



T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

POSEİDON GRUP 1 VE 2 HASTALARDA FARKLI KONTROLLÜ  
OVARİAN HİPERSTİMULASYON (KOH) PROTOKOLLERİNİN  
İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU (ICSI)  
BAŞARISINA OLAN ETKİLERİNİ KARŞILAŞTIRMAK

Dr. Ezgi Ahat Sevilla

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

POSEİDON GRUP 1 VE 2 HASTALARDA FARKLI KONTROLLÜ  
OVARİAN HİPERSTİMULASYON (KOH) PROTOKOLLERİNİN  
İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU (ICSI)  
BAŞARISINA OLAN ETKİLERİNİ KARŞILAŞTIRMAK

Dr. Ezgi Ahat Sevilla  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Belgin Devranoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

## TEŞEKKÜR

Mesleğimizin sadece bir bilim değil, aynı zamanda bir sanat olduğunu bizlere her fırsatta öğreten, işini tutkuyla ve titizlikle yapan, hastalara gösterdiği özenle hepimize örnek olan değerli başhekimimiz ve hocamız Doç. Dr. Resul Karakuş'a,

Cerrahi eğitimimizde gösterdiği özveriyle beni her zaman hayran bırakan, bizleri iyi yetiştirmek için elinden geleni yapan, yeri geldiğinde abi, yeri geldiğinde hoca olan böylesine yetenekli bir cerrahtan işin ustalığını öğrenmeyi büyük bir şans olarak gördüğüm sevgili hocam Doç Dr. Çetin Kılıççı'ya

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, bizi ileri taşımak için çabalayan ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Pınar Kumru hocama,

Tez sürecimde değerli katkıları ve yönlendirmeleriyle bu çalışmayı şekillendiren danışman hocam Doç. Dr. Belgin Devranoğlu'na ve yardımlarını her zaman hissettiğim Doç. Dr. Müşerref Banu Yılmaz'a,

Uzmanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, her biri benim için birer rol model olan değerli hocalarım ve uzman abla ve abilerime,

Bu süreçte hep yanımda olan sevme kapasitesine sabrına hayran kaldığım titizliği ve sorumluluk bilinciyle süreci tamamlamamda bana en büyük desteği sağlayan hep yanımda olan canım eşim Leri Sevilla'ya,

İyi bir insan olabilmem için bana en büyük rehber olan, yeri geldiğinde abi, yeri geldiğinde hoca olarak desteğini her zaman hissettiğim, entelektüel derinliğiyle düşünce dünyamı zenginleştiren varlığıyla hayattaki yönümü bulmamı kolaylaştıran Ferit hocama,

Ve elbette, bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan, sevgileri ve destekleriyle hep yanımda olan sevgili annem ve babama,

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Ezgi Ahat Sevilla

İstanbul/2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO DİZİNİ .....	v
ŞEKİL DİZİNİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OVER YANITININ ÖNGÖRÜ PARAMETRELERİ .....	3
2.2. ZAYIF OVER YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	3
2.3. ZAYIF OVARYAN YANIT VE KOTU PROGNOZ KAVRAMI .....	4
2.3.1. Bologna Kriterleri .....	6
2.3.2. POSEIDON Sınıflaması.....	8
2.4. FOLLİKÜLOGENEZ VE GONADOTROPİNLERİN YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDEKİ ROLÜ .....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ .....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ .....	27
7. KAYNAKLAR.....	29

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>AFS</b>	: Antral folikül sayısı
<b>AMH</b>	: Anti-mullerian hormon
<b>E<sub>2</sub></b>	: Estradiol
<b>ESHRE</b>	: European Society for Human Reproduction and Embryology
<b>ET</b>	: Taze embriyo transferi
<b>FOI</b>	: Folikül oosit indeksi
<b>FORT</b>	: Folikül çıktı oranı
<b>FSH</b>	: Folikül stimulan hormon
<b>FSHR</b>	: Folikül stimulan hormon reseptörü
<b>GA</b>	: Güven aralığı
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
<b>hCG</b>	: İnsan koryonik gonadotropini
<b>hMG</b>	: İnsan menopozal gonadotropini
<b>ICSI</b>	: Intra sitoplazmik sperm injeksiyonu
<b>IVF</b>	: In-vitro fertilizasyon
<b>KOH</b>	: Kontrollü ovaryen hiperstimulasyona
<b>LH</b>	: Luteinizan hormon
<b>OHSS</b>	: Ovaryan hiper-stimülasyon sendromu
<b>OPU</b>	: Oosit toplama işlemi
<b>OS</b>	: Ovaryan stimülasyon
<b>OSI</b>	: Ovaryan duyarlılık indeksi
<b>P<sub>4</sub></b>	: Progesteron
<b>POR</b>	: Zayıf over yanıtı
<b>POI</b>	: Primer over yetmezliği
<b>POF</b>	: Prematür over yetmezliği
<b>POSEIDON</b>	: Patient Oriented Strategies Encompassing Individualised Oocyte Number
<b>SPSS</b>	: Statistical package for social sciences
<b>SWOT</b>	: Strength, weakness, opportunities, threats
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

**WHO** : Dünya sağlık örgütü  
**YÜT** : Yardımcı Üreme Teknolojileri



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> POSEIDON-1 ve POSEIDON-2 Hasta Gruplarının Demografik ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	18
<b>Tablo 2:</b> POSEIDON-1 ve POSEIDON-2 Hasta Gruplarının Ovaryan Stimülasyon Süreçleri ve Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	19
<b>Tablo 3:</b> POSEIDON-1 Grubunda R-FSH ve Kombine Gonadotropin Kullanımına Göre Klinik ve Ovaryan Stimülasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	21
<b>Tablo 4:</b> POSEIDON-2 Grubunda R-FSH ve Kombine Gonadotropin Kullanımına Göre Klinik ve Ovaryan Stimülasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	23

## ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1:** Folikül-oosit indeksi (FOI) kullanılarak değerlendirilen ovaryan direnç. Alviggi ve ark.'den alınarak yeniden yayımlanmıştır. ....6
- Şekil 2:** Yeni Poseidon kriterleri, Yardımcı Üreme Teknolojileri (ART) sırasında eksojen gonadotropinlere “beklenen” veya “beklenmedik” yetersiz yumurtalık yanıtı gösteren infertilite hastalarını tanımlamak ve sınıflandırmak amacıyla geliştirilmiştir. Düşük prognozlu hastalar, nicel ve nitel parametrelere dayalı olarak dört farklı gruba ayrılabilir. Bu parametreler şunlardır: 1. Hastanın yaşı ve beklenen embriyo anöploidi oranı; 2. Yumurtalık biyomarkerları [antral folikül sayısı (AFC) ve/veya anti-Müllerian hormon (AMH)]; ve 3. Hastanın önceki bir stimülasyon döngüsü yapıldıysa oosit miktarı açısından gösterdiği yumurtalık yanıtı. Çizim Chloé Xilinas, EXCEMED, Roma, İtalya tarafından yapılmıştır. ....10

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 hastalarında uygulanan farklı kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) protokollerinin (rekombinant FSH [rFSH] ve kombine [rFSH + hMG]) intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek ve bu protokollerin üreme sonuçları üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** 2014-2024 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi'nde tedavi gören toplam 295 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dahil edilen hastalar, POSEIDON Grup 1 (<35 yaş, yeterli over rezervi) ve Grup 2 (>35 yaş, yeterli over rezervi) kriterlerini karşılayan bireylerden oluşmaktadır. Hastalara, rekombinant FSH (rFSH) veya kombine (rFSH + hMG) protokolleri uygulanmıştır. Birincil sonuç klinik gebelik oranı olarak belirlenirken, sekonder sonuçlar arasında fertilize edilen oosit sayısı, toplanan toplam oosit ve metafaz II (MII) oosit sayıları, transfer edilen embriyo sayısı, stimülasyon süresi ve serum hormon seviyeleri yer almıştır.

**Bulgular:** rFSH protokolü, kombine protokole kıyasla daha yüksek toplam oosit ( $p<0.001$ ), MII oosit ( $p<0.001$ ) ve fertilize edilen oosit oranlarıyla ( $p<0.05$ ) ilişkilendirilmiştir. Kombine protokol grubunda, daha yüksek gonadotropin dozlarına ihtiyaç duyulmuş ( $p<0.001$ ), ancak klinik gebelik oranları açısından iki protokol arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.132$ ). Poseidon Grup 2 hastalarının, Grup 1 hastalarına göre daha ileri yaşta olduğu, daha düşük antral folikül sayısına ve daha uzun infertilite süresine sahip olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, POSEIDON sınıflamasına dayalı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini ve rFSH'nin oosit verimini artırmada daha etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark saptanamamış olup, bu durum, diğer faktörlerin tedavi sonuçlarına etkisini değerlendirme gerekliliğini vurgulamaktadır. Sonuçlar, POSEIDON Grup 1 ve 2 hastalarında bireyselleştirilmiş stimülasyon stratejilerinin önemine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** POSEIDON sınıflaması, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon, zayıf ovaryan yanıt, klinik gebelik oranı.

## ABSTRACT

**Objective:** This study aims to evaluate the effectiveness of different controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols (recombinant FSH [rFSH] and combined [rFSH + hMG]) in intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment and to compare their impact on reproductive outcomes in patients classified as POSEIDON Groups 1 and 2.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis was conducted on 295 patients treated at the IVF Unit of Zeynep Kamil Women's and Children's Diseases Training and Research Hospital between 2014 and 2024. Eligible patients met the criteria for POSEIDON Group 1 (<35 years, adequate ovarian reserve) and Group 2 (>35 years, adequate ovarian reserve). Patients underwent COH protocols using either recombinant FSH (rFSH) or a combined protocol (rFSH + hMG). The primary outcome was the clinical pregnancy rate, while secondary outcomes included the number of fertilized oocytes, total oocytes retrieved, metaphase II (MII) oocytes, embryos transferred, stimulation duration, and serum hormone levels.

**Results:** The rFSH protocol was associated with significantly higher total oocytes ( $p<0.001$ ), MII oocytes ( $p<0.001$ ), and fertilization rates ( $p<0.05$ ) compared to the combined protocol. The combined protocol required significantly higher gonadotropin doses ( $p<0.001$ ), but no significant difference in clinical pregnancy rates was observed between the two protocols ( $p=0.132$ ). POSEIDON Group 2 patients exhibited advanced maternal age, lower antral follicle counts, and longer infertility duration compared to Group 1 patients ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This study highlights the importance of personalized treatment approaches based on the POSEIDON classification and demonstrates the superior efficacy of rFSH in improving oocyte yield. However, the lack of significant differences in pregnancy rates underscores the need to consider additional factors influencing treatment outcomes. The findings emphasize the necessity of tailored stimulation strategies for POSEIDON Group 1 and 2 patients.

**Keywords:** POSEIDON classification, controlled ovarian hyperstimulation, poor ovarian response, clinical pregnancy rate.

# 1. GİRİŞ

İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisinin başarısı, büyük ölçüde kontrollü ovaryen hiperstimulasyon (KOH) sürecinde tedavilere verilen yanıtla bağlıdır. KOH'un amacı, bireyselleştirilmiş IVF/ICSI tedavisiyle gebelik şansını artırmak ve ovaryen stimülasyonun (OS) yol açabileceği iyatrojenik riskleri en aza indirmektir. OS sırasında hedef, yeterli sayıda olgun oosit elde etmek ve embriyo kalitesini artırarak gebelik oranlarını yükseltmektir. Ancak yetersiz veya zayıf yanıt, siklus iptali, embriyo kalitesinde azalma ve düşük gebelik oranları gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir.

OS rejimlerinin bireyselleştirilmesi, hastaların stimülasyona vereceği yanıtın doğru tahmin edilmesine dayalıdır. Kadınlar over rezerv testleri (ORT) kullanılarak zayıf, normal ve aşırı yanıt verenler olarak sınıflandırılabilir. Antimüllerian Hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFS), OS'ye yanıtın tahmin edilmesinde en yüksek doğruluğa sahip testler arasında yer alır.

Zayıf ovaryen yanıt, ilk olarak 1983 yılında Garcia ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, sonraki yıllarda bu alanda pek çok farklı sınıflama ve tedavi stratejisi geliştirilmiştir (1).

Polyzos ve Devroey, 2011 yılında yaptığı sistematik derlemede 47 randomize çalışmada, 41 farklı tanım kullanıldığı ve bu tanımlar arasında önemli ölçüde çeşitlilik olduğu tespit edilmiştir. Hiçbir tanım, çalışmalarda %50'den fazla benimsenmemiştir (2). Bu yayının ardından, aynı yıl Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), zayıf over yanıtı (POR) tanımındaki geniş çeşitliliği azaltmak için Bologna Kriterleri'ni (BC) belirlemeye çalıştı.

Bologna kriterleri, zayıf yanıt ileri yaş, düşük over rezervi ve önceki tedavilerde zayıf yanıt öyküsüne dayanarak tanımlamaktadır. Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıt tanısı, üç temel kriterden en az ikisinin sağlanması ya da maksimum stimülasyona rağmen en az iki tedavi döngüsünde yetersiz yanıtın (<4 oositin elde edilmesi) geçmişte yaşanmış olmasıyla belirlenebilir(3). Ancak bu kriterler, bazı tutarsızlıklar nedeniyle eleştirilmiştir. İleri yaş (40 yaş ve üstü) kadınları otomatik olarak “zayıf yumurtalık yanıtı” (POR) kategorisine dahil ederken, aynı yumurtalık rezervi değerlerine sahip daha genç kadınlar bu sınıflandırmaya

girmemektedir. Bu durum, yaşa dayalı sınıflandırmanın, bazı hasta gruplarını dışlayarak bilimsel araştırmaların kapsamını daralttığı şeklinde eleştirilmektedir. Bologna kriterleri, düşük yumurtalık rezerv test sonuçlarına sahip genç kadınları dışlamakta, bu da klinik çalışmalara dahil edilebilecek potansiyel bir hasta grubunun göz ardı edilmesine yol açmaktadır. Özellikle gelişmiş ultrason ve AMH (Anti-Müllerian Hormon) ölçümleri gibi modern testlerin mevcut olduğu bir ortamda, bu test sonuçlarının dikkate alınarak daha geniş ve kapsayıcı araştırmalar yapılması gerektiği savunulmaktadır. Üç temel parametre (ileri yaş, anormal yumurtalık rezerv testi, önceki zayıf yanıt) kullanılarak yapılan tanımlamalar, hangi klinik durumda hangi parametrenin kullanılacağı konusunda belirsizlik yaratmaktadır. Bologna kriterlerine yönelik bir diğer önemli eleştiri de, aynı alt gruba dahil edilen hastaların bile çok yüksek düzeyde heterojenite göstermesidir. Bu durum, benzer şekilde sınıflandırılmış hastaların aynı tedaviye çok farklı yanıtlar vermesine neden olmakta, ovaryan yanıt öngörmeyi zorlaştırmakta ve standart bir tedavi yönetim planı oluşturmayı engellemektedir(4,5) .

Bu eksiklikleri gidermek amacıyla 2016 yılında POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) sınıflaması geliştirilmiştir. POSEIDON sınıflaması, kadın yaşı, over rezerv testleri ve stimölasyon sonrası toplanan oosit sayısına göre hastaları dört alt gruba ayırmaktadır. Poseidon Grup 1 (<35 yaş) ve Grup 2 (>35 yaş) hastalar, yeterli over rezervine (AMH >1,2 ng/ml veya AFS >5) sahip olmalarına rağmen beklenmedik şekilde düşük yanıt veren hastalardır.

Son yayınlar, over rezervi yeterli olan POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 hastalarında yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonrası tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Farklı farmakolojik özelliklere sahip ajanların hangi durumlarda daha üstün performans gösterdiğini belirlemek, tedavi sonuçlarını iyileştirmek açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, ICSI tedavisinde kullanılan rekombinant Folikül Stimölün Hormon (rFSH) ve kombine (FSH + hMG) tedavi protokollerinin bu hasta grubundaki etkinliğinin araştırılması önemli bir adım olabilir. Bu çalışmada, ovölasyon indüksiyonu için yaygın olarak kullanılan rFSH ve kombine (FSH + hMG) protokollerinin Poseidon sınıflandırmasına göre belirlenen Grup 1 ve Grup 2 hastalarda ICSI başarısına olan etkileri karşılaştırılacaktır. Çalışmanın amacı, KOH protokollerinin bu hasta grubunda klinik

gebelik oranı üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve ayrıca sekonder olarak fertilize olan oosit sayısı, toplanan toplam oosit ve metafaz II (MII) oosit sayıları, transfer edilen embriyo sayısı, siklus süresi ve serum hormon seviyelerinin (FSH, LH, E2) karşılaştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. OVER YANITININ ÖNGÖRÜ PARAMETRELERİ

Üreme potansiyelinde azalma yaşayan infertil hastalar genellikle yaklaşan primer over yetmezliği (POI), prematür over yetmezliği (POF) veya zayıf over yanıtı (POR) olarak da tanımlanan bu grup—IVF/YÜT tedavilerine başvuran hasta kitlesinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır(6,7).

Bu hasta grubunun prevalansının artmakta olduğu gözlemlenmektedir; zira birçok kadın, hamileliklerini otuzlu yaşların sonlarına veya kırk yaşının ötesine ertelemektedir. Bu hastaların yarısından fazlasında spesifik bir etiyolojik neden belirlenmemektedir(8). Yaşlanmaya bağlı olarak yumurtalık foliküllerinin çoğunun tükenmesi iyi bir şekilde belgelenmişken, azalmış over rezervli ile ilişkili çeşitli etiyolojik faktörler de mevcuttur. Belirlenen etiyolojiler arasında literatürde kromozomal ve genetik etiyolojiler, metabolik, enzimatik, iatrojenik, toksik, otoimmün ve enfeksiyöz nedenler gibi farklı kaynaklar yer almaktadır(9).

Tüp bebek tedavisinde zayıf over yanıtı, kadınlarda %9 ila %24 oranında görülmekte ve bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir (10).Özellikle, bu hastaların kontrollü ovaryen hiperstimulasyona (KOH) yanıt verme olasılığı düşüktür; bu durum, standart tüp bebek protokolü çerçevesinde az sayıda oosit eldesi ile sonuçlanır. Sonuç olarak, yeterli sayıda ve kaliteli embriyonun transfer edilme olasılığı azalır ve bu da zayıf bir üreme prognozuna yol açar.

Ovaryen yanıtı tahmin etmek amacıyla farklı parametreler öne sürülmüştür. Bu parametreler arasında kadın yaşı, infertilite nedeni, vücut kitle indeksi (VKİ), antral folikül sayısı (AFS), anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve bazal FSH ile E2 seviyeleri bulunmaktadır. 2021 yılında 89.000 hastayı içeren bir meta-analiz, bazal FSH, AMH, AFS ve kadın yaşını ovaryen yanıtı öngörme başarıları açısından karşılaştırmıştır. Analiz sonuçlarına göre, AMH ve AFS'nin ovaryen yanıtı tahmin etmede en yüksek başarıyı gösteren parametreler olduğu saptanmıştır.

Bununla birlikte, over rezerv testlerinin kadın yaşıyla birleştirilmesinin öngörü gücünü artırdığı belirtilmiştir. Ancak, tek başına AMH modeline kadın yaşının eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirme sağlamadığı; buna karşılık, AFS modeline kadın yaşının eklenmesinin öngörü değerini anlamlı düzeyde

yükselttiği gösterilmiştir. Zayıf ovaryen yanıtı tahmin etmek için yaş için 38, AFS için 5 ve AMH için 1,18 ng/ml eşik değerleri önerilmektedir(11).

## 2.2. ZAYIF OVER YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kontrollü over stimülasyonuna yönelik zayıf over yanıtı, üreme tıbbında sıklıkla göz ardı edilen bir fenomendir. Bu durum, over stimülasyon sonrası elde edilen preovulatuvar foliküllerin sayısının, stimülasyon öncesinde mevcut olan antral foliküllerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde düşük olmasıyla karakterizedir. Düşük folikül üretim oranı (Follicle Output Rate, FORT) bu durumu tanımlamak için kullanılan önemli bir parametredir. Kontrollü ovaryen stimülasyon (KOH) sırasında zayıf yanıtı değerlendirmek için dikkat çeken bir model, 2011 yılında Genro ve ekibi tarafından geliştirilen folikül üretim oranı (FORT)'tur (12). Bu oran, FSH ile yapılan KOH sonrasında elde edilen preovulatuvar folikül sayısının, stimülasyondan önce mevcut olan küçük antral folikül havuzuna bölünmesiyle hesaplanır. Düşük bir FORT, stimülasyon başlangıcında mevcut olan antral foliküllerin sayısına kıyasla, KOH sonrası gelişen preovulatuvar foliküllerin sayısının daha az olması nedeniyle zayıf yanıtı işaret eder. İlginç bir şekilde, düşük FORT değerleri, düşük ovaryen rezerv belirteçleri ile ilişkilendirilmemiştir. Bu da, KOH sürecindeki hastaların yeterli ovaryen belirteçlere sahip olmalarına rağmen düşük FORT gösterebileceğini ortaya koymaktadır(12)

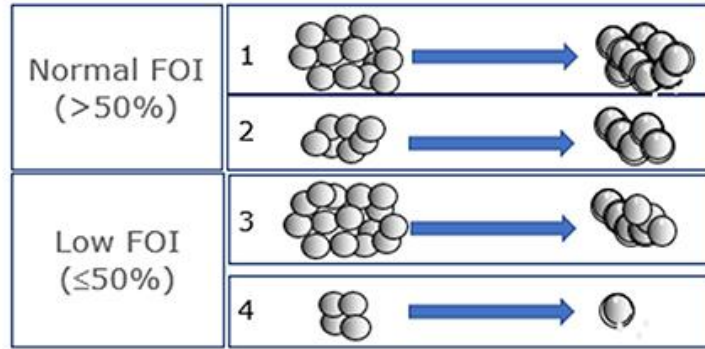
Zayıf ovaryen yanıtı değerlendirmek için kullanılabilecek bir diğer parametre ise ovaryen duyarlılık indeksi (OSI)'dir (13). OSI, uygulanan toplam FSH dozunun, toplanan oosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Yüksek bir OSI değeri, ovaryen stimülasyona karşı direnç olduğunu gösterir ve bu da zayıf yanıtı profiline işaret eder.

Her iki yöntem zayıf yanıtı değerlendirmede faydalı olsa da bazı dezavantajları vardır. FORT, toplanan oosit sayısını dikkate almaz, oysa bu canlı doğum oranlarıyla daha yakından ilişkilidir. OSI, kullanılan gonadotropin türünü veya rejimini hesaba katmaz ve düşük başlangıç dozlarıyla yanıltıcı olabilir. Ayrıca, OSI'nin AMH seviyeleriyle ilişkili olması, foliküler yanıtın dinamik doğasını değerlendirmede daha az güvenilir olmasına yol açar.

Folikül-Oosit İndeksi (FOI), oosit toplama sırasında elde edilen oosit sayısının başlangıçtaki antral folikül sayısına oranı olarak tanımlanmakta ve zayıf ovaryen

yanıtın değerlendirilmesinde yenilikçi bir parametre olarak önerilmektedir. FOI, geleneksel over rezerv belirteçleri ile karşılaştırıldığında, eksojen gonadotropinlere yanıt olarak foliküler büyümenin dinamik doğasını daha iyi yansıtmaya potansiyeline sahiptir. Bu bağlamda, hem FORT hem de FOI, zayıf ovaryen yanıtın durumunun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir (14)

**Follicle-Oocyte Index (FOI) = Oocyte number/Antral Follicles Count**



**Şekil 1:** Folikül-oosit indeksi (FOI) kullanılarak değerlendirilen ovaryen direnç. Alviggi ve ark.'den alınarak yeniden yayımlanmıştır.

### 2.3. ZAYIF OVARYAN YANIT VE KOTU PROGNOZ KAVRAMI

Zayıf ya da suboptimal over yanıtı gösteren infertilite hastalarının yönetimi, halen karşılanmamış önemli klinik ihtiyaçlar arasında yer almaktadır. Geleneksel OS protokolleri, çoğu kadında yeterli folikül gelişimi ve ideal östrojen seviyelerine ulaşmayı sağlar. Bu süreçte, eksojen gonadotropinlere verilen yanıtı değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçüt, olgun oosit sayısıdır; çünkü bu sayı, YÜT'de canlı doğum olasılığını doğrudan etkileyen bir faktördür (15). Kadınlar olgun oosit sayılarına göre genellikle zayıf, suboptimal, normal veya aşırı yanıt verenler olarak sınıflandırılır(16). Ancak, bu kategorilerin dışında, “hipo-yanıt verenler” olarak bilinen ve gonadotropinlere beklenmedik şekilde direnç gösteren bir hasta grubu da tanımlanmıştır. Bu hastalar, yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) gibi kriterlerle uyumlu dozlarda eksojen FSH almalarına rağmen düşük bir over yanıtı sergiler(17). Klinik olarak bu direnç, estradiol artışı ve folikül büyümesinde “başlangıçta yavaş yanıt” veya yaş, BMI ve over rezervi göz önüne alındığında beklenenden daha yüksek gonadotropin dozlarına ihtiyaç duyulması şeklinde kendini gösterir(18,19).

Suboptimal yanıt, esas olarak toplanan oosit sayısına (4-9 arası) dayansa da(20), hipoyanıt profili, stimülasyon sonucunda toplanan oosit sayısının OS başlangıcındaki antral folikül sayısı ile (AFS) uyuşmadığı durumları tanımlar. Bu hasta grubunda over yanıtının altında yatan patofizyolojinin sınırlı anlaşılmasının yanı sıra, zayıf over yanıtı olan hastaların tanımlanmasında tutarsızlıklar ve yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) uygulamalarında genellikle beklentilerin altında kalan sonuçlar dikkat çekmektedir.

"Zayıf ovaryen yanıt" terimi ilk kez 1983 yılında Garcia ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmış ve bu tanım, sonraki yaklaşık 40 yıl içinde farklı yazarlar tarafından çeşitli şekillerde ele alınmıştır. Polyzos ve Devroey, 2011 yılında gerçekleştirdikleri sistematik bir incelemede 47 randomize kontrollü çalışmayı değerlendirerek, bu konuda 41 farklı tanıma ulaştıklarını bildirmişlerdir(2). Bazı araştırmacılar, bu terimi konvansiyonel ovaryen stimülasyon sonrası gelişen folikül sayısına göre tanımlarken, diğerleri hem ovaryen stimülasyona yanıt olarak gelişen folikül sayısını hem de stimülasyon sonrası ölçülen en yüksek serum estradiol düzeyini dikkate almıştır. Bunun yanı sıra, bazı yazarlar ise tanımı gonadotropin uyarımı sonrası elde edilen oosit sayısı üzerinden yapmayı tercih etmişlerdir(2,21). Hasta grubunu evrensel bir terminoloji ile tanımlamadaki zorluklar, prognozu iyileştirmeye yönelik klinik yaklaşımların geliştirilmesini de engellemiştir.

Zayıf ovaryen yanıtın patofizyolojisinde öne çıkan başlıca öne çıkan teoriler arasında FSH reseptöründeki (FSHR, rs6166) yaygın bir tek nükleotid polimorfizmi (SNP) bulunmaktadır. Bu tek nükleotid polimorfizmi kontrollü ovaryen stimülasyon (KOH) sırasında artan FSH tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (22). SNP, aynı zamanda yükselmiş bazal FSH seviyeleri ile de ilişkilidir; bu durum, hem endojen hem de ekzojen gonadotropinlere karşı zayıf bir yanıtı işaret etmektedir (23). Ayrıca, FSHR genindeki -29 pozisyonundaki polimorfizm (FSHR, rs1394205), kötü ovaryen yanıt ile ilişkilendirilmiştir(24). Benzer şekilde, LH beta alt birimini kodlayan genin SNP taşıyıcılarında IVF'ye suboptimal bir yanıt gözlemlenmiştir(25). Son zamanlarda, LH reseptöründeki SNP'lerin (LHCGR, rs2293275 ve LHCGR, rs12470652) KOH ve YÜT üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (26). Bu bulgular, gonadotropin tedavisine karşı bir zayıf yanıtın belirli genotip özellikleri ile ilişkili olabileceği hipotezini ortaya koymuştur (9). Kötü yanıt verenlerin aksine, zayıf yanıt verenler temel özellikler ve

ovaryen rezerv açısından YÜT için iyi bir prognoza sahiptir; ancak yeterli sayıda oosit elde etmek için beklenenden daha yüksek bir gonadotropin dozu ve daha uzun bir stimülasyon süresi gerektirirler (25).

### **2.3.1. Bologna Kriterleri**

Hasta grubu tanımlamasındaki belirsizlik ve heterojenliğin üstesinden gelmek amacıyla, bu hasta grubunu evrensel bir şekilde tanımlayan bir konsensusa ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaç doğrultusunda, 2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology, kötü ovarian yanıt gösteren olgularla ilgili çalışma grubunu Bologna kriterleri adı altında standartlaştırmıştır. Bu kriterlere göre, belirtilen üç tanı kriterinden en az ikisinin mevcut olması gerekmektedir. Bu kriterler; ileri maternal yaş ( $\geq 40$  yaş) veya kötü ovarian yanıt için herhangi bir risk faktörünün (kemoterapi, radyoterapi, ovarian cerrahi vb.) varlığı, daha önce gerçekleştirilen konvansiyonel stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısının  $\leq 3$  olması ve azalmış ovarian rezerv testi (antral folikül sayısının  $< 5-7$  olması ve/veya AMH düzeyinin  $< 1.2$  ng/mL olması) olarak sıralanmaktadır(3).

Bologna kriterleri, zayıf ovaryen yanıtın risk faktörlerini tanımlamadaki belirsizlikler, 40 yaş sınırının yeterli bilimsel dayanağa sahip olmaması ve oosit kalitesine etki edebilecek diğer önemli faktörlerin göz ardı edilmesi gibi sebeplerle eleştirilmiştir. Ek olarak, bu kriterlere göre aynı alt gruba dahil edilen hastaların ciddi düzeyde heterojen özellikler taşıması, bu hastaların benzer tedavilere farklı yanıtlar vermesine neden olmuş, ovaryen yanıtın doğru bir şekilde öngörülmesini güçleştirmiş ve standart bir yönetim stratejisinin oluşturulmasını zorlaştırmıştır. Bologna kriterleri kapsamında zayıf yanıt veren hastalar arasında farklı prognostik özelliklere sahip 13 ayrı kombinasyonun tanımlanması, bu kriterlerin prognoza dayalı etkili klinik yaklaşımlar geliştirme konusunda sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır(27).

Örneğin, Bologna kriterlerine göre, düşük over rezervine sahip ve daha önce zayıf ovaryen yanıtı (POR) yaşamış genç kadınlar, normal over rezervine sahip olup iki kez POR geçirmiş genç kadınlar ve normal over rezervine sahip, ancak 40 yaş ve üzeri olup geçmişte POR deneyimlemiş kadınlar aynı kategoriye dahil edilmektedir. Ancak bu farklı hasta gruplarının yönetimi, ayrı klinik yaklaşımlar gerektirmektedir.

Bologna kriterlerine göre zayıf ovarian yanıt gösteren hastaların prognozunu iyileştirmek ve toplanan oosit sayısını artırmak amacıyla çeşitli tedavi protokolleri karşılaştırılmıştır. Uygulanan gonadotropin dozunun artırılması, hipofizer baskılama sağlamak için GnRH-antagonist veya agonistlerin kullanılması ve tedaviye adjuvan ajanların eklenmesi, en çok tartışılan konular arasında yer almıştır. Ancak yapılan araştırmalar, bu değişkenlerin bu hasta grubunun prognozunu iyileştirmede anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir(28).

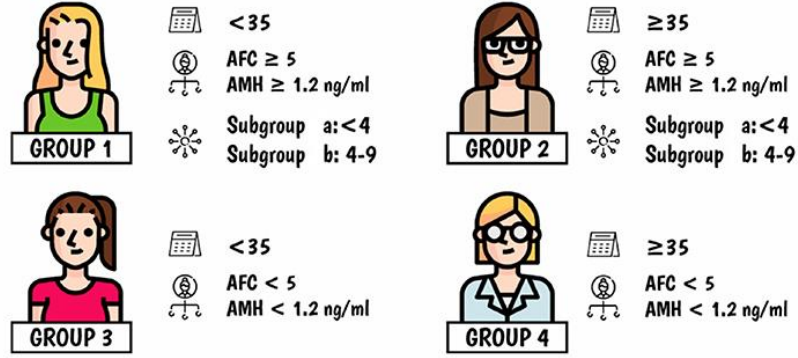
### **2.3.2. POSEIDON Sınıflaması**

Bologna Kriterleri'nin eksikliklerini gidermeye yönelik bir başka girişim olarak, POSEIDON Grubu (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) tarafından yeni bir zayıf ovaryen yanıt tanımı önerilmiştir. Bu yeni sınıflandırma, "düşük prognozlu" hasta grubunun daha ayrıntılı bir şekilde belirlenmesine olanak tanıyan dört alt gruba tanımlamaktadır. Bu gruplar, (i) yaş ve beklenen anöploidi oranı gibi niceliksel ve niteliksel parametreler; (ii) yumurtalık rezervi biyobelirteçleri (AFS ve/veya AMH); ve (iii) önceki bir stimülasyon döngüsünün varlığına dayanan yumurtalık yanıtı kriterlerine göre belirlenmiştir. Ayrıca, POSEIDON Grubu, yardımcı üreme teknolojilerindeki (YÜT) başarıyı ölçmek için yeni bir gösterge tanımlamıştır: Transfer için en az bir öploid embriyo elde etmek amacıyla gereken oosit sayısı.

Bu doğrultuda, yakın zamanda bir tahmin modeli temel alınarak geliştirilen ve doğrulanan çevrimiçi bir hesap makinesi, belirli bir hasta için bu başarı göstergesini elde etmek amacıyla kaç metafaz II oosit gerektiğini hesaplamakta yardımcı olmayı amaçlamaktadır (29,30).

Klinik uygulamada, POSEIDON sınıflandırmasına yaş, oosit sayısı ve yumurtalık rezervi gibi unsurların dahil edilmesi, "beklenen" (grup 3 ve 4) ve "beklenmedik" zayıf yanıt verenler (grup 1 ve 2) olarak iki ana kategorinin daha net bir şekilde ayrılmasına olanak sağlamaktadır. Genel olarak, POSEIDON grupları 1'den 4'e kadar olan hastalar, üreme tedavisi gören hastaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır(31).

## LOW PROGNOSIS GROUPS



1. Age
2. Ovarian Biomarkers (AMH and/or AFC)
3. No. oocytes retrieved if previous OS cycle

**Şekil 2:** Yeni Poseidon kriterleri, Yardımcı Üreme Teknolojileri (ART) sırasında eksojen gonadotropinlere “beklenen” veya “beklenmedik” yetersiz yumurtalık yanıtı gösteren infertilite hastalarını tanımlamak ve sınıflandırmak amacıyla geliştirilmiştir. Düşük prognozlu hastalar, nicel ve nitel parametrelere dayalı olarak dört farklı gruba ayrılabilir. Bu parametreler şunlardır: 1. Hastanın yaşı ve beklenen embriyo anöploidi oranı; 2. Yumurtalık biyomarkerları [antral folikül sayısı (AFC) ve/veya anti-Müllerian hormon (AMH)]; ve 3. Hastanın önceki bir stimülasyon döngüsü yapıldıysa oosit miktarı açısından gösterdiği yumurtalık yanıtı. Çizim Chloé Xilinas, EXCEMED, Roma, İtalya tarafından yapılmıştır.

POSEIDON'un 1 ve 2. grupları, yeterli yumurtalık rezervine ( $\geq 5$  AFS ve/veya  $\geq 1.2$  ng/mL AMH) sahip olmalarına rağmen, geleneksel bir over stimülasyonu (OS) sonrasında düşük ( $< 4$ ) veya suboptimal (4-9) oosit sayısı toplanan kadınları kapsar. Aslında, 10'dan az oositin toplanması, kümülatif canlı doğum oranlarının (CLBR) azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Normal yumurtalık rezervine sahip kadınlar arasında, taze embriyo transferi (ET) döngülerinde canlı doğum oranını artırmak için 10-15 oosit toplamının ideal olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, 15'ten fazla oositin toplanması, hem taze hem de dondurulup çözülmüş embriyo transferleri göz önüne alındığında, CLBR açısından avantaj sağlayabilir. Bu nedenle, POSEIDON'un 1 veya 2. gruplarına dahil olan bir hastada, stimülasyon sonunda 9'dan fazla oosit elde etmek için oosit verimini maksimize etmenin yollarını bulmak esas hedef olacaktır.

2020 yılında Drakopoulos ve ekibi tarafından yapılan bir SWOT analizi, POSEIDON sınıflandırmasının potansiyel avantaj ve dezavantajlarını incelemiştir(10).Avantajlar arasında, niteliksel ve niceliksel parametreleri dikkate alması, düşük prognostik gruplar için daha homojen bir sınıflandırma sunması ve bu sayede bu hasta alt gruplarında prognoz iyileştirme ve tedavi yöntemlerini karşılaştırma açısından çalışmalar yapılmasına olanak tanınması yer almaktadır. Zayıflıklar ise antral folikül sayımının uygulayan kişiye bağlı olması, AMH ölçümünde manuel testlerdeki değişkenlik ve yetersiz yanıt tanımı için belirlenen oosit sayısı eşik değerinin yeterince sağlam temellendirilememesi olarak belirtilmiştir.

#### **2.4. FOLLİKÜLOGENEZ VE GONADOTROPİNLERİN YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDEKİ ROLÜ**

İnsanlarda follikülogenez, çeşitli düzenleyicilerin yer aldığı uzun ve karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin özellikle son evrelerinde, hipofiz gonadotropinleri önemli roller üstlenir, özellikle de folikül olgunlaşmasının son 15 gününde. Folikül stimüle edici hormonun (FSH) döngü arasında yükselmesiyle birlikte dominant folikül seçimi gerçekleşir ve bu süreç yerel olarak üretilen maddelerin de etkisiyle şekillenir. Aynı dönemde, luteinize edici hormon (LH) androjen sentezini uyararak, bu androjenlerin östrojen üretimi için gerekli substrat olarak kullanılmasını sağlar. Foliküler fazın ikinci yarısında dominant folikül, giderek LH'ye daha bağımlı hale gelir. Bu aşamada LH, folikül içinde androjen üretimini uyarır ve bu androjenler, granüloza hücrelerinde östrojenlere dönüşür. Östrojenler, folikülün büyümesi ve olgunlaşması için hayati öneme sahiptir. Dominant folikül, artan östrojen seviyeleriyle birlikte büyümeye devam ederken, diğer foliküller geriler. Bu süreç, FSH seviyelerindeki düşüşle beraber tek bir dominant folikülün ovulasyon için hazırlanmasını sağlar.

Ovulasyonun hemen öncesinde, LH'de ani bir artış, yani "LH piki," folikülün olgunlaşmasını ve ovulasyonun tetiklenmesini sağlar. LH piki, folikülde meydana gelen biyokimyasal değişiklikleri başlatarak folikül duvarının çatlamasına ve oositin serbest kalmasına neden olur. Bu olaylar zinciri, oositin fallop tüpüne geçişini ve potansiyel dölleme sürecini başlatır.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ve in vitro fertilizasyon (IVF) gibi prosedürlerde ise follikülogenez, eksojen FSH ve LH kullanımıyla kontrol edilir. Bu

tür uygulamalar, birden fazla folikülün gelişimini teşvik ederek embriyo transferi için yeterli sayıda oosit elde edilmesini sağlamaktadır. Prematür ovulasyon ve siklus iptali gibi risklerin önlenmesi amacıyla, protokollerde GnRH analogları standart olarak hipofiz baskılaması için kullanılmaktadır. Bu şekilde LH seviyeleri kontrol altında tutulur ve kontrollü ovaryan stimülasyon süreci optimize edilir. Böylece, prematür ovulasyon ve siklus iptali gibi riskler minimize edilir ve başarılı bir gebelik şansı artırılır.

Eksojen gonadotropinler, hem standart ovulasyon indüksiyonu hem de in vitro fertilizasyon için gereklidir. İlk olarak kullanılmaya başlanan preparat, 75 IU folikül stimüle edici hormon (FSH) ve 75 IU luteinize edici hormon (LH) içeren insan menopozal gonadotropini (hMG) idi. Ancak, bu preparatların protein içeriğinin büyük kısmı (%90'dan fazlası), gonadotropinle ilgili olmayan idrar kaynaklı proteinlerden oluşmaktadır. Bu nedenle, hMG ile gerçekleştirilen tipik bir ovaryan stimülasyon döngüsü sırasında hastaya birkaç miligram ilgisiz protein verilmekte olup, bu durum alerjik reaksiyonlar veya diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir.

Gonadotropinlerin bir sonraki nesli, çok az miktarda LH ve ilgisiz protein içeren saflaştırılmış idrar kaynaklı FSH (urofollitropin) preparatlarıdır. Ardından, sadece az miktarda LH içeren yüksek derecede saflaştırılmış idrar kaynaklı FSH ve son olarak tamamen saf rekombinant insan FSH geliştirildi. HMG, idrar kaynaklı FSH (uFSH) ve rekombinant FSH (rFSH) preparatları, in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi (IVF-ET) sırasında kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için başarıyla kullanılmıştır. LH'nin gereksiz olduğu düşüncesi ve daha saf ürün arayışı, hMG'den uFSH'ye geçişi teşvik etti. Sonrasında, yüksek derecede saflaştırılmış idrar kaynaklı FSH ve rFSH, önceki FSH ürünlerinin yerini aldı. rFSH'nin hızlı bir şekilde piyasaya sürülmesi ticari sebeplerle gerçekleşmiş olsa da, bu preparatın saflığı, parti-parti tutarlılığı ve erişilebilirliği, onu idrar kaynaklı FSH ürünlerine kıyasla çekici bir alternatif haline getirdi.

İki hücre, iki gonadotropin hipotezine göre, normal folikül gelişimi ve steroidogenez için hem FSH hem de LH gereklidir (32). Hipogonadotropik kadınlarda, LH olmaksızın FSH uygulanması, estradiol ve inhibin konsantrasyonlarının yanı sıra oosit fertilizasyon oranlarının da hMG ile karşılaştırıldığında daha düşük olmasına yol

açmıştır (33). Daha da önemlisi, bu kadınlarda yalnızca FSH ile tedavi edildiklerinde, tam dönem gebelik vakası rapor edilmemiştir. Öte yandan, normogonadotropik kadınlar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, normal folikül ve oosit gelişimi için çok düşük miktarlarda LH'nin yeterli olabileceğini öne sürmektedir (34)

Foliküler faz sırasında serum LH seviyelerindeki artışların, düşük fertilité oranları ve spontan abortus olasılığında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35)

Yardımcı üreme tekniklerinde kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRHa) ile hipofiz baskılanmasını FSH ile kombine etmek yaygın kullanılan bir uygulamadır. Uzun süreli GnRHa uygulama protokolünün, kısa ve ultra kısa protokollere göre in vitro fertilizasyon (IVF) ve gamet intraFallopian transferi (GIFT) döngülerinde klinik gebelik oranları açısından üstün olduğu gösterilmiştir (36). GnRHa baskılanmasının FSH ile kombinasyonu, dolaşımdaki LH konsantrasyonlarının normal menstrüel döngüye kıyasla çok daha düşük olmasına neden olur (37). Ancak son yapılan çalışmalar, saf FSH'nin bu baskılanmış döngülerde hem ovulasyon indüksiyonunda hem de kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda etkili olduğunu göstermiştir; bu da çoğu kadında folikülogenez için mevcut endojen LH seviyelerinin yeterli olduğunu düşündürmektedir (38,39).

Meta-analizler, yardımcı üreme tedavilerinde rFSH'nin diğer gonadotropinlere göre üstün olduğunu ve idrar kaynaklı gonadotropinlerde bulunan LH'nin baskılanmış döngülerde gerekli olmadığını öne sürmektedir. Bununla birlikte, normogonadotropik kadınların önemli bir kısmının, GnRHa baskılanması sonrasında folikül gelişimi için yetersiz olan endojen LH seviyelerine sahip olabileceği ileri sürülmüştür (40). Bu argümanların çoğu, baskılanmış döngülerde düşük östrojen seviyeleri gibi endokrin bulgulara dayanmaktadır. Bu görüşü destekleyen iki klinik çalışma da mevcuttur. Lam1 ve arkadaşları, daha önce rFSH ile hiperstimülasyona yanıt vermeyen altı kadında, rFSH'ye ek olarak rekombinant LH uygulanmasıyla oosit toplanması ve embriyo transferi sağlamayı başarmıştır (41). Ayrıca, 200 çiftin yer aldığı bir retrospektif çalışmada, LH'nin aşırı baskılanması ile erken gebelik kaybı arasında bir ilişki bulunmuştur (42).

Günümüzde gonadotropin piyasası, FSH, LH, hCG ve hMG'nin idrar ve rekombinant preparatları ile bu hormonların çeşitli kombinasyonlarını içeren kapsamlı bir seçenek sunmaktadır. Son dönemde bu yelpazeye biosimilarların eklenmesi, tedavi

seçeneklerini daha da çeşitlendirmiştir. Aynı endikasyonlar için ruhsatlandırılmış olmasına rağmen, bu preparatlar biyokimyasal ve fizyolojik açıdan farklı özellikler taşımakta ve bu durum, hastalar ve klinisyenler açısından cazip görölen "kişiselleştirilmiş" yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) protokollerinin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Ancak, bu kişiselleştirilmiş yaklaşımlar, güçlü bilimsel kanıtlarla tam anlamıyla desteklenmemekte ve büyük ölçüde endüstri odaklı olarak teşvik edilmektedir. Gonadotropinlerin in vitro modellerde farklı kinetik profiller sergilediği bilirse de, kontrollü over stimölasyonu (KOH) sırasında in vivo belirgin farklılıklar henüz tutarlı bir şekilde gösterilememiştir. Optimal gonadotropin kombinasyonlarını belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiş, ancak bu araştırmaların sonuçları, kanıta dayalı ve kişiye özel tedavi seçeneklerine rehberlik edebilecek düzeyde güçlü olmaktan uzak kalmıştır. Dahası, KOH protokollerinin klinik etkinliğini destekleyecek iyi tasarlanmış, güçlü ve kontrollü prospektif klinik çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. İnfertil hasta popölasyonunun heterojen yapısı, duygusal duyarlılıkları, zamana duyarlılıkları ve maliyetlerin yüksekliği gibi etkenler, bu tür randomize klinik çalışmaların tasarımını önemli ölçüde zorlaştırmaktadır.

Yumurtalık stimölasyonu ve tedavi sonuçlarına ilişkin yanıtların farklılıklarını daha net anlayabilmek için daha kapsamlı ve geniş çaplı karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar, yardımcı üreme teknolojilerindeki (YÜT) en güncel ilerlemeleri ve yenilikçi uygulamaları kapsamalı, aynı zamanda hasta konforunu artırırken tedavi etkinliğini en üst düzeye çıkarmayı ve olası riskleri en aza indirmeyi hedefleyen klinik stratejilere de yer vermelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızın materyalini, 2014-2024 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi'nde ICSI tedavisi almış, POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 sınıflamasına giren toplam 295 hasta oluşturmuştur. Araştırmaya, ilk IVF denemesi olan ve rec-FSH veya kombine (rec-FSH + hMG) gonadotropin protokollerinin uygulandığı hastalar dahil edilerek, bu protokollerin üreme sonuçları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Açıklanamayan infertilite tanısı almış toplam 401 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiş ve bu hastalardan 106'sı polikistik over sendromu veya düşük over rezervine sahip oldukları için çalışma dışı bırakılmıştır.

#### *Dahil edilme kriterleri:*

- POSEIDON Grup 1 ve 2 alt gruplarına giren hastalar, yani anti-müllerian hormon (AMH) düzeyi  $>1.2$  ng/ml veya antral folikül sayısı  $>5$  olup, kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı  $<10$  olan bireyler,
- Rec-FSH veya kombine (rec-FSH + hMG) protokolleriyle indüklenmiş tedavi siklusları.

#### *Hariç tutulma kriterleri:*

- POSEIDON Grup 3 ve 4 alt gruplarına giren, yani AMH düzeyi  $<1.2$  ng/ml veya antral folikül sayısı  $<5$  olan hastalar,
- Kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası  $\geq 15$  oosit toplanan "aşırı yanıtı" hastalar,
- Teknik zorluk nedeniyle her iki overe ulaşılamayan sikluslar,
- Azospermi nedeniyle tedavi edilen sikluslar,
- Fertilite korunumu amacıyla yapılan sikluslar,
- VKİ  $>35$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalar,
- WHO Grup 1 (hipogonadotropik hipogonadal anovulatuvar) hastalar,
- İkinci veya üçüncü uyarım siklusları.

Çalışmada, rekombinant FSH (Gonal-F, Merck Serono, Almanya) ve/veya human menopausal gonadotropin (hMG) (Menogon, Ferring, Almanya) preparatları kullanılmıştır. FSH preparatının her bir ampülü 75 IU follitropin alfa içerirken, hMG preparatlarının her bir ampulünde 75 IU human menopozal gonadotropin bulunmaktadır. Tedavi başlangıç dozları, hastaların yaşına, beden kitle indeksine (VKİ) ve over rezervine göre 150-450 IU arasında değişecek şekilde ayarlanmıştır.

Tedavi sırasında prematür luteinizasyonu önlemek amacıyla, GnRH antagonisti (Cetrotide 0.25 mg/gün, Serono, Almanya) stimülasyonun 6. gününde veya baskın folikül çapı 14 mm'ye ulaştığında başlanmış ve tetikleme gününe kadar günlük olarak uygulanmıştır. Foliküler olgunlaşmayı sağlamak için 250 µg rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck-Serono, Almanya) ve/veya 0.2 mg/ml triptorelin (Decapeptyl, Ferring, Almanya) kullanılmış, bu ilaçlar tek başına ya da dual tetikleme yöntemiyle uygulanmıştır. hCG enjeksiyonu sonrası 34-36 saat içinde oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

Toplanan oositler in vitro olarak değerlendirilmiş ve metafaz II oositler fertilizasyon için seçilmiştir. Çalışmada >15 oosit toplanan hastalar "aşırı yanıtlı," 10-15 oosit toplananlar "normal yanıtlı," ve <10 oosit toplananlar "azalmış yanıtlı" olarak sınıflandırılmıştır. Tüm olgularda fertilizasyon için ICSI işlemi uygulanmıştır.

Taze sikluslarda embriyo transferi, oosit toplama işleminden 3-5 gün sonra yapılırken, donma-çözme sikluslarında endometrial hazırlık için eksojen hormon replasman tedavisi uygulanmıştır. Türkiye'deki düzenlemeler doğrultusunda, 35 yaş altındaki hastalarda ilk iki uygulamada tek embriyo transferi, üçüncü uygulamadan itibaren en fazla iki embriyo transferine izin verilmiştir. Luteal faz desteği için vajinal progesteron kullanılmış ve embriyo transferinden 12-14 gün sonra serum β-hCG düzeyi ölçülmüştür. Pozitif β-hCG sonucu doğrulandıktan sonra intrauterin gebelik ultrasonografi ile teyit edilmiştir. Fetal kardiyak aktivitenin izlendiği olgular, klinik gebelik olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşı, boyu, kilosu, VKİ'si, infertilite süresi, tedavi öncesi ölçülen hormonal değerleri (E2, FSH, LH, TSH, Prolaktin), AMH seviyeleri, stimülasyon süreleri, kullanılan gonadotropin dozları, hCG günü serum E2 seviyesi ve endometrial kalınlık, antagonist uygulama süreleri, toplanan oosit sayıları, M2 oosit sayıları,

fertilize olan oosit sayıları, transfer edilen embriyo sayıları ve klinik gebelik durumları detaylı şekilde kaydedilmiştir.

### **3.1.İSTATİKSEL ANALİZ**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran değerlerinden yararlanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Temel demografik özellikler, over rezerv test sonuçları ve KOH yanıtları, embriyo transferi yapılan ve yapılmayan hastalar ile klinik gebelik gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Gruplar arasındaki kategorik değişkenlerin analizi için Pearson Ki-Kare testi uygulanmıştır. Normale uygun dağılım gösteren nicel bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen nicel bağımsız değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 27.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiş olup, p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada, Poseidon Grup 1 ve Poseidon Grup 2 hastalar üzerinde retrospektif bir değerlendirme yapılmıştır. Belirtilen tarihler arasında başvuran toplam 401 hastanın ilk uyarım sikluslarına ait kayıtları arşiv taraması yoluyla incelenmiştir. Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre, polikistik over sendromu ve düşük over rezervine sahip 106 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Nihai analiz, rFSH ve kombine (rFSH + hMG) tedavi protokollerinin etkilerinin değerlendirildiği 295 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Poseidon sınıflamasına göre, hastalar Grup 1 (%53,9; n=159) ve Grup 2 (%46,1; n=136) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada her iki grup için demografik veriler ve tedavi karakteristikleri detaylı olarak analiz edilerek, uygulanan tedavi protokollerinin üreme sonuçları üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

**Tablo 1:** POSEİDON-1 ve POSEİDON-2 Hasta Gruplarının Demografik ve Hormonal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	POSEİDON-1 (n=159)		POSEİDON-2 (n=136)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Yaş	29,8 ± 3,3	31,0	38,8 ± 2,7	39,0	<0.001 <sup>m</sup>
Beden Kitle İndeksi	24,9 ± 1,3	25,0	25,1 ± 1,4	25,0	0.128 <sup>m</sup>
LH (Mıu/MI)	5,9 ± 2,9	5,3	6,0 ± 2,5	5,0	0.604 <sup>m</sup>
Estradiol	49,7 ± 22,6	46,0	51,3 ± 23,1	46,0	0.493 <sup>m</sup>
FSH (Mıu/MI)	7,2 ± 4,6	6,1	7,9 ± 3,9	7,0	0.009 <sup>m</sup>
Prolaktin (Ng/MI)	17,6 ± 8,6	16,0	17,3 ± 7,9	15,0	0.921 <sup>m</sup>
TSH (Uıu/MI)	2,1 ± 0,8	2,0	2,2 ± 1,0	2,1	0.691 <sup>m</sup>
İnfertilite Süresi (Ay)	44,4 ± 18,1	38,0	54,7 ± 14,1	52,0	<0.001 <sup>m</sup>
Antral Folikül Sayısı	13,3 ± 2,7	13,0	12,1 ± 1,8	12,0	<0.001 <sup>m</sup>

POSEİDON grup-2 hastalar POSEİDON grup-1 karşılaştırıldığında; kadın yaşı anlamlı olarak daha ileri (POSEİDON grup-1 ve 2 hastalar için sırasıyla, 29.1 vs 38,6; p<0,001), AFS (POSEİDON grup-1 ve 2 hastalar için sırasıyla, 13,3 vs 12,2 ; p<0,001) daha düşük bulundu. Hormon düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, FSH seviyeleri grup-2 hastalarında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (7,2 ± 4,6 ve 7,9 ± 3,9; p=0.009). LH, prolaktin, estradiol ve TSH seviyeleri açısından ise iki grup arasında

anlamli bir fark saptanmamıştır. POSEİDON grup-2 hastalarının infertilite süresi anlamli derecede daha uzun bulunmuştur ( $44,4 \pm 18,1$  ay ve  $54,7 \pm 14,1$  ay;  $p < 0.001$ ).

**Tablo 2:** POSEİDON-1 ve POSEİDON-2 Hasta Gruplarının Ovaryan Stimülasyon Süreçleri ve Sonuçlarının Karşılaştırılması

	POSEİDON-1 (n=159)		POSEİDON-2 (n=136)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Stimülasyon süresi (Gün)	9.1 ± 2.1	9.0	8.8 ± 2.7	9.0	0.283 <sup>m</sup>	
Antagonist Süresi (Gün)	5.6 ± 2.1	5.0	5.0 ± 2.3	5.0	0.072 <sup>m</sup>	
<b>Gonadotropin Dozu</b>						
Başlangıç (IU)	275.5 ± 90.8	225.0	316.9 ± 86.4	300.0	<0.001 <sup>m</sup>	
Toplam (IU)	2670.5 ± 2858.2	2250.0	2694.5 ± 996.6	2662.5	0.008 <sup>m</sup>	
<b>HCG Günü</b>						
E2 Değeri (pg/ml)	1485.5 ± 867.2	1389.0	1211.6 ± 943.7	965.5	0.001 <sup>m</sup>	
Endometrial Kalınlık	9.8 ± 2.1	10.0	8.9 ± 1.8	9.0	0.001 <sup>t</sup>	
Toplam OOSIT Sayısı	8.1 ± 4.6	8.0	5.8 ± 3.6	5.0	<0.001 <sup>m</sup>	
M2 OOSIT Sayısı	5.9 ± 3.5	6.0	4.3 ± 3.0	3.0	<0.001 <sup>m</sup>	
Fertilize Olan OOSIT Sayısı	4.1 ± 3.0	4.0	2.8 ± 2.4	2.0	<0.001 <sup>m</sup>	
<b>Transfer Edilen Embriyo Sayısı</b>	0	21	14.1%	23	17.8%	
	I	125	83.9%	86	66.8%	<0.001 <sup>x2</sup>
	II	3	2.0%	20	15.5%	

Poseidon Grup 1 ve Poseidon Grup 2 hastaları arasında stimülasyon süresi ve antagonist süresi açısından anlamli bir fark bulunmamıştır. Stimülasyon süresi Poseidon Grup 1 hastalarında  $9,1 \pm 2,1$  gün, Poseidon Grup 2 hastalarında ise  $8,8 \pm 2,7$  gün olarak hesaplanmıştır ( $p=0,283$ ). Antagonist kullanım süresi açısından da benzer bir şekilde Poseidon Grup 1’de  $5,6 \pm 2,1$  gün, Poseidon Grup 2’de ise  $5,0 \pm 2,3$

gün olarak tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,072$ ). Bu bulgu, Poseidon Grup 2 hastalarının daha yüksek gonadotropin ihtiyacı olduğunu göstermektedir.

HCG günü estradiol (E2) düzeyi açısından Poseidon Grup 1 hastalarında daha yüksek değerler tespit edilmiştir ( $1485,5 \pm 867,2$  pg/ml vs.  $1211,6 \pm 943,7$  pg/ml;  $p=0,001$ ). Ayrıca, endometrial kalınlık Poseidon Grup 1 hastalarında  $9,8 \pm 2,1$  mm, Poseidon Grup 2 hastalarında ise  $8,9 \pm 1,8$  mm olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Toplam oosit sayısı, metafaz II (MII) oosit sayısı ve fertilize edilen oosit sayıları da Poseidon Grup 1 lehine anlamlı farklar göstermiştir. Toplam oosit sayısı Poseidon Grup 1 hastalarında  $8,1 \pm 4,6$  iken, Poseidon Grup 2 hastalarında  $5,8 \pm 3,6$  olarak tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Metafaz II oosit sayısı Poseidon Grup 1’de  $5,9 \pm 3,5$ , Poseidon Grup 2’de ise  $4,3 \pm 3,0$ ’dır ( $p<0,001$ ). Fertilize edilen oosit sayısı ise Poseidon Grup 1’de  $4,1 \pm 3,0$  iken, Poseidon Grup 2’de  $2,8 \pm 2,4$  olarak bulunmuş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Transfer edilen embriyo sayısı kategorik olarak değerlendirildiğinde, Poseidon Grup 1 hastalarının %83,9’una ( $n=125$ ) tek embriyo transfer edilmiş, bu oran Poseidon Grup 2 hastalarında %66,8 ( $n=86$ ) olarak bulunmuştur. İki embriyo transfer edilen hasta oranı ise Poseidon Grup 2’de anlamlı olarak daha yüksektir (%15,5 vs. %2,0;  $p<0,001$ ). Bunun yanı sıra, embriyo transferi yapılmayan hasta oranı Poseidon Grup 1’de %14,1 ( $n=21$ ), Poseidon Grup 2’de ise %17,8 ( $n=23$ ) olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 3:** POSEİDON-1 Grubunda R-FSH ve Kombine Gonadotropin Kullanımına Göre Klinik ve Ovaryan Stimülasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

POSEİDON-1	R-FSH (n=96)		Kombine (n=63)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Yaş	29.1 ± 3.4	29.0	30.8 ± 2.9	31.0	<b>0.002</b> m	
Beden Kitle İndeksi	25.1 ± 1.5	25.0	24.6 ± 0.8	24.0	0.105 m	
LH (Mıu/MI)	5.4 ± 2.4	5.0	6.6 ± 3.5	5.9	0.090 m	
Estradiol	45.8 ± 16.9	44.5	55.5 ± 28.2	48.0	<b>0.028</b> m	
FSH (Mıu/MI)	7.1 ± 5.3	6.0	7.4 ± 3.3	6.6	<b>0.048</b> m	
Prolaktin (Ng/MI)	17.4 ± 8.2	15.0	17.9 ± 9.2	16.0	0.889 m	
TSH (Uıu/MI)	2.2 ± 0.9	2.2	1.9 ± 0.7	1.8	<b>0.009</b> m	
İnfertilite Süresi (Ay)	41.4 ± 18.3	36.0	49.1 ± 16.9	48.0	<b>&lt;0.001</b> m	
Stimülasyon Süresi (Gün)	9.2 ± 2.1	9.0	9.1 ± 2.3	9.0	0.886 m	
Antagonist Süresi (Gün)	5.4 ± 2.1	5.0	5.8 ± 2.2	5.5	0.237 m	
<b>Gonadotropin Dozu</b>						
Başlangıç (IU)	239.4 ± 75.2	225.0	330.2 ± 85.3	300.0	<b>&lt;0.001</b> m	
Toplam (IU)	2142.4 ± 821.2	2025.0	2955.0 ± 1238.9	2700.0	<b>&lt;0.001</b> m	
<b>HCG Günü</b>						
E2 Değeri (pg/ml)	1601.0 ± 791.4	1511.0	1305.5 ± 953.1	1033.0	<b>0.006</b> m	
Endometrial Kalınlık	9.9 ± 2.2	10.0	9.6 ± 2.0	9.6	0.669 m	
Antral Folikül Sayısı	13.8 ± 2.6	14.0	12.5 ± 2.6	12.0	<b>0.004</b> m	
Toplam OOSIT Sayısı	9.2 ± 4.8	9.5	6.4 ± 3.5	6.0	<b>&lt;0.001</b> m	
M2 OOSIT Sayısı	6.6 ± 3.7	6.0	4.8 ± 2.8	5.0	<b>0.005</b> m	
Fertilize Olan OOSIT Sayısı	4.5 ± 3.4	4.0	3.3 ± 2.2	3.0	0.052 m	
<b>Transfer Edilen Embriyo Sayısı</b>	<b>0</b>	11	12.1%	10	17.2%	0.378 X <sup>2</sup>
	<b>I</b>	79	86.8%	46	79.3%	
	<b>II</b>	1	1.1%	2	3.4%	
<b>Gebelik</b>	(-)	59	61.5%	46	73.0%	0.132 X <sup>2</sup>
	(+)	37	38.5%	17	27.0%	

Poseidon Grup 1 hastalarında rFSH ve kombine protokoller karşılaştırıldığında, yaş açısından kombine protokol grubunun anlamlı olarak daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu gözlenmiştir (29,1 ± 3,4 vs. 30,8 ± 2,9; p=0,002). Benzer şekilde, infertilite süresi de kombine protokol grubunda anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (41,4 ± 18,3 ay vs. 49,1 ± 16,9 ay; p<0,001). Bununla

birlikte, beden kitle indeksi (BKİ), LH, prolaktin ve stimülasyon süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gonadotropin dozu açısından, kombine protokol grubunun hem başlangıç hem de toplam gonadotropin dozlarının rFSH grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Başlangıç:  $239,4 \pm 75,2$  IU vs.  $330,2 \pm 85,3$  IU;  $p<0,001$ , Toplam:  $2142,4 \pm 821,2$  IU vs.  $2955,0 \pm 1238,9$  IU;  $p<0,001$ ). Bu durum, kombine protokol grubunun daha yüksek gonadotropin ihtiyacına sahip olduğunu göstermektedir.

HCG günü değerlendirmelerinde, estradiol (E2) düzeyi rFSH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $1601,0 \pm 791,4$  pg/ml vs.  $1305,5 \pm 953,1$  pg/ml;  $p=0,006$ ). Ancak, endometrial kalınlık açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $9,9 \pm 2,2$  mm vs.  $9,6 \pm 2,0$  mm;  $p=0,669$ ). Antral folikül sayısı da rFSH protokolü lehine daha yüksek bulunmuştur ( $13,8 \pm 2,6$  vs.  $12,5 \pm 2,6$ ;  $p=0,004$ ).

Toplam oosit ve metafaz II (MII) oosit sayısı açısından, rFSH grubunun kombine protokole göre anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip olduğu belirlenmiştir (Toplam oosit:  $9,2 \pm 4,8$  vs.  $6,4 \pm 3,5$ ;  $p<0,001$ ; MII oosit:  $6,6 \pm 3,7$  vs.  $4,8 \pm 2,8$ ;  $p=0,005$ ). Fertilize edilen oosit sayıları açısından rFSH grubunda daha yüksek bir eğilim olduğu gözlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak sınırdadır ( $4,5 \pm 3,4$  vs.  $3,3 \pm 2,2$ ;  $p=0,052$ ).

Transfer edilen embriyo sayısı açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tek embriyo transfer edilen hastaların oranı rFSH grubunda %86,8 iken, kombine protokol grubunda %79,3 olarak bulunmuştur ( $p=0,378$ ). Gebelik oranları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Klinik gebelik oranı rFSH grubunda %38,5, kombine protokol grubunda ise %27,0 olarak hesaplanmıştır ( $p=0,132$ ).

Bu bulgular, rFSH protokolünün Poseidon Grup 1 hastalarında daha fazla oosit verimi ve daha yüksek estradiol düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kombine protokol ise daha yüksek gonadotropin ihtiyacı ile ilişkilidir, ancak gebelik sonuçları açısından iki protokol arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 4:** POSEİDON-2 Grubunda R-FSH ve Kombine Gonadotropin Kullanımına Göre Klinik ve Ovaryan Stimülasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması

POSEİDON-2	R-FSH (n=73)		Kombine (n=63)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Yaş	38.6 ± 2.8	38.0	38.9 ± 2.7	39.0	0.395 <sup>m</sup>	
Beden Kitle İndeksi	25.0 ± 1.4	25.0	25.2 ± 1.5	25.0	0.294 <sup>m</sup>	
LH (Mıu/MI)	6.5 ± 2.8	5.8	5.6 ± 2.0	5.0	0.166 <sup>m</sup>	
Estradiol	51.1 ± 18.3	47.0	51.5 ± 27.6	46.0	0.590 <sup>m</sup>	
FSH (Mıu/MI)	8.2 ± 3.8	7.0	7.5 ± 3.9	6.9	0.148 <sup>m</sup>	
Prolaktin (Ng/MI)	16.6 ± 7.7	15.0	18.2 ± 8.1	15.0	0.248 <sup>m</sup>	
TSH (Uıu/MI)	2.3 ± 1.1	2.2	2.1 ± 0.9	2.0	0.378 <sup>m</sup>	
İnfertilite Süresi (Ay)	53.3 ± 14.4	52.0	56.3 ± 13.6	54.0	0.261 <sup>m</sup>	
Stimülasyon Süresi (Gün)	8.7 ± 2.2	9.0	9.0 ± 3.1	9.0	0.998 <sup>m</sup>	
Antagonist Süresi (Gün)	5.2 ± 2.7	5.0	4.8 ± 1.9	5.0	0.330 <sup>m</sup>	
<b>Gonadotropin Dozu</b>						
Başlangıç (IU)	276.0 ± 78.2	300.0	364.3 ± 70.0	375.0	<0.001 <sup>m</sup>	
Toplam (IU)	2371.3 ± 878.7	2300.0	3069.0 ± 1000.1	3000.0	<0.001 <sup>m</sup>	
<b>HCG Günü</b>						
E2 Değeri (pg/ml)	1471.8 ± 1124.2	1263.0	910.1 ± 547.5	890.0	0.002 <sup>m</sup>	
Endometrial Kalınlık	8.8 ± 1.8	8.7	9.1 ± 1.9	9.0	0.386 <sup>t</sup>	
Antral Folikül Sayısı	12.7 ± 1.9	12.0	11.8 ± 1.5	12.0	0.023 <sup>m</sup>	
Toplam OOSIT Sayısı	6.5 ± 4.0	6.0	5.0 ± 2.9	5.0	0.042 <sup>m</sup>	
M2 OOSIT Sayısı	5.0 ± 3.4	5.0	3.4 ± 2.4	3.0	0.012 <sup>m</sup>	
Fertilize Olan OOSIT Sayısı	3.5 ± 2.7	3.0	2.0 ± 1.6	2.0	0.002 <sup>m</sup>	
<b>Transfer Edilen Embriyo Sayısı</b>	<b>0</b>	11	15.7%	12	20.3%	0.002 <sup>x²</sup>
	<b>I</b>	41	58.6%	45	76.3%	
	<b>II</b>	18	25.7%	2	3.4%	
<b>Gebelik</b>	(-)	48	65.8%	43	68.3%	0.757 <sup>x²</sup>
	(+)	25	34.2%	20	31.7%	

Poseidon Grup 2 hastalarında yaş, beden kitle indeksi (BKİ), LH düzeyi, FSH düzeyi, prolaktin düzeyi, TSH düzeyi, stimülasyon süresi ve antagonist süresi açısından rFSH ve kombine protokoller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Yaş ortalaması rFSH grubunda  $38,6 \pm 2,8$  yıl, kombine protokol grubunda ise  $38,9 \pm 2,7$  yıl olarak hesaplanmıştır ( $p=0,395$ ). Benzer şekilde,

infertilite süresi rFSH grubunda  $53,3 \pm 14,4$  ay, kombine protokol grubunda  $56,3 \pm 13,6$  ay olarak bulunmuş, ancak bu fark anlamlı olmamıştır ( $p=0,261$ ).

Gonadotropin dozu açısından kombine protokol grubunun, rFSH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek başlangıç ve toplam dozlara ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir. Başlangıç gonadotropin dozu kombine protokol grubunda  $364,3 \pm 70,0$  IU iken, rFSH grubunda  $276,0 \pm 78,2$  IU olarak hesaplanmıştır ( $p<0,001$ ). Toplam gonadotropin dozu ise kombine protokol grubunda  $3069,0 \pm 1000,1$  IU, rFSH grubunda ise  $2371,3 \pm 878,7$  IU olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu sonuçlar, kombine protokol kullanan hastaların daha yüksek gonadotropin ihtiyacına sahip olduğunu göstermektedir.

HCG günü değerlendirildiğinde, estradiol (E2) düzeyi rFSH protokolü kullanan hastalarda kombine protokol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $1471,8 \pm 1124,2$  pg/ml vs.  $910,1 \pm 547,5$  pg/ml;  $p=0,002$ ). Ancak endometrial kalınlık açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $8,8 \pm 1,8$  mm vs.  $9,1 \pm 1,9$  mm;  $p=0,386$ ). Antral folikül sayısı rFSH grubunda  $12,7 \pm 1,9$ , kombine protokol grubunda ise  $11,8 \pm 1,5$  olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,023$ ).

Toplam oosit sayısı ve MII oosit sayısı açısından rFSH protokolü lehine anlamlı farklar gözlenmiştir. Toplam oosit sayısı rFSH grubunda  $6,5 \pm 4,0$ , kombine protokol grubunda ise  $5,0 \pm 2,9$  olarak bulunmuştur ( $p=0,042$ ). MII oosit sayısı rFSH grubunda  $5,0 \pm 3,4$ , kombine protokol grubunda ise  $3,4 \pm 2,4$  olarak hesaplanmıştır ( $p=0,012$ ). Fertilize edilen oosit sayısı açısından da rFSH grubu lehine anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $3,5 \pm 2,7$  vs.  $2,0 \pm 1,6$ ;  $p=0,002$ ).

Transfer edilen embriyo sayısı kategorik olarak değerlendirildiğinde, kombine protokol grubunda tek embriyo transfer edilen hasta oranı daha yüksek bulunmuştur (%76,3 vs. %58,6;  $p=0,002$ ). İki embriyo transfer edilen hasta oranı ise rFSH grubunda daha yüksektir (%25,7 vs. %3,4). Embriyo transfer edilmeyen hasta oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (%15,7 vs. %20,3;  $p>0,05$ ).

Gebelik oranları açısından, rFSH grubunda %34,2, kombine protokol grubunda ise %31,7 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,757$ ). Bu bulgular, rFSH protokolünün daha fazla oosit ve fertilize oosit elde edilmesini sağladığını, ancak gebelik oranları üzerinde iki protokol arasında anlamlı

bir fark olmadığını göstermektedir. Kombine protokolün daha yüksek gonadotropin dozu gereksinimiyle ilişkilendirilmesi, bu grupta bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önemini vurgulamaktadır.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Poseidon Grup 1 ve Grup 2 hastalarında rFSH ve kombine (rFSH + hMG) protokollerinin üreme sonuçları üzerindeki etkilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir. Bulgular, yaş, over rezervi ve uygulanan tedavi protokollerinin üreme sonuçları üzerinde belirgin etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle yaşın ve over rezervinin IVF başarısı üzerindeki belirleyici etkisi, literatürdeki önceki çalışmalarla uyum göstermektedir (43,44).

Poseidon sınıflamasına göre yapılan değerlendirmelerde, Grup 1 hastalarının daha genç yaşta olması ve görece daha yüksek antral folikül sayısına sahip olması, bu grupta daha olumlu üreme sonuçlarını açıklamaktadır. Genç yaşın IVF başarı oranlarını artırdığı ve ileri yaşın oosit kalitesi üzerindeki olumsuz etkisinin önemli olduğu gösterilmiştir (43). Benzer şekilde, Polyzos ve Devroey (2011) zayıf yanıt veren hastalarda yaşın ve düşük antral folikül sayısının gonadotropin tedavisine verilen yanıtı sınırladığını belirtmiştir (2).

Tedavi protokolleri karşılaştırıldığında, rFSH protokolü ile tedavi edilen hastalarda toplam oosit sayısı, metafaz II (MII) oosit sayısı ve fertilize edilen oosit sayısının kombine protokole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, La Marca ve arkadaşlarının (2014) rFSH'nin daha iyi folikül gelişimi sağladığını gösteren çalışmasıyla uyumludur (16). Ancak, kombine protokolün daha yüksek gonadotropin ihtiyacı ile ilişkilendirilmesi, maliyet-etkinlik açısından dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Bununla birlikte, gebelik oranları açısından iki protokol arasında fark bulunmaması, her iki protokolün de klinik olarak uygun seçenekler olduğunu göstermektedir (3,45).

HCG günü değerlendirildiğinde, rFSH protokolü ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek estradiol seviyeleri gözlenmiştir. García-Velasco ve arkadaşlarının (2013) endometrial reseptivite üzerine odaklanan çalışmaları, estradiol seviyelerinin IVF başarısı üzerindeki kritik etkisini desteklemektedir (46). Ayrıca, Poseidon Grup 1 hastalarında anlamlı derecede daha yüksek endometrial kalınlık bulunması, bu gruptaki hormonal yanıtın daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak, bu avantajların gebelik oranlarına yeterince yansımaması, embriyo kalitesi gibi diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuçlarımız, literatürde Poseidon sınıflamasına dayalı bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulayan çalışmalarla uyumludur. Özellikle Esteves ve arkadaşlarının (2016) düşük over rezervine sahip hastalarda bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin gerekliliğini savunan çalışmaları, bu bulgularımızı desteklemektedir (17). Ayrıca, yaşa dayalı protokol seçimlerinin IVF başarısını optimize ettiği yönündeki bulgularımız, Humaidan ve arkadaşlarının (2012) GnRH agonist protokolleriyle ilgili önerileriyle paralellik göstermektedir(45) .

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında retrospektif tasarımı ve hasta grupları arasındaki heterojenlik bulunmaktadır. Ferraretti ve arkadaşlarının (2011) retrospektif çalışmaların IVF tedavilerindeki sınırlı genelleştirilebilirliği üzerine yaptığı çalışmada da belirtildiği gibi, prospektif randomize çalışmalarla sonuçların doğrulanması önemlidir (3). Ayrıca, embriyo anöploidi oranları ve uzun dönem gebelik sonuçları gibi önemli parametreler bu çalışmada değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma, Poseidon Grup 1 ve Grup 2 hastalarında rFSH ve kombine protokollerin farklı hasta gruplarındaki etkilerini ortaya koyarak, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Bulgularımız, tedavi protokolünün hastanın yaşına ve over rezervine göre seçilmesi gerektiğini, bunun da klinik sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir. Gelecekteki çalışmalarda maliyet-etkinlik analizleri ve uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi önerilmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışma, POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 hastalarında farklı kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) protokollerinin intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisindeki etkilerini karşılaştırarak, rFSH ve kombine (rFSH + hMG) protokollerinin üreme sonuçlarına olan farklılıklarını değerlendirmiştir. Bulgular, rFSH protokolünün, kombine protokole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek toplam oosit, metafaz II (MII) oosit ve fertilize oosit sayılarıyla ilişkilendirildiğini ortaya koymuştur. Ancak, her iki protokol arasında klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Grup bazında analizler, POSEIDON Grup 2 hastalarının Grup 1'e göre ileri yaş, düşük antral folikül sayısı ve daha uzun infertilite süresi gibi prognostik açıdan olumsuz özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda, rFSH protokolü, özellikle Grup 1 hastalarında daha yüksek oosit verimi sağlamış, ancak klinik gebelik sonuçları üzerinde bu avantaj belirgin bir iyileşme sağlamamıştır. Bu durum, tedavi sonuçlarını etkileyen diğer faktörlerin önemini ve bireyselleştirilmiş stimülasyon stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışma sonuçları, POSEIDON sınıflamasının klinik karar süreçlerinde tedavi protokollerinin seçiminde önemli bir rehber olabileceğini ortaya koymaktadır. Gelecekteki çalışmaların, bireyselleştirilmiş stimülasyon stratejilerinin etkinliğini artırmak ve gebelik sonuçlarını iyileştirmek amacıyla daha geniş hasta popülasyonları üzerinde prospektif ve randomize kontrollü olarak gerçekleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. Vol. 39, FERTILITY AND STERILITY. 1983.
2. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: Is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*. 2011;96(5).
3. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1616–24.
4. Boots CE, Bernardi LA. Bologna criteria: clinically or academically relevant? Vol. 109, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2018. p. 59–60.
5. Frydman R. Poor responders: Still a problem. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1057.
6. Blumenfeld Z. Fertility treatment in women with premature ovarian failure. Vol. 6, *Expert Review of Obstetrics and Gynecology*. 2011. p. 321–30.
7. Blumenfeld Z. Premature ovarian failure: Etiology and possible prevention. Vol. 4, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2009. p. 173–81.
8. Blumenfeld Z. What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
9. Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: Overview of selected candidate genes. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2008. p. 146–54.
10. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health*. 2020 Jan;14:263349412094148.
11. Wang X, Jin L, Mao YD, Shi JZ, Huang R, Jiang YN, et al. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation—A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 30;12.
12. Genro VK, Grynberg M, Scheffer JB, Roux I, Frydman R, Fanchin R. Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output Rate (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reproduction*. 2011;26(3):671–7.
13. Biasoni V, Patriarca A, Dalmaso P, Bertagna A, Manieri C, Benedetto C, et al. Ovarian sensitivity index is strongly related to circulating AMH and may be used to predict ovarian response to exogenous gonadotropins in IVF. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011 Aug 9;9.
14. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding ovarian hypo-response to exogenous gonadotropin in ovarian stimulation and its new proposed marker—the follicle-to-oocyte (FOI) index. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2018.

15. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: An analysis of 400 135 treatment cycles. *Human Reproduction*. 2011;26(7):1768–74.
16. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014 Jan;20(1):124–40.
17. Esteves SC, Humaidan P, Alviggi C, Fischer R. The novel POSEIDON stratification of “Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology” and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016;5.
18. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2005;20(2):390–6.
19. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D’angelo A, Farfalli V, Montanaro N. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*. 2004;82(6).
20. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Human Reproduction*. 2016 May 24;31(2):370–6.
21. Land JA, Yarmolinskaya MI, M Dumoulin JC, H Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. Vol. 65, *American Society for Reproductive Medicine*. 1996.
22. Yao Y, Ma C hong, Tang H lin, Hu Y fang. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: A meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2011 Aug;103(4):388–93.
23. Alviggi C, Longobardi S, Papaleo E, Santi D, Alfano S, Vanni VS, et al. Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors Could Influence Controlled Ovarian Stimulation: IVF Data from a Prospective Multicenter Study. *Genes (Basel)*. 2023 Jun 1;14(6).
24. Achrekar SK, Modi DN, Desai SK, Mangoli VS, Mangoli R V., Mahale SD. Poor ovarian response to gonadotropin stimulation is associated with FSH receptor polymorphism. *Reprod Biomed Online*. 2009;18(4):509–15.
25. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013 Jun 1;11(1).
26. Lindgren I, Baath M, Uvebrant K, Dejmeek A, Kjaer L, Henic E, et al. Combined assessment of polymorphisms in the LHCGR and FSHR genes predict chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2016 Mar 1;31(3):672–83.

27. Boza A, Oguz SY, Misirlioglu S, Yakin K, Urman B. Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril*. 2018 Jan 1;109(1):104-109.e2.
28. Van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Mochtar MH, Van Golde RJT, Hoek A, et al. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: A multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Human Reproduction*. 2017 Dec 1;32(12):2485–95.
29. Esteves SC, Yarali H, Ubaldi FM, Carvalho JF, Bento FC, Vaiarelli A, et al. Validation of ART Calculator for Predicting the Number of Metaphase II Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 24;10.
30. Esteves SC, Carvalho JF, Bento FC, Santos J. A novel predictive model to estimate the number of mature oocytes required for obtaining at least one euploid blastocyst for transfer in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: The ART calculator. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(FEB).
31. Haahr T, Dosouto C, Alviggi C, Esteves SC, Humaidan P. Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
32. Telfer EE, Grosbois J, Odey YL, Rosario R, Anderson RA. MAKING A GOOD EGG: HUMAN OOCYTE HEALTH, AGING, AND IN VITRO DEVELOPMENT. Vol. 103, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 2023. p. 2623–77.
33. Schoot DC, Harlin J, Shoham Z, Mannaerts BMJL, Lahlou N, Bouchard P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women [Internet]. Vol. 9, *Human Reproduction*. 1994. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/9/7/1237/746400>
34. Chappel SC, Howies C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process [Internet]. Vol. 6, *Human Reproduction*. 1991. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/6/9/1206/616051>
35. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage [Internet]. 1990 Nov [cited 2024 Nov 7]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(90\)92765-A/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(90)92765-A/fulltext)
36. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. Vol. 14, *Human Reproduction*. 1999.
37. R-Fleming, Chung CCS, Yates JRT, Coutts. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity [Internet]. Vol. 11, *Human Reproduction* vol. 1996. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/>
38. Frydman R, Howles CM, Truong F. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F ® ) with highly purified urinary FSH

- (Metrodin ® HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. Vol. 15, Human Reproduction. 2000.
39. Schats R, De Sutter P, Bassil S, Kremer JAM, Tournaye H, Donnez J. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH stimulation potential. However, Gonal-F ® is clearly more effective than Metrodin HP ® in inducing multifollicular development. Vol. 15, Human Reproduction. 2000.
  40. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction.
  41. Laml T, Obruca A, Fischl F, Huber J C. Recombinant luteinizing hormone in ovarian hyperstimulation after stimulation failure in normogonadotrophic women. Vol. 199, Gynecol Endocrinol.
  42. Westergaard LG, Laursen SB. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. Vol. 15, Human Reproduction. 2000.
  43. Female age-related fertility decline. Fertil Steril. 2014;101(3):633–4.
  44. Roudebush WE, Kivens WJ, Matke JM. Biomarkers of Ovarian Reserve. Biomarker Insights. 2008.
  45. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: Time for a change of practice? Hum Reprod Update. 2011 Jul;17(4):510–24.
  46. Díaz-Gimeno P, Garcia-Velasco JA. Genetic markers of endometrial receptivity. In: How to Prepare the Endometrium to Maximize Implantation Rates and IVF Success. Cambridge University Press; 2019. p. 28–42.