27. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017;107(3):641-8 e2.
28. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2012;98(1):102-8.
29. Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohi J, Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010;93(2):447-54.
30. Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. 2007;88(2):446-51.
31. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(5):532-8.
32. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2720-7.
33. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom PO, Kluge L, Larsson I, Loft A, Mikkelsen-Englund AL, Stenlof K, Wistrand A, Thurin-Kjellberg A. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1621-30.
34. Shapiro S, Wilk B. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965; 52: 591–611
35. Hosmer W, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2000. New York: Wiley
36. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989 ;79 :340-9.
37. Akaike H. Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. 1973 In B. N. Petrov, & F. Csaki (Eds.), *Proceedings of the 2nd International Symposium on Information Theory* (pp. 267-281). Budapest: Akademiai Kiado.
38. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2014; Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
39. Harrell F. rms: Regression Modeling Strategies. 2016; R package version 4.5-0. <http://CRAN.R-project.org/package=rms>
40. Gerds T. ModelGood: Validation of risk prediction models. 2014; R package version 1.0.9. <http://CRAN.R-project.org/package=ModelGood>

41. Foucher Y. ROC632: Construction of diagnostic or prognostic scoring system and internal validation of its discriminative capacities based on ROC curve and 0.633+ bootstrap resampling. 2013; R package version 0.6. <http://CRAN.R-project.org/package=ROC632>
42. Kuhn M. caret: Classification and Regression Training. 2016; R package version 6.0-68. <http://CRAN.R-project.org/package=caret>
43. Robin X. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011; 12:77.
44. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariate prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15:361–87.
45. Nelson SM, Fleming R, Gaudoin M, Choi B, Santo-Domingo K, Yao M. Antimullerian hormone levels and antral follicle count as prognostic indicators in a personalized prediction model of live birth. *Fertil Steril*. 2015;104(2):325-32.
46. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimullerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril*. 2015;103(4):923-30 e1.
47. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BJOG*. 2015;122(3):434-43.
48. Sukur YE, Ozmen B, Ozdemir ED, Seval MM, Kalafat E, Sonmezer M, Berker B, Aytac R, Atabekoglu CS. Final oocyte maturation with two different GnRH agonists in antagonist co-treated cycles at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(1):5-10.
49. Seval MM, Ozmen B, Atabekoglu C, Sukur YE, Simsir C, Kan O, Sonmezer M. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant human chorionic gonadotropin improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(9):1146-51.
50. Yildiz GA, Sukur YE, Ates C, Aytac R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:66-70.
51. Ozmen B, Sukur YE, Seval MM, Ates C, Atabekoglu CS, Sonmezer M, Berker B. Dual suppression with oral contraceptive pills in GnRH antagonist cycles for patients with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:137-40.
52. Cetinkaya ES, Berker B, Aytac R, Atabekoglu C, Sonmezer M, Ozmen B. The value of the progesterone-to-estradiol ratio on the day of hCG administration in predicting ongoing pregnancy and live birth rates in normoresponders undergoing GnRH antagonist cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):452-7.

53. Taskin EA, Atabekoglu CS, Musali N, Oztuna D, Sonmezer M. Association of serum estradiol levels on the day of hCG administration with pregnancy rates and embryo scores in fresh ICSI/ET cycles down regulated with either GnRH agonists or GnRH antagonists. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(2):399-405.
54. Munch EM, Sparks AE, Zimmerman MB, Van Voorhis BJ, Duran EH. High FSH dosing is associated with reduced live birth rate in fresh but not subsequent frozen embryo transfers. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1402-9.
55. Adeviye Ersahin A, Acet M, Ersahin SS, Dokuzeylul Gungor N. Frozen embryo transfer prevents the detrimental effect of high estrogen on endometrium receptivity. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017;18(1):38-42.
56. Lu X, Hong Q, Sun L, Chen Q, Fu Y, Ai A, Lyu Q, Kuang Y. Dual trigger for final oocyte maturation improves the oocyte retrieval rate of suboptimal responders to gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1356-62.
57. Broekmans FJ, Verweij PJ, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Witjes H. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1688-97.
58. Chen CD, Chiang YT, Yang PK, Chen MJ, Chang CH, Yang YS, Chen SU. Frequency of low serum LH is associated with increased early pregnancy loss in IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(4):449-57.
59. Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD005070.

Tablo 1. Literatürde bildirilen prediksyon modelleri, hasta sayıları, parametreler ve prediksyon güçleri.

Çalışma ve yılı	Sonuç	Hasta sayısı	Modelde kullanılan parametreler	AUC
Stolwijk 1996	12 hafta üzeri devam eden gebelik	1189	Yaş, önceki gebelik, fertilize oosit sayısı, embriyo sayısı ve kalitesi	0.67
Templeton 1996	Canlı doğum	36961	Yaş, infertilite süresi, önceki IVF denemeleri, infertilite sebebi, önceki gebelik	0.64
Minaretzis 1998	Canlı doğum	544	Yaş, embriyo kalitesi	Bildirilmemiş
Huanult 2002	12 hafta üzeri devam eden gebelik	642	Yaş, toplanan oosit sayısı, embriyo kalitesi	0.68
Ferlitsch 2004	Klinik gebelik	171	Bazal FSH, VKİ	Bildirilmemiş
Ottosen 2007	Klinik gebelik	2193	Yaş, VKİ, Bazal FSH, embriyo kalitesi	0.64
Lintsen 2007	1 yıllık kümülatif gebelik oranı	4928	Yaş, infertilite süresi, önceki gebelik, infertilite sebebi	0.57
Rotllan 2007	Gebelik oranı	110	Yaş, antral folikül sayısı, estrogen seviyesi	Bildirilmemiş
Nelson 2011	Canlı doğum	144018	Yaş, infertilite süresi, infertilite sebebi, önceki IVF denemeleri, önceki gebelik, kullanılan ilaçlar, ICSI kullanımı	0.63
Dessolle 2011	Canlı doğum	872	Yaş, VKİ, sigara, embriyo transfer günü	0.66
Arvis 2012	Canlı doğum	12901	Yaş, infertilite süresi, önceki IVF denemeleri, infertilite sebebi, önceki gebelik, bazal FSH, VKİ, sigara	0.71
Loendersloot 2013	Canlı doğum	3126	Yaş, infertilite süresi, önceki gebelik, infertilite sebebi, bazal FSH, önceki IVF denemeleri, embriyo sayısı ve kalitesi	0.68
Porcu 2013	Canlı doğum	151	Yaş, Bazal FSH, erkek faktör infertilite, önceki gebelik, embriyo kalitesi	0.75
Dhillon 2015	Canlı doğum	9915	Yaş, VKİ, ırk, önceki gebelik, önceki düşük, antral folikül sayısı, infertilite süresi	0.62
Meijerink 2016	Canlı doğum	1559	Yaş, önceki ICSI denemeleri, erkek LH düzeyi, erkek testesteron düzeyi, sperm motilitesi, Azospermi çeşidi	0.62
Vaegter 2017	Canlı doğum	8182	Yaş, endometrial kalınlık, infertilite sebebi, over rezervi, embriyo kalitesi, kadının boyu	0.67
Tannus 2017	Canlı doğum	159	İnferilite süresi, toplanan oosit sayısı, embriyo kalitesi ve sayısı	Bildirilmemiş
Şimdiki çalışma	Canlı doğum	488	Yaş, antral folikül sayısı, bazal LH düzeyi, KOH süresi, endometrium kalınlığı, embriyo sayısı ve kalitesi	0.76

AUC: eğri altında kalan alan, IVF: iv-vitro fertilizasyon, ICSI: intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, VKİ: vücut kitle endeksi, FSH: folikül stimulan hormon, LH: lüteinize edici hormon, KOH: kontrollü ovaryan hiperstimulasyon

Tablo 2. Modelin oluşturulmasında kullanılan kohortun hasta karakteristikleri.

<i>Hasta karakteristikleri</i>	Canlı doğum (n:85)	Canlı doğum yok (n:220)	P†
Yaş, median (IKA)	29.0 (26.00-32.0)	31.0 (27.0-36.0)	.004
Vücut kitle endeksi kg/m ² , median (IKA)	22.4 (21.1-26.2)	23.8 (21.6-26.6)	.132
İnfertilite süresi, median (IKA)	5.0 (3.0-6.0)	5.0 (3.0-8.0)	.664
Tubal tıkanıklık			
- Unilateral, n(%)	2 (2.4)	7 (3.2)	.999
- Bilateral, n(%)	4 (4.7)	8 (3.6)	.743
İnfertilite sebebi			
- Erkek faktörü, n(%)	28 (32.9)	93 (42.3)	.152
- Kadın faktörü, n(%)	14 (16.5)	43 (19.5)	.624
- İzah edilemeyen infertilite, n(%)	43 (50.6)	84 (38.2)	.052
Antral folikül sayısı, n(%)			
- ≥5 folikül	62 (72.9)	130 (59.1)	.025
- <5 folikül	2 (2.4)	38 (17.3)	<.001
- Polikistik overler	21 (24.7)	52 (23.6)	.881
Bazal folikül stimüle edici hormon düzeyi mIU/mL, median (IKA)	7.0 (6.0-9.0)	7.2 (6.0-9.1)	.864
Bazal östradiol düzeyi pg/mL, median (IKA)	44.0 (29.5-56.0)	40.5 (30.0-54.0)	.973
Bazal lüteinizan hormon düzeyi mIU/mL, median (IKA)	5.3 (3.7-7.0)	5.0 (3.2-6.0)	.045
<i>Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon karakteristikler</i>			
Başlangıç gonadotrophin dozu IU, median (IKA)	225.0 (225.0-300.0)	225.0 (225.0-300.0)	.894
Down-regülasyon metodu			
- Antagonist, n(%)	82 (96.5)	200 (90.9)	.144
- Agonist, n(%)	3 (3.5)	20 (9.1)	
İndüksiyon için kullanılan gonadotropin çeşidi			
- Sadece HMG, n(%)	23 (27.1)	73 (33.2)	.337
- Sadece rekombinant FSH, n(%)	12 (14.1)	25 (11.4)	.558
- Rekombinant FSH ve HMG sırasıyla kullanım, n(%)	50 (58.8)	122 (55.4)	.609
Ovulasyon tetikleme için kullanılan ilaç çeşidi			
- Sadece GnRH Agonist, n(%)	7 (8.2)	21 (9.6)	.827
- Sadece hCG , n(%)	63 (74.1)	167 (75.9)	.767
- GnRH agonist ve hCG, n(%)	15 (17.7)	32 (14.5)	.485
Total gonadotropin dozu IU, median (IKA)	2400 (1800-3000)	2400 (2025-2925)	.566
Tetikleme gününde >17mm folikül sayısı, median (IKA)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	.242

<i>Hasta karakteristikleri</i>	Canlı doğum (n:85)	Canlı doğum yok (n:220)	P†
Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon süresi, median (IKA)	12.0 (11.0-12.0)	11.0 (10.0-12.0)	.003
Tetikleme gününde östradial düzeyi pg/mL, median (IKA)	2018 (1370-3196)	1729 (993-2868)	.071
Tetikleme gününde progesteron düzeyi, median (IKA)	0.54 (0.41-1.00)	0.67 (0.47-1.05)	.331
Tetikleme gününde lüteinizan hormon düzeyi mIU/mL, median (IKA)	2.0 (1.2-3.5)	2.0 (1.0-3.5)	.571
<i>Oosit toplama ve transfer karakteristikleri</i>			
Alınan oosit sayısı, median (IKA)	10.0 (6.0-14.0)	8.0 (5.0-13.0)	.007
Matür (MII) oosit sayısı , median (IKA)	9.0 (4.0-12.0)	5.0 (3.0-10.0)	<.001
Fertilizasyon oranı %, median (IKA)	69.2 (46.4-89.9)	50.0 (33.3-80.0)	.007
Transfer gününde endometrial kalınlık mm, median (IKA)	11.0 (10.0-12.0)	10.0 (9.0-12.0)	.001
Transfer edilen embriyo sayısı			
- Tek, n(%)	65 (76.5)	151 (68.6)	.206
- Çift, n(%)	20 (23.5)	69 (31.4)	
Transfer edilen embriyo grade'i			
- Grade A, n(%)	83 (97.6)	185 (84.1)	<.001
- Grade B, n(%)	2 (3.4)	35 (15.9)	
Transfer edilen embriyo günü			
- Gün 3 embriyo, n(%)	66 (77.6)	184 (83.6)	.246
- Gün 5 embriyo, n(%)	19 (22.4)	36 (16.4)	

IKA: İnterkuartil aralık, HMG: İnsan menapozal gonadotropini, FSH: Folikül stimüle edici hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, hCG: İnsan koryonik gonadotropini

†Wilcoxon T testi veya Fisher kesin testi.

Tablo 3. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçları.

<i>Hasta karakteristikleri</i>	Olasılık oranı (95% güven aralıkları)	P†
Yaş, yıl	0.92 (0.87-0.97)	.001
Yaş >37 yıl	0.41 (0.17-0.88)	.032
İnfertilite süresi >10 yıl	0.41 (0.15-0.96)	.057
Tubal blok (unilateral veya bilateral)	0.97 (0.33-2.46)	.986
Vücut kitle endeksi kg/m ²	0.97 (0.91-1.03)	.425
İnfertilite sebebi		
- Kadın faktörü	Referans	
- İzah edilemeyen	1.72 (0.86-3.58)	.130
- Erkek faktörü	1.02 (0.50-2.16)	.948
Antral folikül sayısı		
- ≥5 folikül	Referans	
- <5 folikül	0.11 (0.01-0.40)	.004
- Polikistik overler	0.71 (0.38-1.27)	.260
Bazal folikül stimüle edici hormon düzeyi <13mIU/mL	1.21 (0.41-3.18)	.708
Bazal östradiol düzeyi pg/mL	0.99 (0.98-1.01)	.785
Bazal lüteinizan hormon düzeyi >6 mIU/mL	2.55 (1.45-4.49)	.001
<i>Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon karakteristikler</i>		
Başlangıç gonadotropin düzeyi ≥100 IU	2.81 (0.49-53.00)	.336
Down-regülasyon metodu		
- Antagonist	Referans	
- Agonist	0.36 (0.08-1.10)	.112
İndüksiyon için kullanılan gonadotropin çeşidi		
- Sadece HMG	Referans	
- Sadece rekombinant FSH	1.51 (0.62-3.57)	.348
- Rekombinant FSH ve HMG sırasıyla kullanım	1.34 (0.73-2.54)	.352
Ovulasyon tetikleme için kullanılan ilaç çeşidi		
- Sadece GnRH Agonist	Referans	
- Sadece hCG	1.02 (0.44-2.55)	.962
- GnRH agonist ve hCG	1.37 (0.50-3.94)	.540

<i>Hasta karakteristikleri</i>	Olasılık oranı (95% güven aralıkları)	P†
Total gonadotropin dozu (log) yaş için normalize edilmiş	1.47 (0.70-3.18)	.698
Tetikleme gününde >17mm folikül sayısı	1.07 (0.94-1.20)	.276
Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon süresi		
- 10 günden daha kısa	Referans	
- 10 gün veya daha uzun	2.46 (1.36-4.67)	.003
Tetikleme gününde östradiol düzeyi pg/mL		
- 500 ve 3000 pg/mL arasında	Referans	
- 500 pg/mL'den daha düşük	0.25 (0.04-0.94)	.077
- 3000 pg/mL'den daha yüksek	1.22 (0.62-2.36)	.542
Tetikleme gününde progesteron düzeyi	0.97 (0.79-1.11)	.745
Tetikleme gününde lüteinizan hormon düzeyi mIU/mL	1.00 (0.94-1.05)	.895
<i>Oosit toplama ve transfer karakteristikleri</i>		
Alınan oosit sayısı		
- 4 ile 20 arası	Referans	
- 4'ten az	0.25 (0.07-0.67)	.013
- 20'den fazla	2.16 (0.82-5.58)	.108
Matür (MII) oosit sayısı		
- 4 ile 15 arası	Referans	
- 4'ten az	0.48 (0.24-0.92)	.034
- 15'den fazla	1.02 (0.31-2.92)	.970
Transfer gününde endometrial kalınlık >9mm	2.18 (1.15-4.40)	.020
Transfer edilen embriyo sayısı		
- Tek	Referans	
- Çift	0.67 (0.37-1.18)	.179
Transfer edilen embriyo grade'i		
- Grade A	Referans	
- Grade B	0.12 (0.02-0.43)	.005
Transfer edilen embriyo günü		
- Gün 3 embriyo	Referans	
- Gün 5 embriyo	1.24 (0.65-2.31)	.499

MoM: *multiple of the median*, HMG: İnsan menapozal gonadotropini, FSH: Folikül stimüle edici hormon, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, hCG: İnsan koryonik gonadotropini

†Tek değişkenli lojistik regresyon

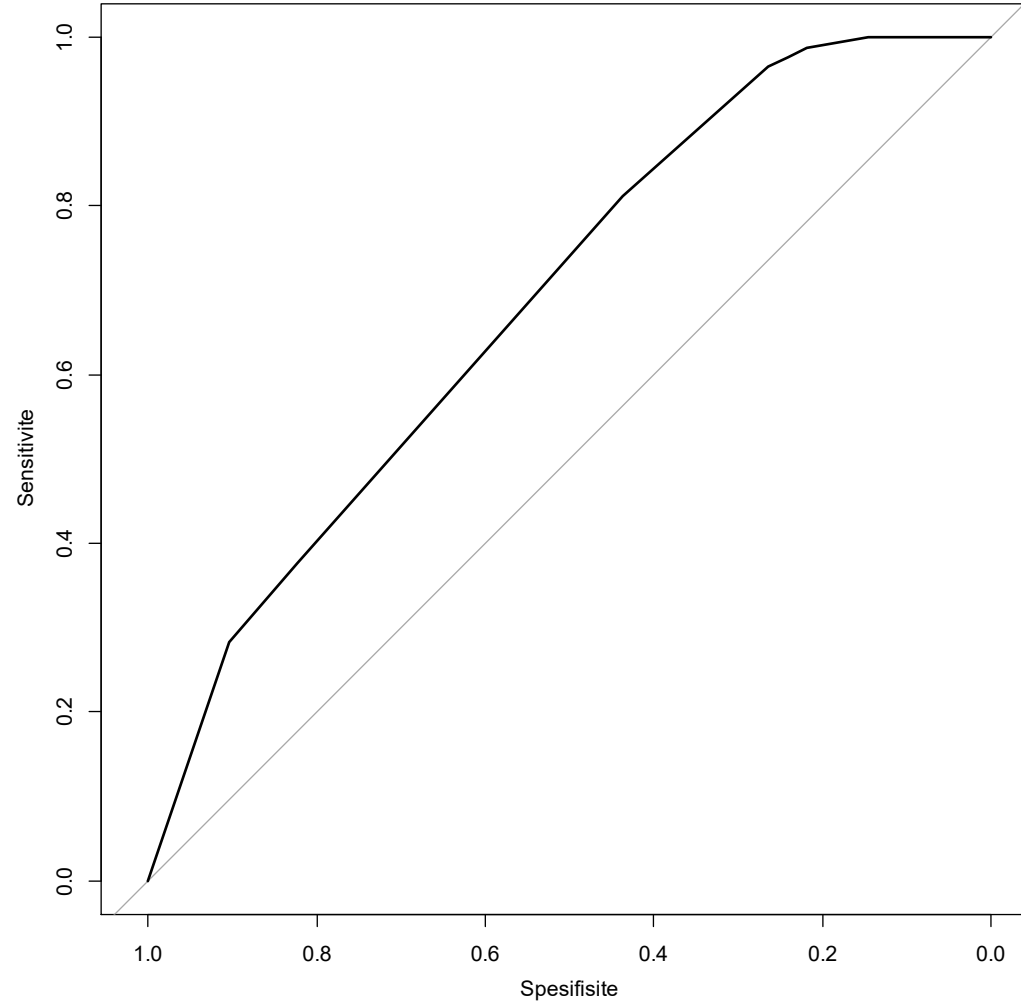
Tablo 4. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda oluşturulan modellerin olasılık oranları ve bias düzeltilmiş güven aralıkları.

Model	Olasılık oranı (95% güven aralıkları)	Bias düzeltilmiş <i>bootstrap</i> güven aralıkları†	P†
<i>Bazal model (AUC: 0.68, 95% güven aralıkları: 0.62-0.74)</i>			
Yaş			
- ≤37 yaş	Referans		
- >37 yaş	0.07 (0.00-0.36)	0.06-0.11	.011
Bazal antral folikül sayısı			
- ≥5 folikül	Referans		
- <5folikül	0.15 (0.02-0.53)	0.05-0.65	.012
- Polikistik overler	0.60 (0.32-1.09)	0.25-0.89	.102
Bazal luteinizan hormon seviyesi >6.0 mIU/mL	2.24 (1.27-3.94)	2.84-3.04	.004
<i>Kombine model (AUC: 0.76, 95% güven aralıkları: 0.70-0.81)</i>			
Yaş			
- ≤37 yaş	Referans		
- >37 yaş	0.10 (0.00-0.55)	0.07-0.09	.030
Bazal antral folikül sayısı			
- ≥5 folikül	Referans		
- <5folikül	0.23 (0.03-0.96)	0.10-0.12	.026
- Polikistik overler	0.50 (0.25-0.96)	0.29-0.50	.043
Bazal luteinizan hormon seviyesi >6.0 mIU/mL	2.36 (1.30-4.32)	3.23-3.26	.004
Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon süresi			
- 10 günden daha kısa	Referans		
- 10 gün veya daha uzun	2.23 (1.17-4.42)	2.88-3.42	.055
Transfer gününde endometrial kalınlık >9mm	2.07 (1.00-4.53)	2.17-4.28	.016
Transfer edilen embriyo grade'i ve sayısı			
- Tek, Grade A embriyo	Referans		
- Çift, Grade A embriyo	0.90 (0.45-1.77)	0.36-1.45	.697
- Tek, Grade B embriyo	0.07 (0.00-0.39)	0.06-0.07	.014
- Çift, Grade B embriyo	0.39 (0.02-2.65)	0.00-1.36	.456

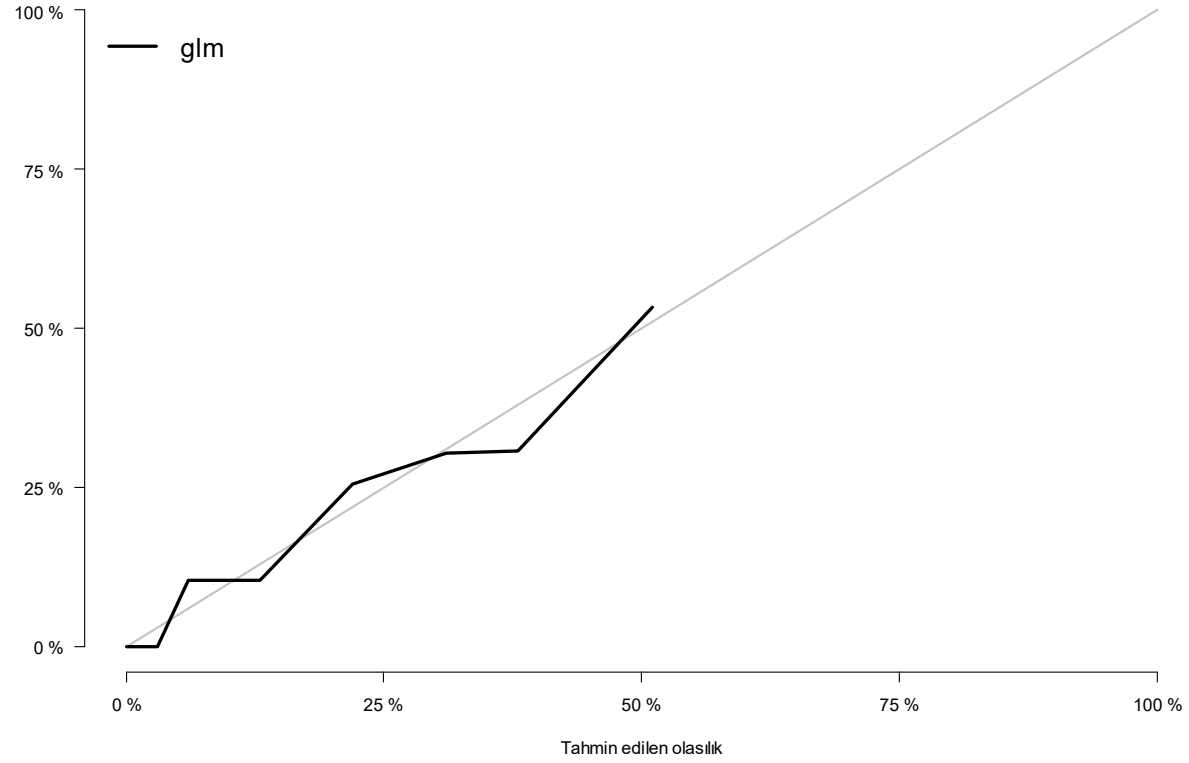
AUC: Eğri altında kalan alan

†Çok değişkenli lojistik regresyon † 10.000 kopyalı non-parametrik *bootstrap*

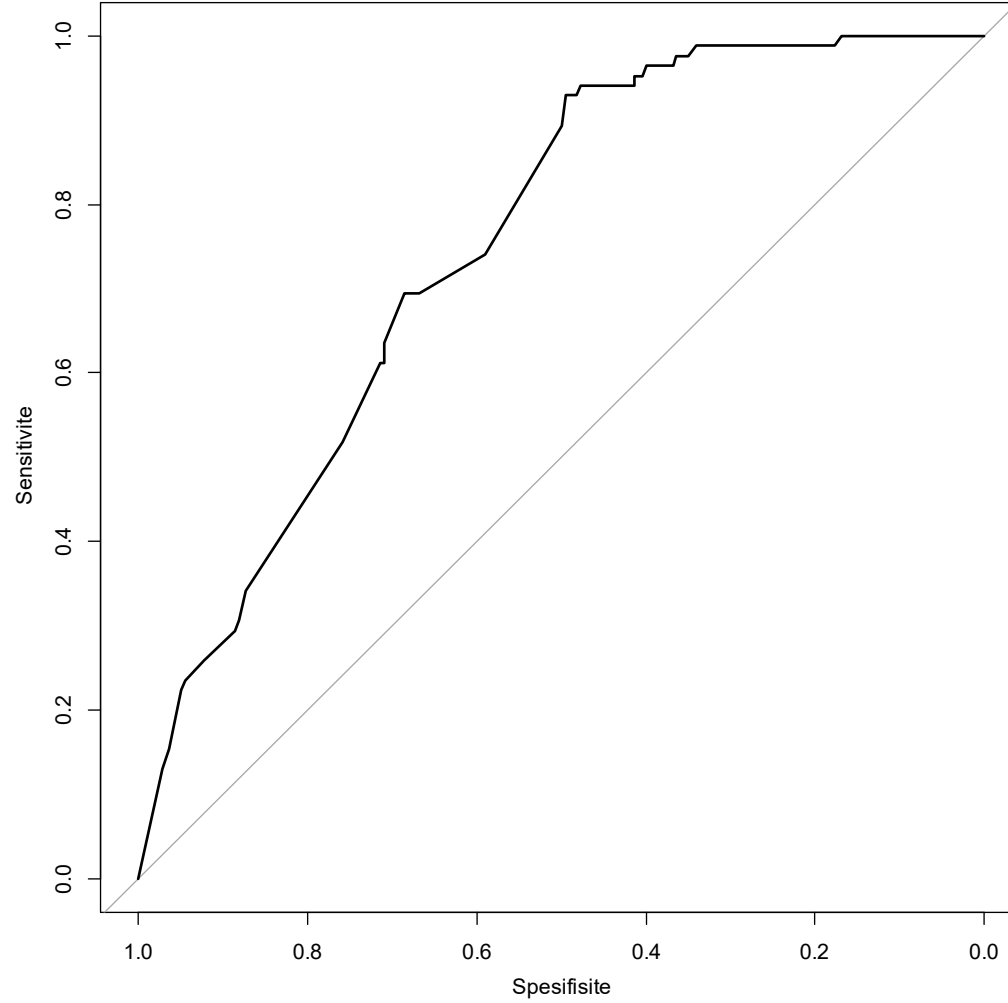
Şekil 1. Yaş, antral folikül sayısı ve luteinize edici hormon seviyesi parametrelerini kullanan bazal modelin alıcı işletim karakteristiği eğrisi (AUC: 0.68, 95% CI: 0.62-0.74). Bu modelin %10 sabit yanlış pozitiflik oranı için sensitivitesi 0.28 (95% CI: 0.17-0.39) olarak hesaplandı.



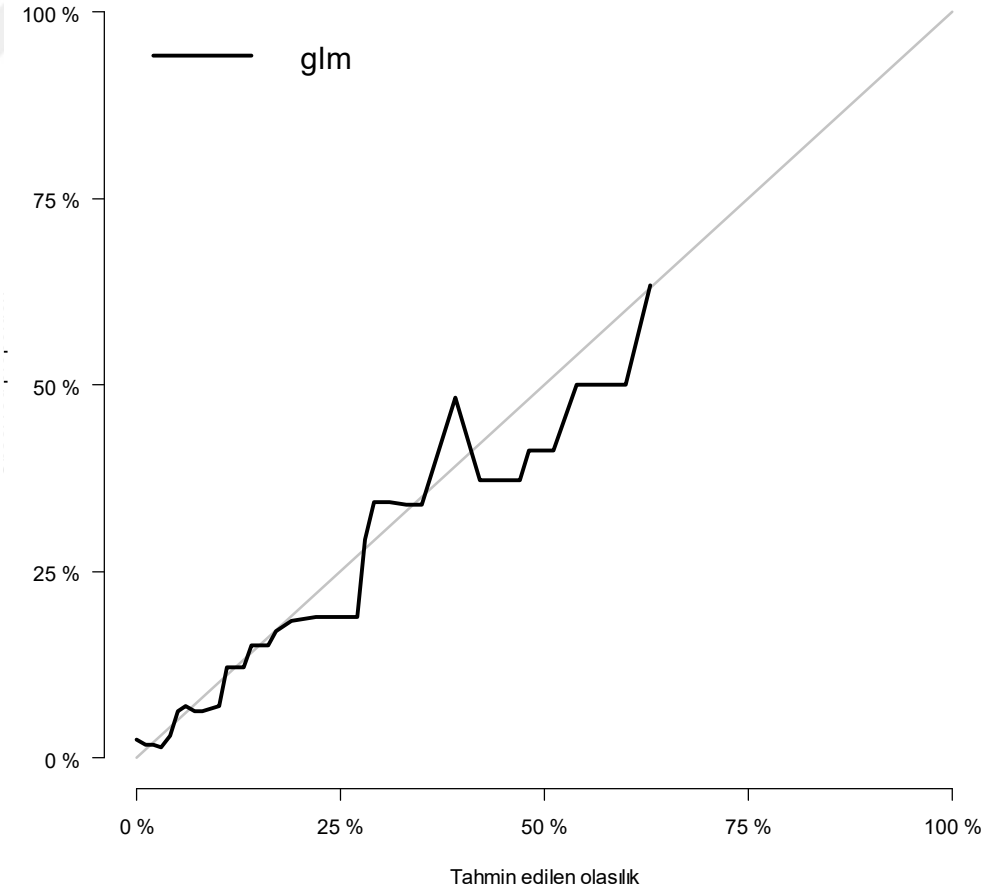
Şekil 2. Bazal modelin kalibrasyon eğrisi şekilde verilmiştir. Hoslem-Lemeshow testi modelin kalibrasyonunda bir problem saptanmadığını gösterdi ($P=0.979$).



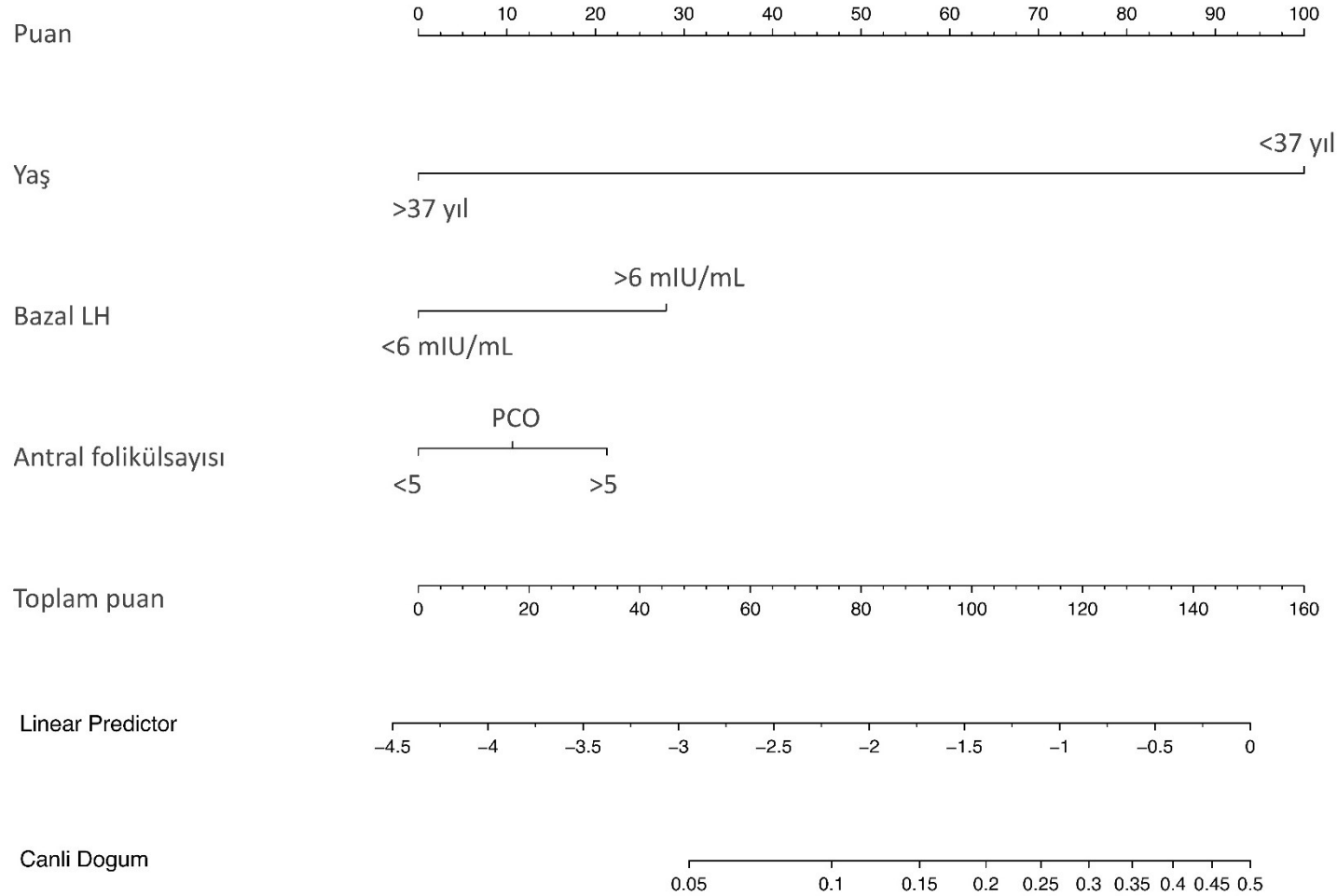
Şekil 3. Yaş, antral folikül sayısı, luteinize edici hormon seviyesi, siklus süresi, endometrial kalınlık, embriyo kalitesi ve sayısı parametrelerini kullanan bazal modelin alıcı işletim karakteristiği eğrisi (AUC: 0.76, 95% CI: 0.70-0.81). Bu modelin %10 sabit yanlış pozitiflik oranı için sensitivitesi 0.31 (95% CI: 0.20-0.42) olarak hesaplandı.



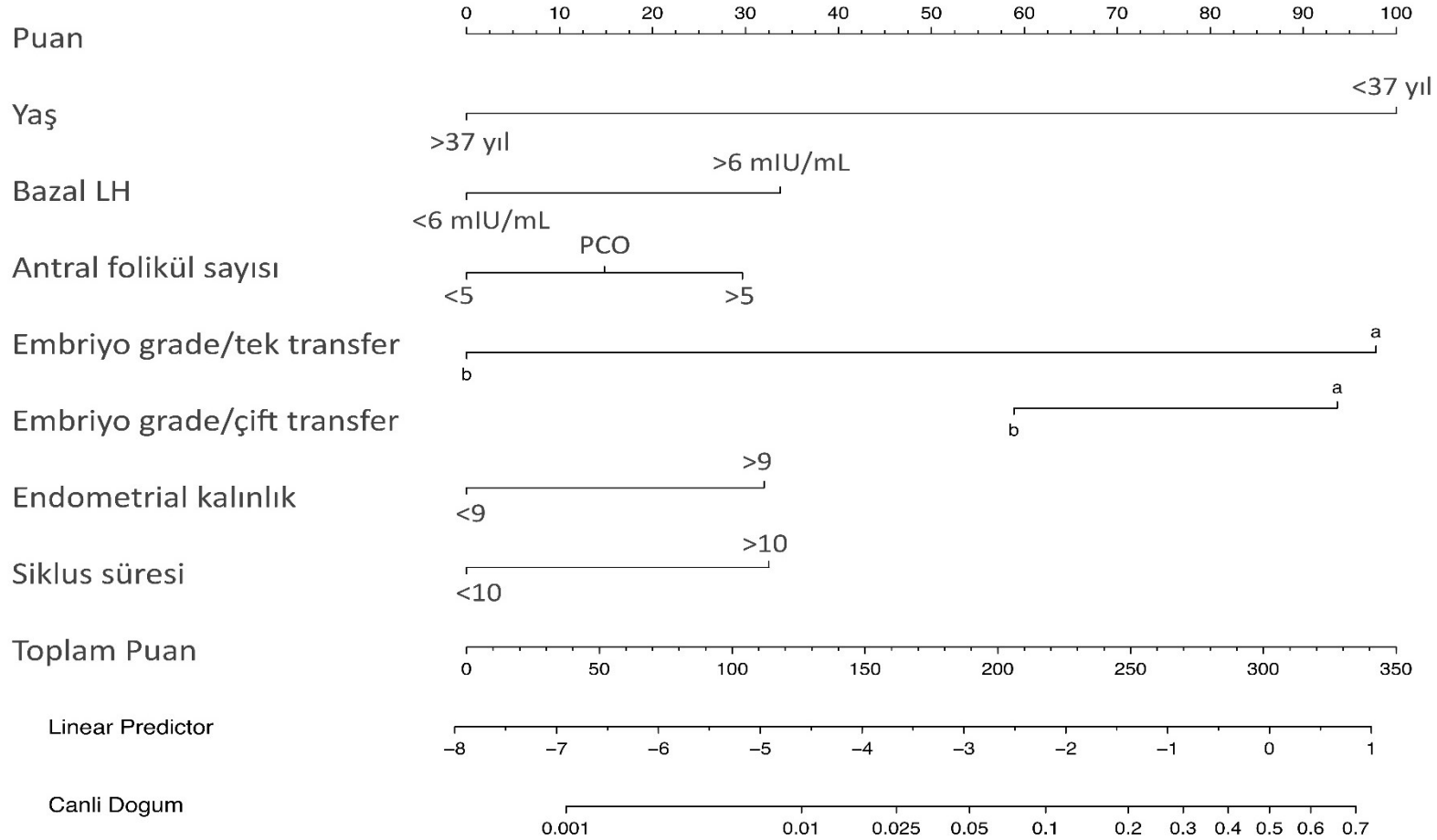
Şekil 4. Kombine modelin kalibrasyon eğrisi şekilde verilmiştir. Hoslem-Lemeshow testi modelin kalibrasyonunda bir problem saptanmadığını gösterdi (P=0.848).



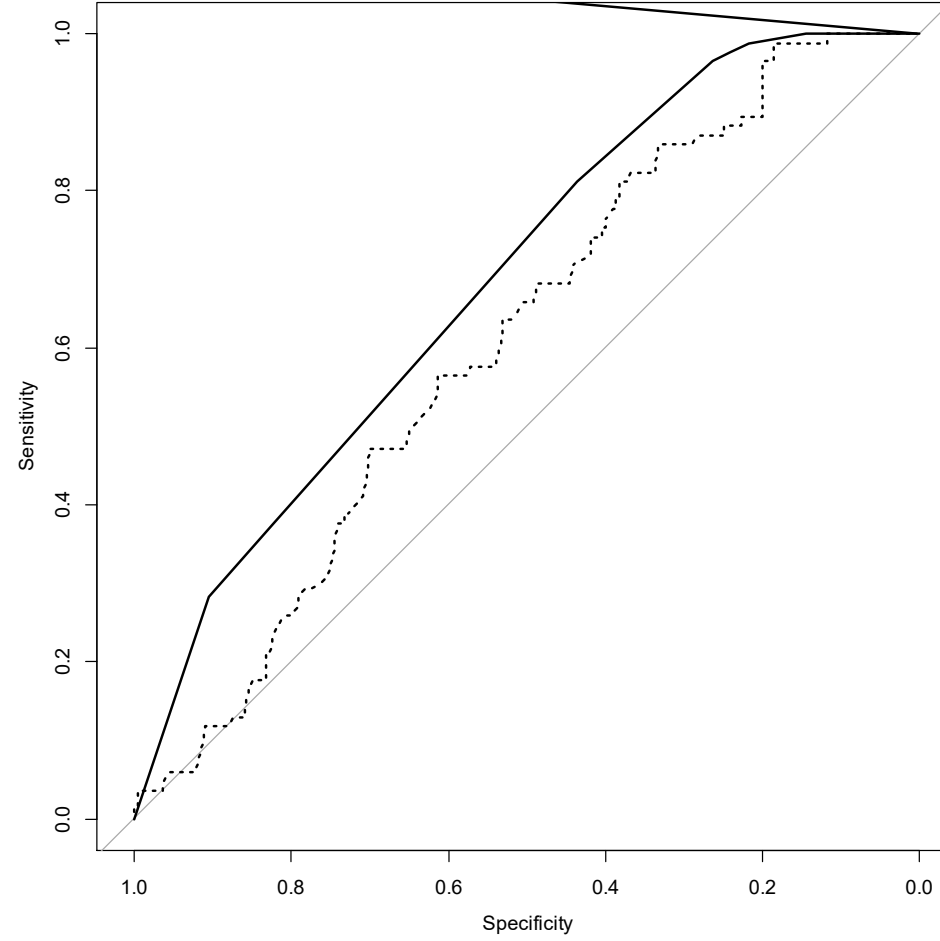
Şekil 5. Bazal modelin klinik kullanım için hazırlanmış nomogramı şekilde verilmiştir. Her bir parametre için üstte yer alan puan cetvelinde karşılık gelen puanlar toplandıktan sonra toplam puana denk gelen canlı doğum olasılığı en alt sırada gözlenebilir.



Şekil 6. Kombine modelin klinik kullanım için hazırlanmış nomogramı şekilde verilmiştir. Her bir parametre için üstte yer alan puan cetvelinde karşılık gelen puanlar toplandıktan sonra toplam puana denk gelen canlı doğum olasılığı en alt sırada gözlenebilir.



Şekil 7. Templeton modelinin alıcı işletim karakteristiği eğrisi ile (kesikli çizgi, AUC: 0.60, 95% CI: 0.53-0.67) bizim bazal modelimizin eğrisinin (düz çizgi, AUC:0.68, 95% CI:0.62-0.74) karşılaştırılması. Templeton modelinin %10 sabit yanlış pozitiflik için sensitivitesi 0.10 (95% CI: 0.03-0.19) olarak hesaplanırken bizim modelimizin sensitivitesinin 0.28 (95% CI: 0.17-0.39) olduğu görüldü. Ayrıca bizim modelimizin prediktif doğruluğunun daha yüksek olduğu De Long testi ile gösterildi (P=0.062).



Ek Şekiller 1-6: Canlı doğum ile çeşitli parametrelerin olasılık dağılım grafikleri.

