



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POSEIDON SINIFLAMASINA GÖRE ZAYIF OVARYAN
YANITI OLAN HASTALARDA CANLI DOĞUM ORANLARI**

Dr. Ceren KAMACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POSEIDON SINIFLAMASINA GÖRE ZAYIF OVARYAN
YANITI OLAN HASTALARDA CANLI DOĞUM ORANLARI**

Dr. Ceren KAMACI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serdar DİLBAZ**

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olabilme şansına eriştiğim tez sürecimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, mesleğe özverisi ve saygısıyla daima örnek alacağım hocam Sayın Prof. Dr. Serdar DİLBAZ'a;

Uzmanlık eğitimine başladığım ve bu eğitim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda ve yol gösterici olan T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimi Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Uzmanlık eğitimine devam ettiğim T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen Eğitim ve İdari Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN'e;

Eğitim hayatıma katkıda bulunmuş, yardımlarını ve bilgisini esirgememiş tüm hocalarım ve uzmanlarıma;

Asistanlık hayatımı unutulmaz kılan eş kıdemlerim başta olmak üzere ekip ruhunu hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, ebelerimize, hemşirelerimize ve personellerimize;

Hayatımın her döneminde varlıklarını, sevgilerini ve desteklerini yürekten hissettiğim, kızları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Nuran ve babam Doğan Şafak POLAT'a, sevgisi ve enerjisiyle bana güç veren canım kardeşim Mert POLAT'a;

Hayatı paylaştığım, her zaman sonsuz sabır ve anlayışla yanımda olan, hem sevgilim hem ilham aldığım insan sevgili eşim Saygın KAMACI'ya;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceren KAMACI

Ankara, 2023

ÖZET

Kamacı, C., POSEIDON Sınıflamasına Göre Zayıf Ovaryan Yanıtı Olan Hastalarda Canlı Doğum Oranları, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara 2023

Amaç: Bu çalışmanın amacı POSEIDON sınıflamasına göre zayıf ovaryan yanıtı olan hastalarda canlı doğum oranlarını ve canlı doğum oranlarına etki eden faktörleri, POSEDION alt gruplarına göre değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi IVF kliniğinde 1 Eylül 2007 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen 2200 hastanın infertilite tedavi IVF siklusları klinik ve laboratuvar bilgilerini içeren veri tabanı kullanılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Eksiksiz hasta kayıtları bulunan, ovaryan stimülasyonun başlamasından önceki üç ay içinde anti-müllerian hormon (AMH) değeri ve/veya antral folikül sayısı (AFS) arasında en az bir ölçüm bulunan, IVF/ICSI siklusları sırasında standart kontrollü ovaryan hiper stimülasyondan sonra en az bir zayıf over yanıtı öyküsü bulunan hastalar dahil edilmiştir. Eksik hasta kaydı bulunan, pelvik cerrahi geçirmiş, prematür ovaryan yetmezliği olan ($FSH \geq 25$ IU/l), erkek faktörü (testiküler veya epididimal sperm aspirasyonu olan azospermik erkek partneri bulunan hastalar), toplanan oosit sayısı 10 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik bulguları, tedavi başlangıcındaki vücut kitle indeksi, obstetrik hikayesi (gravida, parite, abort sayısı, yaşayan çocuk sayıları, infertilite süresi), tedavi sürecindeki laboratuvar değerleri (AMH, FSH, LH, E₂, progesteron, β -hcg), tedavi sürecindeki ultrasonografik bulguları (AFS, endometrium kalınlığı) varsa komorbid hastalıkları, varsa geçirilen cerrahi operasyonları, uygulanan IVF tedavi modaliteleri ve uygulanan ilaç dozları, siklus sayıları, gebelik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar POSEIDON sınıflamasına göre (yaş, AMH, Antral folikül sayısı verileri kullanılarak) 4 gruba ayrıldı. POSEIDON gruplarına göre ayrılan hastalar yukarıda bahsedilen parametrelere göre karşılaştırmalı olarak incelendi.

Bulgular: 2200 hastadan klinik bilgileri ve laboratuvar bulguları eksik olan 361, geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsü olan 860, prematür ovaryan yetmezlik tanısı

konulan (FSH \geq 25 IU/l olan) 22, toplanan oosit sayısı 10 ve üzeri olan 184 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kriterleri karşılayan toplam 773 hasta çalışmaya dahil edildi. POSEIDON kriterlerine göre ayrılan hastalarda grup 1’de 221, grup 2’de 83, grup 3’te 261, grup 4’te 208 hasta belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 32,3 \pm 3 idi. Gruplar arasında hasta sayısı, antral folikül sayısı, AMH değerleri ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Canlı doğum oranları %35,3 ile en yüksek grup 1’de, %26,4 ile grup 3’te, %21,7 ile grup 2’de ve en az %13,5 ile grup 4’te bulundu (p<0,001). Uygulanan GnRH protokollerine bakıldığında tüm gruplar içinde en sık tercih edilenin GnRH antagonist (%53,3) ikinci en sık kullanılan tedavi uygulanmasının da long luteal (%46,1) olduğu görüldü. En sık kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanı rFSH+hMG’idi (%69,6) (p<0,001) ancak canlı doğum oranları açısından uygulanan tedavi protokolleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında toplanan ortalama oosit sayısı, matür oosit sayısı ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılan oosit sayısı en yüksek Grup 1’de, ardından Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’te saptandı (p<0,001). Transfer edilen embriyo kalitesi ile canlı doğum oranları karşılaştırıldığında; canlı doğum görülen hastalarda ortalama grade 1 embriyo sayısı (\bar{x} =0,68), canlı doğum görülmeyen hastalardaki ortalama grade 1 embriyo sayısından (\bar{x} =0,57) yüksek bulundu (p=0.015).

Sonuç: YÜT başarısında önemli belirleyici faktörler olarak hasta yaşı ve over rezervi bulunmuştur. Hasta yaşının, over rezervinden daha prediktif olabileceğini göstermiştir. Ayrıca transfer edilen embriyoların sayısı ve morfolojisi, uygulanan ovaryan stimülasyon protokolü, oosit sayısı-matür oosit sayısı-intrasitoplazmik enjeksiyon yapılan oosit sayısı, hasta VKİ gibi parametrelerin de zayıf ovaryan rezervi olan hastalarda canlı doğum oranlarını öngörmeye prognostik değeri bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Zayıf ovaryan yanıt, pitüiter supresyon, canlı doğum oranı, POSEIDON sınıflaması

ABSTRACT

Kamacı C., Live Birth Rates in Patients With Poor Ovarian Response According To POSEIDON Classification, Thesis On Women Health And Obstetrics, Ankara Etlik City Hospital, Turkey, 2023

Objective: The aim of this study was to evaluate the live birth rates in patients with poor ovarian response according to the POSEIDON classification and to assess the factors influencing live birth rates in different POSEIDON subgroups.

Materials and Methods: A retrospective evaluation of the database including clinical and laboratory information of 2,200 patients who underwent infertility treatment IVF cycles at Etlik Zübeyde Hanım Women's Health and Birth Hospital IVF clinic between September 1, 2007, and December 31, 2021, was performed. Patients with complete medical records, at least one measurement of anti-Müllerian hormone (AMH) and/or antral follicle count (AFC) within the three months prior to the initiation of ovarian stimulation, and a history of at least one poor ovarian response during IVF/ICSI cycles following standard controlled ovarian hyperstimulation were included. Patients with incomplete medical records, history of pelvic surgery, premature ovarian insufficiency ($\text{FSH} \geq 25 \text{ IU/l}$), or male factor infertility (patients with testicular or epididymal sperm aspiration and azoospermic male partners) were excluded. The demographic characteristics of the patients, body mass index at the start of treatment, obstetric history (gravida, parity, number of abortions, number of living children, duration of infertility), laboratory values during the treatment process (AMH, FSH, LH, E2, progesterone, β -hCG), ultrasonographic findings during the treatment process (antral follicle count, endometrial thickness), presence of comorbidities, history of surgical operations, IVF treatment modalities and drug doses administered, cycle count, and pregnancy outcomes were retrospectively evaluated. The included patients were classified into four groups according to the POSEIDON criteria (age, AMH, and AFC data), and the results were compared based on the parameters.

Results: Out of 2,200 patients, 361 with missing clinical and laboratory information, 860 with a history of pelvic surgery, 22 with premature ovarian insufficiency ($\text{FSH} \geq 25 \text{ IU/l}$), 184 patients with 10 or more oocytes retrieved were

excluded from the study. A total of 773 patients who met the criteria were included to the study. According to the POSEIDON criteria, 221 patients were classified as Group 1, 83 as Group 2, 261 as Group 3, and 208 as Group 4. The mean age of the patients was 32.3 ± 3 years. There were statistically significant differences among the groups in terms of patient numbers, antral follicle count, AMH values, and body mass index. The live birth rates were highest in Group 1 with 35.3%, followed by Group 3 with 26.4%, Group 2 with 21.7%, and the lowest in Group 4 with 13.5% ($p < 0,001$). When examining the administered GnRH protocols, the most commonly preferred protocol in all groups was GnRH antagonist (53.3%), followed by long luteal protocol (46.1%). The most commonly used ovulation induction agent was Rec FSH+hMG (69.6%) ($p < 0,001$), however, no significant difference was found between the treatment protocols in terms of live birth rates. ($p > 0,05$). The mean number of total oocytes collected, mature oocytes, and oocytes subjected to intracytoplasmic sperm injection (ICSI) were highest in Group 1, followed by Group 2, Group 3, and Group 4 ($p < 0,001$). When comparing the live birth rates with the quality of transferred embryos, the average number of grade 1 embryos was found to be higher in patients who had a live birth ($\bar{x}=0.68$) compared to patients who did not have a live birth ($\bar{x}=0.57$) ($p=0.015$).

Conclusion: Patient age and ovarian reserve were identified as significant determinants of ART success. Patient age was shown to be potentially more predictive for live birth rate than ovarian reserve. Additionally, the number and morphology of transferred embryos, the ovarian stimulation protocol, parameters such as oocyte count-mature oocyte count-oocytes subjected to intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and body mass index (BMI) have prognostic value in predicting live birth rates in patients with poor ovarian reserve.

Keywords: Poor ovarian response, pituitary suppression, live birth rate, POSEIDON classification

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. OVARYAN YANITIN ÖNGÖRÜLMESİ.....	4
2.2. ZAYIF OVARYAN YANIT VE KÖTÜ PROGNOZ KONSEPTİ.....	6
2.2.1. Bologna Kriterleri	7
2.2.2. POSEIDON Sınıflaması	8
2.3. HİPOFİZER SUPRESYON PROTOKOLLERİ.....	13
2.3.1. GnRH-Antagonist Protokol	14
2.3.2. GnRH-Agonist Protokol.....	14
2.3.3. Doğal Siklus.....	15
2.4. LUTEAL DESTEK	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. HASTA SEÇİMİ	18
3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri.....	18
3.1.2. Çalışma Dışı Tutma Kriterleri	18
3.1.3. Yöntem	18
3.2. OVARYAN STİMÜLASYON PROTOKOLÜ, OVULASYONUN TETİKLEMESİ, EMBRİYO TRANSFERİ VE LUTEAL DESTEK.....	20
3.3. REPRODÜKTİF SONUÇLAR VE TANIMLAR	22
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
3.5. ETİK KURUL ONAYI.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	41

6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
9. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
EK 1: Etik Kurul Onay Formu	Error! Bookmark not defined.



KISALTMALAR

AFS	: Antral folikül sayısı
AMH	: Anti-müllerian hormon
ART	: Assisted Reproductive Techniques
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
FOI	: Folikül oosit indeksi
FORT	: Folikül çıktı oranı
FSH	: Folikül stimulan hormon
FSHR	: Folikül stimulan hormon reseptörü
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
hMG	: İnsan menopozal gonadotropini
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: Intra sitoplazmik sperm injeksiyonu
ICMART	: The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies
IVF	: In-vitro fertilizasyon
LH	: Luteinizan hormon
OHSS	: Ovaryan hiper-stimülasyon sendromu
OO	: Olasılık oranı
OPU	: Oosit toplama işlemi
OS	: Ovaryan stimülasyon
P4	: Progesteron
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PGT	: Pre-implantation genetik test
POSEIDON	: Patient Oriented Strategies Encompassing Individualised Oocyte Number
rFSH	: Rekombinat-FSH
rLH	: Rekombinat-LH
SPSS	: Statistical package for social sciences

SWOT : Strength, weakness, opportunities, threats
VKİ : Vücut kitle indeksi
WHO : Dünya sağlık örgütü
YÜT : Yardımcı Üreme Teknolojileri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1:	POSEIDON sınıflamasında hasta karakteristikleri	11
Şekil 3.1:	Hasta katılımını gösteren diyagram.....	19
Şekil 3.2:	Hastaların POSEIDON kriterlerine göre grup dağılımları	20



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1:	POSEIDON Sınıflaması	10
Tablo 3.1:	Embriyo puanlanlama sistemi	22
Tablo 4.1:	Gruplara göre tek yönlü varyans analizi	24
Tablo 4.2:	Grupların demografik özellikleri, obstetrik öyküleri, infertilite sürelerinin karşılaştırılması.	25
Tablo 4.3:	Menstürel siklusun 3. günü bakılan (D3) bazal FSH, LH, E2 değerlerinin karşılaştırması	25
Tablo 4.4:	Gruplara eşlik eden pelvik patolojilere göre ki- kare testi analizi	26
Tablo 4.5:	Grupların ortalama siklus sayısının tek yönlü varyans analizi	27
Tablo 4.6:	Grupların tedavi karakteristiklerinin tek yönlü varyans analizi	27
Tablo 4.7:	Tedavi takipleri sırasında laboratuvar ve ultrasonografik bulgularının karşılaştırılması	29
Tablo 4.8:	Gruplar arasında stimülasyon protokolleri, kullanılan ilaçlar, transfer edilen embriyo sayısı ve tipleri, luteal destek protokolleri ve OHSS oranları	31
Tablo 4.9:	Gruplar arasında uygulanan GnRH protokolleri	32
Tablo 4.10:	OPU günü bakılan parametreler, toplanan oosit sayısı, oosit kalite indeksinin gruplara göre dağılımı	33
Tablo 4.11:	Transfer edilen embriyo kalitesi, transfer sonrası takipler	34
Tablo 4.12:	Gruplara göre gebelik sonuçları, doğum şekilleri, doğum haftası ve cinsiyet oranları	35
Tablo 4.13a:	Gruplara göre canlı doğum oranları	35
Tablo 4.13b:	Canlı doğum durumuna göre araştırma gruplarının dağılımı	35
Tablo 4.14:	Transfer edilen embriyo grade'ine ve total embriyo sayısına göre grupların dağılımı	36
Tablo 4.15:	Canlı doğum durumuna göre embriyo sayıları	36
Tablo 4.16:	Canlı doğum durumu ile ilişkili değişkenleri belirlemek üzere yapılan lojistik regresyon analizi	37
Tablo 4.17:	Tedavi protokollerine göre canlı doğum dağılımı	37
Tablo 4.18:	Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlara göre canlı doğum dağılımı	37
Tablo 4.19:	Protokole göre ilaçların dağılımı	38
Tablo 4.20:	Antagonist protokolünde ilaçlara göre canlı doğum oranları	38
Tablo 4.21:	Long luteal protokolünde ilaçlara göre canlı doğum oranları	39
Tablo 4.22:	Ovulasyon indüksiyonu dozunun canlı doğuma göre farklılaşma durumu	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaklaşık 40 yıl önce ilk in-vitro fertilizasyon (IVF) doğumundan bu yana, yardımcı üreme teknolojisi alanında büyük adımlar atılmıştır. Modern yardımcı üreme teknolojisinin (YÜT) amacı gebeliğe kadar geçen sürenin, maliyetlerin azaltılması ve hasta dostu olarak elde edilen sağlıklı, tekil bir bebeğin canlı doğumudur. IVF'de başarı özellikle ovaryan stimülasyona (OS) verilen yeterli yanıtla bağlıdır. Gonadotropinlere yetersiz veya zayıf yanıt, siklus iptali, transfer edilecek ya da dondurulacak embriyo sayı ve kalitesinde azalma, dolayısıyla düşük gebelik oranları ve düşük canlı doğum oranlarıyla sonuçlanabilmektedir [4].

İnfertilite, dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8-12'sini etkileyen, 1 yıllık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik elde edilememesi olarak tarif edilmiştir [5]. YÜT'ün gelişmesi sayesinde, genç çiftlerin %60'ından fazlasında gebe kalamama sorunu çözülmüştür [6]. YÜT'ün en yaygın kullanılan tekniği olan IVF işleminde over rezervinin hem niteliksel hem de niceliksel performansı önemlidir [7]. Azalmış over rezervi ve zayıf ovaryan yanıtı olan hastalar hem toplanan oosit sayısında hem de oosit kalitesinde azalmayla karşı karşıya kalabilirler [8]. Pratik olarak, bu hastaları tedavi etmek ve onlara danışmanlık vermek önemlidir, zira canlı bir doğum elde etmeden önce genellikle birden fazla stimülasyon uygulanması gerekir, bu da maddi ve manevi sorunlara neden olabilir.

IVF için ovaryan stimülasyon uygulanan hastalar arasında zayıf ovaryan yanıt verenler %9-24'ünü oluşturur, bu da dört hastadan birinin zayıf üreme prognozunu olduğu anlamına gelir [9]. Etiyopatogenez karmaşıktır ve kısmen anlaşılmıştır; ancak bilinen bazı etiyolojiler arasında over foliküllerinin yaşa bağlı olarak azalması, ilerlemiş endometriozis, kromozomal ve genetik değişiklikler, geçirilmiş over cerrahisi ve pelvik adezyonlar, metabolik ve enzimatik hastalıkların yanı sıra toksik, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklar yer alır [10].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, zayıf ovaryan yanıtı olanların yönetimi için birçok farklı yaklaşım tarif edilmiştir; ancak, kesin olarak etkili stratejiler belirlenememiştir [11], [12]. Kesin kanıtların olmaması, temel olarak çalışmaların ve bulgularının karşılaştırılmasını son derece zorlaştıran zayıf ovaryan yanıtı olanların

tanımlarındaki büyük tutarsızlıktan kaynaklanmaktadır. 2011'de Polyzos ve Devroey [12] tarafından yapılan sistematik bir inceleme, 47 randomize çalışmada 41 farklı zayıf ovaryan yanıt tanımı bildirilmiştir. Bu yayının ardından, aynı yıl, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), Bologna kriterlerini tanıtarak zayıf ovaryan yanıt tanımının altında yatan büyük heterojenliği azaltmaya çalışmıştır [13].

Bologna kriterleri tarafından yapılan zayıf ovaryan yanıt tanımında, aşağıdaki özelliklerden en az ikisi bulunması öngörülmüştür: ileri anne yaşı (≥ 40 yaş), konvansiyonel stimülasyondan sonra elde edilen ≤ 3 oosit ile önceden zayıf over yanıtı ve/veya anormal over rezervi testi (yani antral folikül sayısı (AFS) < 7 veya anti-Müllerian hormon seviyesi (AMH) < 1.1 ng/ml). İleri kadın yaşı veya anormal over rezervi testi yokluğunda, bir hasta, maksimal stimülasyonun ardından iki zayıf ovaryan yanıtından sonra zayıf ovaryan yanıtı olarak tanımlanabilir [13]. İlk çalışmalar, Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıtı olanlar arasında sürekli olarak düşük canlı doğum oranları bulmuştur. Özellikle, La Marca ve arkadaşlarının yaptığı [14] retrospektif bir analizde 210 zayıf ovaryan yanıtı olan hasta dahil edilmiş ve canlı doğum oranının %5,5 ila %7,4 arasında değiştiğini göstermişlerdir. Polyzos ve arkadaşları [15], ayrıca Busnelli ve arkadaşları [16] ayrıca %6 civarında düşük canlı doğum oranı bildirmişlerdir.

Bununla birlikte, Bologna kriterleri birkaç nedenden dolayı eleştirilmiştir. Bu eleştiriler özellikle risk faktörlerinin tanımlanmasında net olmaması ve oosit kalitesinin ve azalmış over rezerviyle ilişkilendirilebilecek diğer faktörlerin hesaba katılmaması nedeniyle yapılmıştır [17]. Eleştirilen konu, Bologna kriterlerinde önemli derecede heterojenliğin devam etmesidir. Bu heterojenlik de klinisyenlerin çalışmalarında Bologna kriterlerini kullanmayı bırakma nedeni olmuştur.

Bologna kriterlerinin eksikliklerinin üstesinden gelmek için bir başka girişimde, POSEIDON grup tarafından değiştirilmiş bir zayıf ovaryan yanıtı tanımı önerilmiştir (Hasta Odaklı Stratejiler Kapsamlı Bireyselleştirilmiş Oosit Sayısı) [2]. Bu yeni sınıflandırma, “düşük prognozlu hasta” için daha iyi bir sınıflandırma sunmuştur ve (i) yaş ve beklenen anöploidi oranı gibi niceliksel ve niteliksel parametrelere; (ii) yumurtalık rezervi biyobelirteçleri (AFS ve/veya AMH); ve (iii) yumurtalık yanıtı (önceden bir stimülasyon siklusunun gerçekleştirilmiş olması koşuluyla) olarak tarif

edilmiştir. Buna ek olarak, POSEIDON grup, YÜT'ün başarısını ölçmek için yeni bir belirteç, yani hastanın en az bir öploid embriyo elde etmesi için gereken oosit sayısını tarif etmiştir [18] [1]. Bu doğrultuda, yakın zamanda, POSEIDON başarı belirtecini elde etmek için gereken metafaz II oosit sayısını tahmin etmeye yardımcı olmak için öngörücü modellemeye dayalı bir çevrimiçi hesaplayıcı geliştirdiler [18] [19]. Klinik olarak pratik bir bakış açısıyla, yaş, oosit verimi ve yumurtalık rezervinin POSEIDON sınıflandırmasına dahil edilmesi, "zayıf over yanıtı beklenen" (grup 3 ve 4) ve "zayıf over yanıtı beklenmeyen" (grup 1 ve 2) olmak üzere iki ana kategorinin ayrılmasına izin vermiştir. Genel olarak, POSEIDON grupları 1 ve 4'ün, IVF kliniklerine başvuran tüm hastaların neredeyse yarısını temsil ettiği düşünülmektedir [20].

Bu uzmanlık tezi çalışmasında zayıf ovaryan yanıtı olan hastalarda başarılı canlı doğum oranı için en önemli prediktif değerleri belirlemek amacıyla POSEIDON sınıflandırmasına göre zayıf ovaryan yanıtı olanların çeşitli alt grupları arasında yardımcı üreme tekniklerinin canlı doğum oranları açısından sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVARYAN YANITIN ÖNGÖRÜLMESİ

Ovaryan yanıt, overlerin bir uyarana endokrin ve foliküler tepkisi olarak tanımlanabilir. Ovaryan yanıt terimi klinik araştırma ve pratikte hem niteliksel (örneğin, ovulasyon indüksiyonu uygulanan anovulatuvar kadınlarda tek baskın bir folikül ve ovulasyonun sağlanması) hem de niceliksel (örneğin, IVF için yumurtalık stimülasyonu uygulanan ovulasyon dönemindeki kadınlarda multifoliküler gelişimin derecesi) bir terimdir. Belirgin bir ovaryan yanıt elde etmek, genellikle ovulasyon indüksiyonu ve ovaryan stimülasyonda hipotalamus-hipofiz-over aksı üzerindeki farmakolojik müdahalelerin istenen sonucunu temsil eder. Bununla birlikte, stimülasyona over tepkisindeki önemli bireysel değişkenlik, her hasta için yakın izleme ve doz ayarlaması gerektirir.

Ovaryan yanıtın tahmini, ovaryan stimülasyon bağlamında optimal ve bireyselleştirilmiş bir yönetim için çok önemlidir. Ayrıca, klinisyenlerin kadınlara OS'yi takiben uzayan sikluslar, zayıf ovaryan yanıt nedeniyle siklus iptali veya ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gibi yan etki riskleri hakkında daha iyi danışmanlık yapmasına olanak tanır. Genel olarak, gonadotropin stimülasyonuna ovaryan yanıtı, demografik ve antropometrik özellikler ile bireyin over rezervi arasındaki etkileşimle açıklanabilir. Son yıllarda, over rezervi belirteçleri aracılığıyla yumurtalık rezervinin değerlendirilmesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Üreme tıbbında, over rezerv belirteçleri önemli bir teşhis ve prognostik değere sahip olduğundan, bu önde gelen bir araştırma alanıdır [21]. Düşük over rezervinin önemli bir infertilite nedeni olabileceği iyi bilinmektedir. Bu bağlamda, biyolojik (AFS) ve biyokimyasal (Anti-Müllerian hormon (AMH)) belirteçleri hem zayıf hem de aşırı yanıtı oldukça iyi bir doğrulukla tahmin etmek için kullanılmaya başlanmıştır [22]. Ovaryan yanıtı öngörmede kullanılan diğer parametreler arasında yaş, infertilite nedeni, vücut kitle indeksi (VKİ) ve bazal menstrual siklusun 3. günü bakılan FSH, E₂ düzeyi yer almaktadır.

AMH ve AFS over rezervini statik olarak yansıtmaktadır ancak ekzojen gonadotropinlere yanıtın dinamik doğası olan foliküler büyümeyi ise doğru bir şekilde

her zaman yansıtılmamaktadır. Genro ve arkadaşları tarafından 2011'de OS'da zayıf ovaryan yanıtı değerlendirmek için ilginç bir model tanımlanmıştır. Bu indeks, FSH uygulanmış OS'ye yanıt olarak elde edilen pre-ovulatuvar folikül sayısı ile önceden var olan küçük antral folikül havuzu arasındaki oran olarak hesaplanır (foliküler çıktı oranıdır (FORT)) [23]. Düşük bir FORT (<%50), stimülasyonun başlangıcında mevcut olan antral foliküllerin sayısı ile karşılaştırıldığında OS'yi takiben gelişen nispeten düşük sayıdaki preovulatuvar foliküller arasındaki tutarsızlık nedeniyle zayıf ovaryan yanıt gösterir. Özellikle, düşük FORT indeksleri azalmış over rezervleri ile ilişkili değildir, bu nedenle OS uygulanan hastaların yeterli over rezervlerinin varlığına rağmen düşük bir FORT ile IVF tedavisine başvurabilirler [24].

Zayıf yanıtı değerlendirmek için kullanılabilecek başka bir parametre de over duyarlılık indeksidir (OSI). OSI, uygulanan toplam FSH dozunun toplanan oosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Yüksek bir OSI indeksi, OS'ye karşı yumurtalık direncini yansıtır ve zayıf ovaryan yanıtı öngörür. Zayıf ovaryan yanıtın değerlendirilmesinde her iki yöntem de yararlı gibi görünse de bazı dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır. FORT, canlı doğum oranlarıyla daha sıkı bir şekilde ilişkilendirilen parametre olan toplanan matür oosit sayısını değerlendirmez [25]. Öte yandan OSI, kullanılan gonadotropin tipini (rekombinant veya üriner) veya kullanılan gonadotropin rejimini dikkate almaz. Aslında, son kanıtlar, OS sırasında luteinize edici hormon (LH) veya LH benzeri aktivite kullanımının, yetersiz yanıt verenler de dahil olmak üzere belirli kadın alt gruplarında folikül gelişimini iyileştirdiğini göstermektedir [26]. Aynı şekilde, ekzojen gonadotropinlerin uygunsuz düşük başlangıç dozları verilirse OSI indeksleri yanıltıcı olabilir. Son olarak, OSI sonuçlarının IVF uygulanan kadınlarda AMH seviyeleri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [27], bu da OS'ye foliküler yanıtın dinamik yönünü değerlendirmek için daha az sağlam bir indeks haline getirmiştir.

Ovaryan yanıtı ve tedavi başarısını belirleyen en önemli objektif belirteç, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı olarak görülmektedir. Conforti ve arkadaşları FORT konseptine dayalı gonadotropin stimülasyonuna karşı over direncini ele almak için folikül oosit indeksini (FOI) öne sürmüştür. FOI, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısının stimülasyona başlangıç günü mevcut olan antral folikül sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır [24]. Düşük bir FOI (\leq %50), stimülasyon başlangıcında

mevcut olan antral foliküllerin sayısı ile karşılaştırıldığında stimülasyonu takiben toplanan nispeten düşük oosit sayısı nedeniyle, azalmış cevabı göstermektedir. OS'ye yumurtalık direncini en iyi şekilde yansıtmak için FOI tek başına veya FORT ile birlikte kullanılabilir. FOI'nin sonuçları, farmakolojik müdahaleler kullanarak over rezervinden daha fazla yararlanmanın mümkün olup olmadığını anlamaya da yardımcı olabileceği düşünülmüştür [24].

Zayıf ovaryan yanıtın altında yatan patofizyolojinin hâlen kesin olarak anlaşılmasının yanı sıra öne çıkan teoriler arasında; gonadotropin reseptörlerinde genetik polimorfizm, asenkron foliküler gelişim ve yetersiz gonadotropin başlangıç dozu gibi teoriler bulunmaktadır. Zayıf yanıt ve normal yanıt hastalar benzer fenotipik özelliklere sahip olduğundan genotip tabanlı mekanizmalar öne çıkmaktadır [28]. Gerçekten de birçok çalışma bu kavramı desteklemektedir. 2013 yılında yapılan 220 IVF siklusunun retrospektif incelendiği çalışmada, ortak bir LH β alt birim varyantının OS sırasında artan FSH tüketimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur [29]. Başka bir çalışmada, yaygın bir FSH reseptörü (FSHR) polimorfizminin (p.N680SA > G, rs6166) G aleli taşıyıcılarında, wild tip haplotiplere göre zayıf ovaryan yanıt prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur [30].

Genotipik özelliklerin yanı sıra, çevresel faktörlerin de gonadotropin stimülasyonuna yumurtalık tepkisini etkileyebileceğine dair kanıtlar rapor edilmiştir. 2014 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, yüksek intrafoliküler benzen düzeylerinin, IVF uygulanan kadınlarda toplanan oosit ve transfer edilecek embriyo sayısının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [31].

2.2. ZAYIF OVARYAN YANIT VE KÖTÜ PROGNOZ KONSEPTİ

Zayıf yanıt veren bir hastanın ilk tanımı 40 yıl önce Garcia ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [32]. FSH/hMG ile ovaryan stimülasyona azalmış foliküler yanıt ve düşük estradiol (E₂) seviyeleri ile yanıt veren bir hasta rapor edilmiştir, bu da birkaç oositin alınmasına ve transfer edilebilecek embriyonun elde edilmesine neden olmuştur. O zamandan beri, zayıf ovaryan yanıt patogenezi, klinik karakterizasyonu ve olası tedavisi hakkında birçok yayın ortaya çıkmıştır [13]. Yazarların tüm bu incelemelerdeki vardığı sonuçlar her zaman aynı olmuştur; zayıf ovaryan yanıt tanımına ilişkin araştırmalar arasındaki heterojenlik nedeniyle, zayıf yanıt verenlerde

tedavi sonuçlarını iyileştirmek için herhangi bir özel müdahalenin kullanımını belirlemek için yeterli kanıt ulaşılamamıştır.

Zayıf ovaryan yanıtı olanların yönetimi için birçok farklı yaklaşım birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır; ancak, kesin olarak etkili stratejileri belirlenememiştir [11], [12].2011'de Polyzos ve Devroey [12] tarafından yapılan sistematik bir derlemede, 47 randomize çalışma ile 41 farklı zayıf ovaryan yanıt tanımı bildirilmiştir. Bazı yazarlar bu tanım için OS sonrası büyüyen folikül sayısını baz alırken bazı yazarlar hem OS'a cevap veren folikül sayısını hem de stimülasyon sonrası ölçülen maksimum serum estradiol seviyesini, bazı yazarlar ise gonadotropin uyarımı sonrası elde edilen oosit sayısını baz almıştır [33, 34].

Zayıf ovaryan yanıtı olan hastaların klinik yönetiminde uzun yıllardır hakim olan heterojenite, prognozu iyileştirmeye yönelik klinik yaklaşımların geliştirilmesini de imkansız hale getirmiştir. Bu nedenle IVF'de sonuçları ve ilgili müdahaleleri karşılaştırmak için evrensel olarak kullanılması gereken uluslararası kabul görmüş bir tanıma gereksinim doğmuştur.

2.2.1. Bologna Kriterleri

Zayıf ovaryan yanıt tanımına ilişkin araştırmalar arasındaki heterojenlik ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek için uluslararası kabul görmüş bir tanıma ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Zayıf ovaryan yanıt, klinik, bilimsel ve psikolojik anlamda her zaman tartışmalı konuları temsil ettiğinden, 19 – 20 Mart 2010 tarihlerinde Bologna'da tüm özel ilgi gruplarını ve önemli ölçüde kontrole sahip araştırma gruplarının çoğunluğunu içeren bir Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) Kampüsü Çalıştayı düzenlenmiştir. Çalıştayı temel amacı, zayıf ovaryan yanıtın tanımı ve teşhisi konusunda fikir birliğine varmak olmuştur. Konsensus sonucunda Bologna kriterleri oluşturulmuş ve üç kriterden en az ikisinin olması zayıf ovaryan yanıt tanımı için yeterli kabul edilmiştir.

- Yaş ≥ 40 veya zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerinin varlığı
- Daha önce konvansiyonel stimülasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi
- Anormal over rezerv testi varlığı (AFS $<5-7$ veya AMH $< 0.5-1.1$ ng/ml)

Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıt tanısı, bu üç kriterden en az ikisini taşımak veya maksimal stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf yanıt (<4 oosit toplanması) öyküsünün bulunması ile konulabilmektedir.

Uzlaşmaya dayalı bir tanımın getirilmesine rağmen, yayınlanmış araştırmaların veya tescilli araştırmaların neredeyse %50'si zayıf ovaryan rezervi başka kriterler kullanarak tanımlamıştır. Son 7 yılda, yedi farklı tanım kullanan 14 retrospektif kohort çalışması mevcuttur.

Bologna kriterleri birkaç nedenden dolayı eleştirilmiştir. Bu eleştiriler; zayıf ovaryan yanıt hastaların yaşına bakılmaksızın aynı eşik değeri olan üç veya daha az oosit kullanılarak tanımlanması, yaş için referans değeri olan 40'ın gelişigüzel seçilmesi, oosit kalitesinin ve azalmış yumurtalık rezerviyle ilişkilendirilebilecek diğer faktörlerin göz ardı edilmesi (sigara ve tıbbi ve genetik bozukluklar gibi yaşam tarzıyla ilgili faktörlerin) ve farklı prognostik özelliklere sahip farklı alt popülasyonları tanımlamak için aynı kriterlerin kullanılması olmuştur. Bu sınırlamalara rağmen güvenilirliği, uygulanabilirliği ve prognostik değerleri ile ilgili endişeler yeterince ele alınmamıştır [17].

Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıt veren hastalarda prognozu iyileştirmek ve toplanan oosit sayısını arttırmak adına çeşitli tedavi protokolleri karşılaştırılmıştır. Tilborg ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmasında dahil edilen 1516 hastada uygulanan gonadotropin dozunu arttırmanın, farklı hipofizer supresyon protokolleri kullanmanın, adjuvan ajanların tedaviye eklenmesinin bu hasta grubunun prognozunu iyileştirmede etkisi olmadığı görülmüştür [35]. Sonuç olarak, Bologna kriterlerinde bile önemli derecede heterojenliğin devam ettiği gözlenmiştir [36]. Bu heterojenlik de klinisyenlerin çalışmalarında Bologna kriterlerini kullanmayı bırakmasının sebebi olarak düşünülmüştür.

2.2.2. POSEIDON Sınıflaması

Bologna kriterlerinin eksikliklerinin üstesinden gelmek için 2016 yılında bazı araştırmacılar ESHRE konsensusunun revizyon gerektirebileceği sonucuna varmışlardır [37]. Yedi ülkeden araştırmacılar zayıf ovaryan yanıt hastalar için, Hasta Odaklı Stratejiler Kapsamlı Bireyselleştirilmiş Oosit Sayısı-**Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number** (POSEIDON) adı verilen ve

yaş, over biyobelirteçleri ve önceki overyan yanıtı dayalı olarak dört alt grubun önerildiği bir sınıflandırma geliştirmiştir [2].

Bu sınıflama geliştirilirken klinik açıdan, toplanan oosit sayısının yanı sıra, hastaların yönetiminde tedavi sonuçlarını etkileyebilecek çeşitli özelliklerin de dikkate alınması gerektiği ifade edilmiştir. Bu özelliklerin; prognozu önemli ölçüde değiştirebilecek aynı oosit verimine sahip kadınlarda yaşa bağlı embriyo/blastokist anöploidi oranı ve belirli bir genetik profille ilişkili olabilecek ekzojen gonadotropinlere karşı over duyarlılığı olduğu tespit edilmiştir.

Zayıf ovaryan yanıtın daha detaylı tanımını ortaya koymak için, tedavide yardımcı olabilecek klinik kriterler ve kötü prognozlu hastalar için daha spesifik yeni bir tanım önerilmiştir. İki yeni bozulmuş yanıt kategorisi tanımlanmıştır. Suboptimal yanıt, herhangi bir yaşta öncekine kıyasla önemli ölçüde daha düşük canlı doğum oranıyla ilişkilendirilen 4 ile 9 oositin elde edilmesidir. Normal yanıt 10-15 oosit elde edilenlerdir. Zayıf yanıt ise 3'ten fazla oosit elde etmek için daha yüksek doz gonadotropin ve uzun süreli stimülasyonun gerekliliği olduğu hastalardır [29]. Bu sınıflama hastanın yaşını ve beklenen anöploidi oranını, biyobelirteçlerini (AMH) ve fonksiyonel belirteçlerini (AFS) birleştirerek aslında nicel ve nitel parametreleri birleştirmiştir [2]. POSEIDON kriterleri, klinisyene öncelikle YÜT'te prognozu zayıf olan hastaları sınıflandırma ve ikinci olarak transfer için en az bir öploid blastosist elde etmek için gereken oosit sayısına ulaşmayı amaçlayan bir stimülasyon planı hazırlama olanağı sağlamıştır.

Tablo 2.1: POSEIDON Sınıflaması [1], [2]

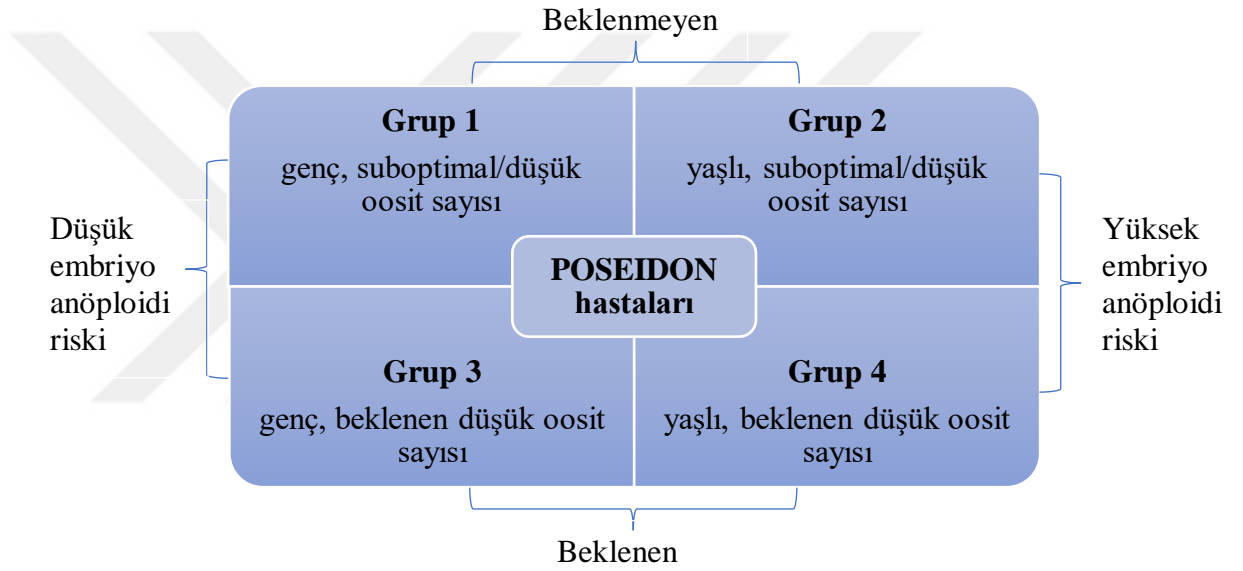
POSEIDON GRUP 1	POSEIDON GRUP 2
<ul style="list-style-type: none">•Yaş < 35•Anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 5•Alt-grup 1a: Öngörülemeden zayıf yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı <4•Alt-grup 1b: Öngörülemeden suboptimal yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı 4- 9	<ul style="list-style-type: none">•Yaş > 35•Anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 51. Alt-grup 2a: Öngörülemeden zayıf yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı <42. Alt-grup 2b: Öngörülemeden suboptimal yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı 4- 9
POSEIDON GRUP 3	POSEIDON GRUP 4
<ul style="list-style-type: none">•Yaş < 35•Anti-mullerian hormon <1,2 ng/ml veya antral folikül sayısı < 5	<ul style="list-style-type: none">•YAŞ > 35•Anti-mullerian hormon <1,2 ng/ml veya antral folikül sayısı < 5

Klinik olarak pratik bir bakış açısından, POSEIDON sınıflandırmasına yaş, OS verimi ve over rezerv testlerinin dahil edilmesi, “zayıf yanıt beklenmeyen” (grup-1 & 2) ve “zayıf yanıt beklenen” (grup-3 & 4) hastalar olmak üzere iki ana kategorinin ayırımına izin vermektedir. Genel olarak, POSEIDON grupları, IVF kliniklerine başvuran tüm hastaların neredeyse yarısını temsil etmektedir.

Kadın yaşı, oosit kalitesini ve embriyo ploidisini doğrudan etkilediği için POSEIDON sınıflandırmasının kritik bir önemi vardır. 2019 yılında yapılan ve IVF-ICSI uygulanan 436 infertil çiftten alınan 1296 trofektoderm biyopsisini analiz eden bir çalışmada, 34 yaşından büyük hastalarda blastokist öploidi olasılığının keskin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir [38]. Özellikle, 35 yaş ve üzerindeki hastalarda öploid blastosiste sahip olma şansı genel olarak %50'nin altında bulunmuştur. Sonuç olarak, bu hastaların muhtemelen yaşlanmanın oosit ve embriyo kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak için daha fazla oosit ve embriyoya ihtiyaç duyacağı düşünülmüştür [38]. Bu nedenle 35 yaş, zayıf prognozlu genç ve yaşlı hastaları ayırt etmek için POSEIDON sınıflaması tarafından benimsenen yaş eşiği olmuştur [2] [1].

Antral folikül sayısı ve anti-Müllerian hormon serum seviyeleri, gonadotropin stimülasyonuna ovaryan yanıtı tahmin etmek için rutin klinik uygulamada yaygın olarak kullanıldıkları için POSEIDON kriterlerine dahil edilmiştir [39]. Bu belirteçler,

standart ovaryan stimülasyondan sonra zayıf yanıtı ve 4-5'ten daha az oosit elde edilmesini öngörür [40]. POSEIDON kriterlerinde yer alan AFS ve AMH eşikleri, yayınlanan çalışmalardaki verilere dayanmaktadır. Spesifik olarak, zayıf veya yeterli over rezervi olan hastaları ayırt etmek için POSEIDON kriterlerine dahil edilen AFS'nin 5'ten büyük ya da küçük olma eşiği iki boyutlu (2D) transvajinal sonografi çalışmalarına dayanmaktadır [40]. ELISA'nın kullanıldığı çalışmalara dayalı olarak da 1,2 ng/ml'lik AMH eşik değerinin aynı amaç için uygun olduğu düşünülmüştür. POSEIDON kriterleri tarafından belirlenen AFS ve/veya AMH eşikleri kullanılarak hasta sınıflandırması yönüne özgüdür.



Şekil 2.1: POSEIDON sınıflamasında hasta karakteristikleri

POSEIDON sınıflaması, canlı doğum için bağımsız bir belirleyici olduğu için ovaryan stimülasyon sırasında toplanan oosit sayısını da dikkate alır. Bu ilişki, donma-çözme siklusları dikkate alındığında daha belirgindir. 2016 yılında, 18-40 yaşları arasında, ilk IVF siklusuna giren ve taze sikluslarda tek embriyo transferi planlanan 1099 kadını içeren bir kohort çalışmasında ovaryan yanıt, kümülatif canlı doğum oranı için bağımsız prediktif faktör olarak bulunmuştur [41]. Kadın yaşına göre ayarlandıktan sonra yazarlar, yetersiz yanıt verenlerin (4-9 oosit) zayıf ovaryan yanıt verenlerden (1-3 oosit) daha iyi bir sonuca sahip olmasına rağmen, her iki grubun da follükül aspirasyon siklusu başına kümülatif canlı doğum oranının önemli ölçüde normalden (10-15 oosit) ve yüksek ovaryan yanıt verenler (>15 oosit) daha düşük

olduğunu göstermişlerdir. Diğer çalışmalar, düşük oosit sayısının daha düşük doğum oranlarıyla, kümülatif doğum oranlarıyla ilişkili olduğu fikrini doğrulamaktadır [24]. Bu nedenle over rezervi parametreleri AFS ve/veya AMH kullanılarak over rezervinin değerlendirilmesi, zayıf (1-4) olarak tanımlanan oosit sayısı eşikleri veya gonadotropinlerle standart bir yumurtalık stimülasyonundan sonra elde edilen yetersiz (4-9) oosit sayısı da POSEIDON sınıflandırmasına dahil edilmiştir [41].

POSEIDON sınıflaması altında, başlatılan/toplanan oosit sayısı, IVF/ICSI siklus başına kümülatif canlı doğum oranlarının hastaların prognozunu birbirinden ayıran önemli nokta olduğu öne sürülmüştür [42]. Uluslararası İzleme Destekli Üreme Teknolojileri Komitesi (ICMART) bunu “Bir başlatılan veya toplanan YÜT siklusundan en az bir canlı doğumla sonuçlanan siklusların sayısı, taze ve/veya dondurulmuş embriyoların transfer edildiği tüm siklusları içerir. Bu hesaplama, bir canlı doğumlu siklus gerçekleşene veya tüm embriyolar kullanılıncaya kadar devam eden sikluslar dikkate alınarak yapılır ve sonuç, 100 YÜT siklusu başına canlı doğumlu siklus sayısı şeklinde ifade edilir.” [43]. Kümülatif canlı doğum oranı, YÜT başarısını [44] göstermek için en uygun sonuç olarak kabul edilmiştir ve IVF/ICSI için ovaryan stimülasyonuna ilişkin ESHRE 2019 kılavuzuna [45] bir etkinlik sonucu olarak da dahil edilmiştir. Ayrıca, başlatılan/toplanan oosit bir YÜT siklusundan sonra canlı doğum elde etmek prognozu yeterince yansıttığı için hastaların bakış açısından da en anlamlı sonuç olarak kabul edilmiştir [46].

2020 yılında POSEIDON sınıflandırmasının olası avantaj ve dezavantajlarını özetlemek için Drakopoulos ve arkadaşları [4] tarafından yapılan bir SWOT analizinde; kalitatif ve kantitatif parametreleri gözetmesi, zayıf prognozlu hastalar için daha homojen bir tabakalandırma sistemi sunması ve bu sayede hasta alt-gruplarında prognozu iyileştirmeye ve tedavi modalitelerini karşılaştırmaya yönelik çalışmalara olanak sunması POSEIDON sınıflamasının avantajları olarak sunulmuştur. AFS'nın uygulayan kişi bağımlı bir parametre olması, AMH ölçümü için kullanılan manuel testlerdeki varyabilite ve suboptimal yanıt tanımındaki oosit sayısı eşik değerinin yeterince temellendirilmemesi ise POSEIDON sınıflamasının zayıflıkları olarak sunulmuştur.

POSEIDON sınıflamasına göre zayıf ovaryan yanıt gösteren hastalarda tedavi protokolleri karşılaştırılarak prognozun iyileştirilmesi ve toplanan oosit sayısının artırılması amaçlanmıştır. Bazı randomize kontrollü çalışmalarda, beklenmeyen zayıf yanıt gösteren hastalarda daha 'güçlü' gonadotropin formülasyonları olan rekombinant-FSH gibi ilaçların tercih edilmesi, protokolde mid-foliküler fazda rekombinant-LH eklenmesi ve gonadotropin başlangıç dozunun artırılmasıyla daha fazla oosit elde etmenin mümkün olabileceği öne sürülmüştür [47],[48]. Ayrıca, literatürde GnRH agonist ve GnRH antagonist protokolleri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen veriler göre, bu iki protokolün elde edilen oosit sayısı açısından benzer etkinliklere sahip olduğu görülmüştür [49].

Hastaların kaç oosite ihtiyacı olduğu sorusunu cevaplamak için POSEIDON grubu, üyelerinin klinik veri tabanını kullanarak 'ART hesap makinesi' adı verilen bir tahmin modeli geliştirmiştir [18]. Embriyo öploid olasılığını önemli ölçüde etkileyen değişkenleri seçmek için çalışmada genelleştirilmiş bir lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Çiftin yaşı, over biyobelirteçleri, infertilite etiyolojisi ve süresi, erkek faktörleri (semen parametreleri), tedavi değişkenleri (stimülasyon protokolü, kullanılan gonadotropin türü ve dozu), laboratuvar değişkenleri (oosit sayısı, MII oosit sayısı, IVF-ICSI için sperm kaynağı, döllenmiş oositler (2 PN), blastokist sayısı, öploid blastokist sayısı ve blastokist öploid oranları) gibi 26 değişken arasından model, ilgili üç değişkeni seçilmiştir. Özetle kadın yaş, ICSI için kullanılan sperm tipi ve MII oositler seçilmiştir. MII oositin öploid bir blastokiste dönüşme olasılığı kadın yaşının artmasıyla birlikte azaldığı görülmüştür [19]. ART hesaplayıcısı tarafından tahmin edilen MII oosit sayısına ulaşan çoğu hastanın embriyoları arasında en az bir öploid blastokist elde edildiği görülmüştür [42].

2.3. HİPOFİZER SUPRESYON PROTOKOLLERİ

Ovaryan stimülasyonun amacı senkron multifoliküler gelişimi sağlamaktır. Bu amaçla, FSH ve LH düzeylerini multifoliküler büyümeyi destekleyecek seviyelerde tutmak için dışarıdan gonadotropinler kullanılarak ovaryan stimülasyon protokolleri uygulanmaktadır. Bununla birlikte, multifoliküler büyüme, artan E₂ düzeyleriyle sonuçlanabilir ve serumda beklenmedik bir şekilde suprafizyolojik LH artışına ve spontan ovulasyona neden olabilir [50], [51]. Bu durum, prematür ovulasyon olarak

da adlandırılır ve azalmış oosit eldesine, artmış siklus iptali oranlarına ve azalmış gebelik oranlarına yol açabilir. GnRH analogları ve progesteron, hipofiz aktivitesini baskılamak için kullanılır ve bu sayede prematür LH artışı önlenir. Endojen LH aktivitesini baskıladıktan sonra ovulasyon tetiği genellikle klinisyenin kontrolü altında hCG, GnRH agonistleri veya her ikisinin kombinasyonu olarak kullanılır [52].

2.3.1. GnRH-Antagonist Protokol

GnRH antagonistleri, agonistler gibi doğal GnRH molekülünün amino asit dizilimi değiştirilerek oluşturulan dekapeptitlerdir. GnRH molekülünün dizilimi belirlendikten hemen sonra agonistleri elde etmek için altıncı ve onuncu pozisyondaki aminoasitlerin konumu değiştirilmiştir. Üçüncü nesil antagonistler olan cetorelix, ganirelix gibi günümüzde kullanılan antagonistlerin geliştirilmesi ise histamin salınımı ve çözünürlük sorunları nedeniyle daha karmaşık ve uzun bir süreçte gerçekleştirilmiştir [53]. GnRH antagonistleri, GnRH reseptörlerini hızlı ve rekabetçi bir şekilde bloke ederek FSH ve LH salınımını azaltarak reseptör aracılı etki gösterir [54]. GnRH antagonist protokolü, agonist protokole göre birkaç noktada üstünlüğe sahiptir [55]. Antagonist protokolde alevlenme etkisi görülmemesi, OHSS riskinin agonist protokole göre daha düşük olması ve uzun süreli günlük enjeksiyon gerekliliğinin olmaması gibi avantajları bulunmaktadır. GnRH antagonistleri sabit veya esnek protokol şeklinde uygulanabilir. Sabit protokolde genellikle stimülasyonun 6. Gününden başlayarak tetik gününe kadar günlük 0,25 mg cetorelix veya ganirelix enjeksiyonu yapılır. Esnek protokolde ise antagonist belirli bir tarihte değil önde gelen foliküllerin büyüklüğüne göre başlanır. Genellikle folikül büyüklüğü 14mm'ye ulaştığında veya serum E₂ düzeyi 200 ng/mL'yi aştığında günlük 0,25 mg cetorelix veya ganirelix enjeksiyonu yapılır ve tetik gününe kadar devam edilir [56], [57].

2.3.2. GnRH-Agonist Protokol

GnRH analogları, GnRH reseptörleriyle etkileşime giren, doğal hormona göre yarı ömrü ve etkinliği uzatılmış dekapeptid yapıdaki moleküllerdir. Triptorelin, leuprorelin, goserelin ve buserelin gibi agonistik analoglar klinik uygulamada kullanılmaktadır. GnRH agonistleri, hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak stabil bir kompleks oluşturur. Bu stabilize reseptör-agonist kompleksi hücre içine girer ve proteoliz yoluyla parçalanır. Bu reseptör kaybı, hipofizden FSH ve LH salınımının

azalmasına neden olur [58]. GnRH agonistleri, gonadotropin salınımını baskılamadan önce başlangıçta gonadotropin salınımını uyarmaktadır (alevlenme etkisi). Bu alevlenme etkisinin sonuçlarını minimize etmek için GnRH agonisti tedavisi genellikle önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanmaktadır. Endojen gonadotropin salınımının baskılanması, erken FSH yükselmesini ve buna bağlı dominant folikül gelişimini önleyerek ovaryan stimülasyonu optimize etmektedir. Alevlenme etkisinin bir diğer fizyolojik sonucu, tedavi başladığında ortaya çıkan fonksiyonel kistlerdir. Bu kistler, nadiren de olsa tedavinin devamına engel olabilir ve klinik sonuçları etkileyebilir. Alevlenme etkisi, FSH ve LH seviyelerinde ani bir yükseliş ile karakterizedir ve genellikle 3-6 gün sürer. Mikro-doz alevlenme protokollerinde, mens dönemiyle birlikte GnRH agonisti uygulanarak foliküller büyümeyi teşvik etmek için alevlenme etkisinden faydalanılabilir. Bununla birlikte, bu yaklaşım önceki sikludan kalan korpus luteumun devam etmesine ve herhangi bir aşamada olan foliküllerin luteinizasyonuna yol açabilir. Ayrıca, ovaryan durumu belirlemek için adet kanamasının her zaman güvenilir bir gösterge olmadığı unutulmamalıdır. Böyle bir durumda, kanama ile başlayan GnRH agonistinin matür folikülün ovulasyonuna ve yüksek serum progesteron düzeylerine yol açabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle, tüm bu dezavantajları ortadan kaldırdığı için standart long luteal protokol en sık kullanılan ve kabul gören agonist protokol olarak görülmektedir [59]. Standart long luteal protokolde genellikle leuprolid asetat kullanılmakta olup bir önceki siklusun mid-luteal döneminde 1 mg/gün dozunda başlanarak adet kanaması başlayana kadara yaklaşık 10-14 gün devam edilir ve ovaryan stimülasyonun başlangıcıyla beraber doz yarıya (0,5 mg/gün) düşürülerek tetikleme gününe kadar enjeksiyonlara devam edilir.

2.3.3. Doğal Siklus

Doğal siklus IVF ve konvansiyonel gonadotropin stimülasyonlu IVF, rekabet eden tedaviler olarak değil, farklı hedef grupları ve kısmen farklı endikasyonlarla birlikte tamamlayıcı tedaviler olarak ifade edilmektedir. Doğal siklus, maliyeti düşürmek isteyen çiftler, mümkün olan en az riskle tedavi isteyenler ve embriyo seçimini ve kriyo-prezervasyonunu önlemek isteyen kadınlar için ilgi çekicidir. Dolayısıyla doğal siklus bireyselleştirilmiş ve hasta odaklı tedavi kavramına katkıda

bulunmaktadır. Gebe kalma süresi konvansiyonel yöntemle göre uzundur. Özellikle genç kadınlar ve düşük over rezervine sahip olan kadınlar için uygundur [60].

Doğal siklus IVF gonadotropin enjeksiyonları ve luteal faz desteğini önler. Döllenmiş her oosite düşen implantasyon oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun sebebi daha iyi oosit kalitesi ve endometrial fonksiyonların etkilenmemesi olduğu düşünülmektedir [60]. Ancak çoğu konvansiyonel IVF siklusunda toplanan yüksek oosit sayısı bu dezavantajı dengeleyebilir ve konvansiyonel IVF'te daha kısa gebe kalma sürelerine yol açabilir. Ayrıca doğal terimi yalnızca menstürel siklus ile ilgilidir. Oosit döllenme süreci konvansiyonelde olduğu gibi ICSI gibi laboratuvar tekniklerini gerektirir. Doğal siklusta vakaların çoğunda yalnızca bir folikülün gelişimine yol açar bu nedenle monofoliküler IVF olarak da tanımlanır [61].

2.4. LUTEAL DESTEK

LH ve hCG aynı reseptörü aktive eder ve hCG'nin final oosit olgunlaşmasını indükleyebilme yeteneği dışında, hCG yarı ömrü 24 saatten daha uzun olduğu için erken luteal fazda korpus luteum fonksiyonunu da yaklaşık 5 gün boyunca sürdürür [62]. Luteal faz desteği, endojen progesteron seviyeleri azalmadan veya çok düşük hale gelmeden önce başlatılmalıdır; ancak luteal faz desteğinin çok erken başlatılması, endometrial reseptiviteyi olumsuz etkileme riskini de taşır. Genellikle progesteron OPU gününde başlatılır. Mevcut kanıtlar, progesteronun OPU günü başlatılması ile OPU sonrası 1-3.gün arasında başlatılması arasında klinik gebelik oranlarında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bunun aksine, progesteronun oosit toplamadan sonra 6.günde başlatılması gebelik olasılığını olumsuz etkilemektedir [63]. Luteal fazda tekrarlayan şekilde uygulanan 2.500 IU'ya kadar hCG'nin, korpus luteum fonksiyonunu sürdürmekte etkili olduğu bilinmektedir. Ancak bu yaklaşım OHSS gelişme riskiyle birlikte gelir. Ayrıca, Cochrane analizinde progesteronla karşılaştırıldığında önemli olumlu etkisinin olmadığı bulunmuştur [64]. Klinisyenlerin görevi, luteal faz desteğini hastanın özelliklerine, ihtiyaçlarına ve isteklerine, yapılan tedavi türüne göre bireyselleştirmektir [65].

Son oosit olgunlaşması için hCG uygulandıktan sonra luteal faz desteğini sağlamak için son dönemde vajinal tabletler, kremler veya fitiller şeklinde ekzojen progesteron uygulaması standart yaklaşımdır ve yeterli luteal faz desteği sağlamak için

yeterli görünmektedir. Oral tabletler bir alternatif olabilir ancak bu yaklaşıma güvenmek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu düşünülmüştür [66].

Düşük dozda günlük hCG uygulaması progesteron içermeyen bir alternatif olarak sunulmaktadır. Ancak şu anda önerilen düşük hCG dozları ticari olarak mevcut olmadığından, bu yöntemin hastalar için pek uygun olmadığına karar verilmiştir [66]. Luteal fazın bireyselleştirilmesinin en büyük endikasyonu, yüksek yanıt veren ve antagonist protokolü uygulanan hastalarda GnRH agonist tetiklenmesini takiben luteal faz desteğini hastayla uyumlu hale getirmek ve gereksiz yüksek hCG dozlarıyla OHSS riskini en aza indirmektir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi IVF kliniğinde 1 Eylül 2007 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen 2200 hastanın infertilite tedavisi için IVF siklusları klinik ve laboratuvar bilgilerini içeren veri tabanı incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma 11/05/2022 tarihli ve 2022/62 sayılı etik kurul kararı ile Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar POSEIDON kriterlerine göre dört gruba ayrıldı (grup 1, grup 2, grup 3, grup 4) [2].

3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi IVF kliniğinde temel, klinik ve YÜT siklus özellikleri ve tedavi sonucu hakkında eksiksiz hasta kayıtları bulunan, ovaryan stimülasyonun başlamasından önceki üç ay içinde anti-müllerian hormon (AMH) ve/veya antral folikül sayısı (AFS) arasında en az bir ölçüm bulunan, IVF/ICSI siklusları sırasında standart kontrollü ovaryan hiperstimülasyondan sonra en az bir zayıf over yanıtı öyküsü bulunan hastalar dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışma Dışı Tutma Kriterleri

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi IVF kliniğinde eksik hasta kaydı bulunan, pelvik cerrahi geçirmiş, prematür ovaryan yetmezliği olan ($FSH \geq 25$ IU/l), erkek faktörü (testiküler veya epididimal sperm aspirasyonu olan azospermik erkek partneri bulunan hastalar) çalışmaya dahil edilmemiştir.

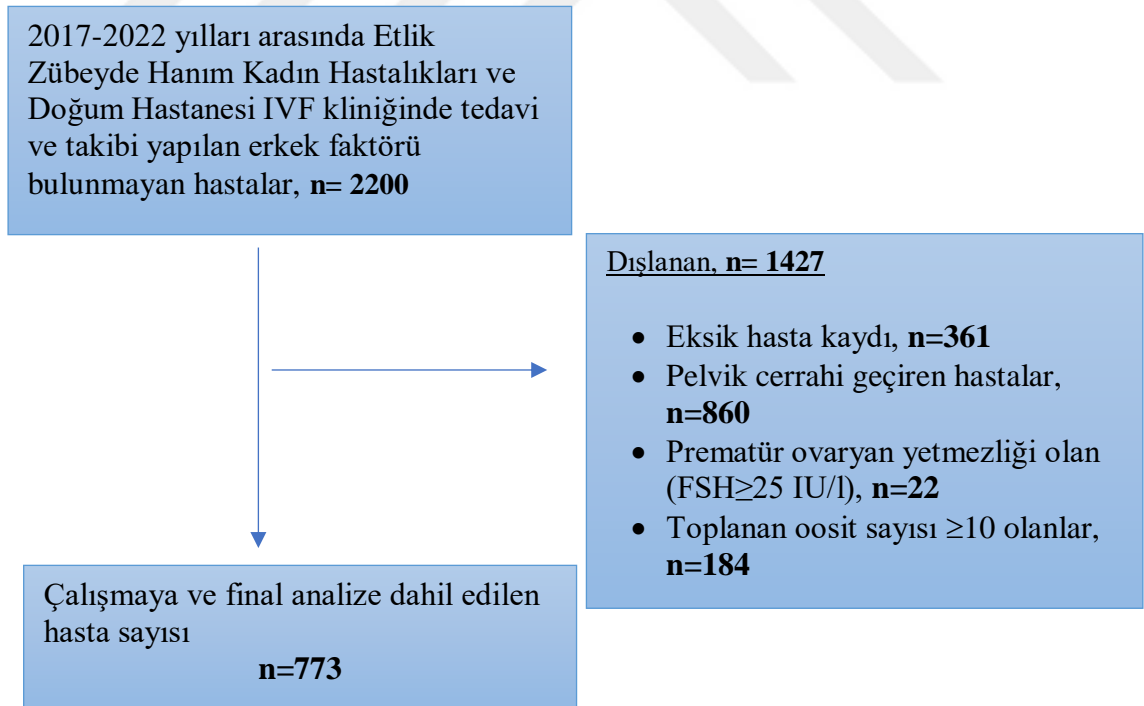
3.1.3. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların medikal kayıtlarına arşiv dosyalarından ve hastanemizin hasta kayıt sisteminden (Origo HYBS, Venturo A.Ş., Ankara) ulaşılarak hastaların demografik bulguları, tedavi başlangıcındaki vücut kitle indeksi, obstetrik hikayesi (gravida, parite, abort sayısı, yaşayan çocuk sayıları, infertilite süresi), tedavi sürecindeki laboratuvar değerleri (AMH, FSH, LH, E₂, progesteron, β -hcg), tedavi

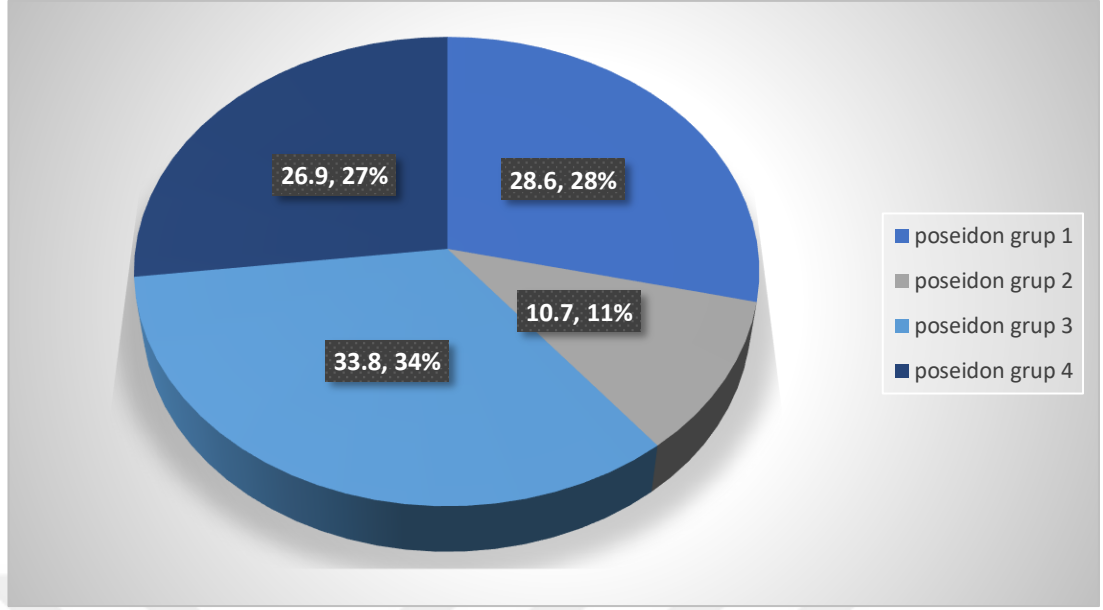
sürecindeki ultrasonografik bulguları (antral folikül sayısı, endometrium kalınlığı) varsa komorbid hastalıkları, varsa geçirilen cerrahi operasyonları, uygulanan IVF tedavi modaliteleri ve uygulanan ilaç dozları, siklus sayıları, gebelik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar POSEIDON sınıflamasına göre (yaş, AMH, Antral folikül sayısı verileri kullanılarak) 4 gruba ayrıldı. POSEIDON gruplarına göre ayrılan hastalar yukarıda bahsedilen parametrelere göre karşılaştırmalı olarak incelendi.

Hastanemiz laboratuvarında hormon tahlilleri Siemens ADVIA Centaur® CP Immunoassay System ve Roche Cobas 8000 modüler analizör serisi cihazda immün-kemilüminesans tekniği ile çalışılmaktadır (Siemens Healthcare Sağlık A.Ş., İstanbul/Türkiye). Anti-müllerian hormon ölçümleri için Beckman Coulter Dxi 800 immunoassay analizatör ile immün-kemilüminesans tekniği kullanıldı (Beckman Coulter, California/ Amerika Birleşik Devletleri).



Şekil 3.1: Hasta katılımını gösteren diyagram



Şekil 3.2: Hastaların POSEIDON kriterlerine göre grup dağılımları

3.2. OVARYAN STİMÜLASYON PROTOKOLÜ, OVULASYONUN TETİKLEMESİ, EMBRİYO TRANSFERİ VE LUTEAL DESTEK

Konvansiyel protokollerde, rekombinant-FSH (rFSH) (Gonal-F, Merck Serono, Germany) ve/veya human menopausal gonadotropin (hMG) (Menogon, Ferring, Germany) tek başına veya kombine edilerek; hastanın yaşı, vücut kitle indeksi ve over rezervine göre doz ayarı yapılarak 150-450 IU aralığında başlandı. Hipofizer supresyon amacıyla antagonist protokollerde; GnRH-antagonist, esnek protokolde önde gelen folikülün boyutu 14 mm'ye ulaştığı zaman başlanarak tetik gününe dek günlük enjeksiyonlar şeklinde (Cetrotide 0,25 mg/gün, Serono, Germany) uygulandı.

Agonist protokollerde; long luteal GnRH-agonist protokol için sıklıkla leuprolid asetat (Lucrin 1 mg/gün, Abbott, France) bir önceki siklusun mid-luteal döneminde 1 mg/gün dozuyla başlanarak menstrüasyon başlayana kadar yaklaşık 10-14 gün kullanılıp, gonadotropinlerle ovaryan stimülasyonun başlangıcı ile yarı doza (0,5 mg/gün) düşürülerek tetikleme gününe dek günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulandı.

Olgular stimülasyonun 5. gününden itibaren 2-4 günde bir transvajinal ultrasonografi ve serum E₂ düzeyi ile monitorize edilmeye başlandı, folikül çapları ve endometrium kalınlığı belgelendi. Gonadotropin dozları ovaryan cevaba göre modifiye

edildi. Tetikleme; tercih edilen protokole göre en az 3 follikül ortalama 18 mm çapa; 250 µg recombinant human chorionic gonadotropin (rHCG) (Ovitrelle, Merck- Serono, Almanya) ve/veya 0,2mg/ml triptorelin (Decapeptyl, Ferring, Almanya) ile tek başına veya kombine edilerek (dual tetikleme) yapıldı. Enjeksiyondan 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi (OPU) yapıldı. Folikül sıvı aspirasyonundan hemen sonra oositler alındı ve laboratuvarında in vitro olarak değerlendirildi. OPU sonrası 15'ten fazla oosit toplanan hastalar "aşırı yanıt", 10 ile 15 arası oosit toplanan hastalar "normal yanıt", 10'dan az oosit toplanan hastalar "azalmış yanıt" olarak tanımlandı. Fertilizasyon için metafaz II oositler seçildi. Taze sikluslarda oosit alımından 3-5 gün sonra, donma-çözme sikluslarında ise endometrial hazırlık için ekzojen hormon replasmanı (Estrofem, Novo Nordisk, Türkiye; Progestan, Koçak, Türkiye) yapıldıktan sonra Türkiye'deki yönetmelik gereği 35 yaşından küçük hastalara ilk iki uygulamada tek, üçüncü uygulamadan sonra iki embriyoya kadar transfer edilebildi. 35 yaşından büyük hastalarda en fazla iki adet embriyo transfer edildi. Luteal faz desteği oosit toplama gününden başlayarak vajinal ya da intramuskuler progesteron uygulaması (Progestan, Koçak, Türkiye veya Crinone gel %8, Merck, Almanya) ile sağlandı ve transferden 12 gün sonra serum β-hCG ölçümüne kadar, pozitif değerler (β-hCG > 10 IU/L) 2-4 gün sonra tekrarlandı ve gebelik durumunda ise 10-12. haftaya kadar devam etti.

Oositlerin fertilizasyonu, ICSI'dan sonra iki pronükleusun (2 PN) varlığının gözlenmesiyle 18-20 saat sonra değerlendirildi. 2.gün embriyoları (ICSI'dan 42-44 saat sonra) blastomerin boyutu, çekirdeklenmesi ve sitoplazmik morfolojiye göre sınıflandırıldı. 3.gün embriyoları (ICSI'dan 61-65 saat sonra) ise hücrelerin sayısı, boyutu ve simetrisi ile fragmentasyon derecesine göre embriyo puanlama sistemi kullanılarak derecelendirildi [3]. Grade 1 ve grade 2 embriyolar iyi kaliteli embriyo olarak olarak sınıflandırılırken, grade 3 ve grade 4 embriyolar düşük kaliteli embriyolar olarak sınıflandırıldı. Grade 5 embriyolar transfer edilmedi.

Tablo 3.1: Embriyo puanlanlama sistemi [3]

Grade 1	8-12 eşit büyüklükte blastomere sahip ve %5'ten az sitoplazmik fragment içeren embriyo
Grade 2	6-10 eşit büyüklükte blastomere sahip ve %5-20 arası sitoplazmik fragment içeren embriyo
Grade 3	Eşit olmayan blastomere sahip ve %20'den az sitoplazmik fragment içeren embriyo
Grade 4	Eşit veya eşit olmayan boyutta blastomere sahip ve %20-50 arası sitoplazmik fragmentasyona sahip embriyo
Grade 5	Herhangi bir boyutta en fazla 4 blastomer içeren, %50'den fazla veya tam fragmentasyona sahip embriyo

3.3. REPRODÜKTİF SONUÇLAR VE TANIMLAR

Çalışmanın primer sonucu canlı doğum oranı olarak belirlendi. Yirmi dördüncü gestasyonel haftadan sonra doğan, bir aydan fazla yaşayan en az bir bebek doğumu “canlı doğum” olarak tanımlandı. Çalışmanın sekonder sonuçları; preterm–term doğum oranları, yenidoğan kilosu (gram), klinik gebelik oranı, abortus oranı ve siklus iptal oranı ve tedavi seçimlerinin canlı doğum oranları üzerine etkisi olarak belirlendi. Bu çalışmada gebelik sonuçları “*International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) ve World Health Organization (WHO) Revised Glossary of ART Terminology, 2009*”a göre tanımlandı:

1. Klinik gebelik: Embriyo transferinden 14 gün sonra serolojik β -hCG pozitif ve transplantasyondan sonra 30-35 gün sonra ektopik gebelik dahil olmak üzere bir veya daha fazla gebelik kesesinin ultrasonografi ile görüntülenmesi
2. Klinik gebelik oranı: klinik gebelik sikluslarının toplam transfer siklus sayısına oranı.
3. Klinik gebelik kaybı (Abort): Klinik gebelik olarak tanımlanır, ancak gebelik 28 haftadan kısa sürede kendiliğinden sonlanır. Erken düşük, 14 haftadan daha kısa sürede meydana gelmesi.
4. Preterm doğum: 28 haftadan sonra, 37 haftadan önce olan doğum.
5. Düşük doğum ağırlığı (LBW): doğum ağırlığı 2500 gr'ın altında olması.

6. Siklus iptali; kontrollü ovaryan stimülasyon uygulanmış ancak embriyo transferine gidememiş siklus olarak tanımlandı.

Bu tanımlamalar dışında biyokimyasal gebelik pozitif β -hCG testi, intra uterin ex fetüs uterin kavitede fetal kalp atımı olmayan fetüs olarak tanımlanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare ve Fisher exact testleri ile analiz edildi. İki bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü (One-way) Anova [Varyans] testi kullanıldı. Anova testi sonrasında farklılıkları belirlemek üzere tamamlayıcı post-hoc analizi olarak Scheffe testi kullanıldı. Canlı doğum durumu ile ilişkili değişkenleri belirlemek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Bu uzmanlık tezi çalışması için 11/05/2022 tarihli ve 2022/62 sayılı etik kurul kararı ile Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından kabul edilmiştir (Karar No: 2022/62) (Ek 1).

4. BULGULAR

Çalışmanın başlangıç tarihi, hastanemizde AMH analizi yapılmaya başlanan 2017 Ocak olarak belirlendi. 2017 Ocak ve Aralık 2021 tarihleri arasında zayıf ovaryan rezervi olan ve erkek faktörü olmayan 2200 hasta tespit edildi. Bu hastalardan klinik bilgileri ve laboratuvar bulguları eksik olan 361, geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsü olan 860, prematür ovaryan yetmezlik tanısı konulan (FSH \geq 25 IU/l olan) 22, konvansiyonel stimülasyon sonrası 10 ve üzerinde oosit toplanan 184 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kriterleri karşılayan toplam 773 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1).

Çalışmaya dahil edilen hastalar POSEIDON sınıflamasına göre gruplandırıldı. Hastaların ortalama yaşı $32,3 \pm 3$ idi. 221 hasta grup 1, 83 hasta grup 2, 261 hasta grup 3, 208 hasta grup 4 olarak kategorize edildi (Şekil 3.2). Gruplar arasında hasta sayısı, AFS, AMH değerleri ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4.1). Grup 4 hastalarda ortalama VKİ, Grup 1 ve Grup 3'ten anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,003$).

Tablo 4.1: Gruplara göre tek yönlü varyans analizi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p	Fark
	Ort \pm Ss	Ort \pm Ss	Ort \pm Ss	Ort \pm Ss		
Hasta Sayısı, n	221	83	261	208	0,000	
Yaş, n	$29,4 \pm 3,2$	$38,3 \pm 2,6$	$29,8 \pm 3,1$	$38,6 \pm 3,1$	0,000	2>1; 4>1; 2>3; 4>3
AMH, Ng/mL	$4,1 \pm 3,5$	$3,2 \pm 2,6$	$0,6 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,3$	0,000	1>2; 1>3; 2>3; 1>4; 2>4
Toplam Antral Follikül Sayısı, n	$15,2 \pm 9,5$	$9,2 \pm 6,7$	$7,9 \pm 6,3$	$5,5 \pm 4,6$	0,000	1>2; 1>3; 1>4; 2>4; 3>4
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	$25,8 \pm 4,5$	$26,7 \pm 4,6$	$25,7 \pm 5,2$	$27,1 \pm 5,4$	0,003	4>1; 4>3

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Obstetrik parametreler incelendiğinde; ortalama gravida sayısı, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0,036$). Grup 3 hastalarda ortalama gravida sayısı, grup 1 ve 4'ten anlamlı olarak düşük bulundu. Ortalama abort sayıları incelendiğinde grup 1'de grup 3'ten daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,041$). Ortalama

yaşayan çocuk sayıları karşılaştırıldığında diğer gruplara göre grup 3'te düşük bulundu ($p=0,021$). İnfertilite süreleri karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 2'de, grup 3 ve 4'ten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasındaki karşılaştırmalı obstetrik parametre analizi ayrıntılı olarak Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Grupların demografik özellikleri, obstetrik öyküleri, infertilite sürelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
Gravida, n	0,5 ± 0,9	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,7	0,5 ± 0,8	0,036	1>3; 4>3
Abortus, n	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,041	1>3
Yaşayan çocuk, n	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,4	0,021	2>3; 4>3
İnfertilite Süresi, ay	71,9 ± 38,5	75,4 ± 57,8	53,8 ± 39,8	58,7 ± 64,4	0,000	1>3; 2>3; 1>4; 2>4

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Gruplar arası menstrüel siklusun 3. günü bakılan (D3) bazal FSH ölçümü anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Grup 3 ortalama bazal D3 FSH değeri, grup 1 ve grup 2 ortalama bazal D3 FSH ölçümünden anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup 4 ortalama bazal D3 FSH ölçümü, grup 1 ve grup 2 ortalama bazal D3 FSH ölçümünden yüksek bulundu. Gruplar arasında ortalama bazal D3 LH ölçümleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,179$). Gruplar arasında ortalama bazal D3 E₂ değerleri karşılaştırıldığında grup 4 ortalama bazal D3 E₂ değeri, grup 1 ortalama bazal D3 E₂ değerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,021$). Gruplar arasındaki menstrüel siklusun 3. günü bakılan (D3) ortalama bazal FSH, LH, E₂ değerleri arasındaki detaylı analiz Tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3: Menstrüel siklusun 3. günü bakılan (D3) bazal FSH, LH, E₂ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
Bazal D3 FSH, mIU/mL	7,5 ± 2,9	8,2 ± 3,1	10,1 ± 4,8	10,4 ± 4,6	0,000	3>1; 4>1; 3>2; 4>2
Bazal D3 LH, IU/mL	5,4 ± 3,1	4,7 ± 2,2	5,5 ± 3,1	5,7 ± 3,8	0,179	
Bazal D3 E ₂ , pg/mL	43,1 ± 20,9	51,7 ± 40,9	49,4 ± 39,6	54,9 ± 54,1	0,021	4>1

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, FSH: Folikül Stimülasyon Hormonu, LH: Luteinizan Hormonu, E₂: Estradiol

Grup 3 ve grup 4’de polikistik over sendromu (PKOS) izlenmez iken grup 1’de %14,1, grup 2’de %7,2 olarak saptandı ($p<0,05$). Tedaviye alınan hasta grupları arasında pelvik yapışıklık, endometriozis, myom tespit edilen hastalarda myom lokalizasyonları (intramural, subseröz, intramural + subseröz) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,580$, $p=0,343$, $p=0,704$). Gruplar arasında eşlik eden pelvik patolojiler ve ultrason bulgularının ki-kare testi ile değerlendirilmesi Tablo 4.4’te gösterildi.

Tablo 4.4: Gruplara eşlik eden pelvik patolojilere göre ki- kare testi analizi

		Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	Toplam	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Yaşa Bağlı İnfertilite	Yok	219 (%99,1)	63 (%75,9)	255 (%97,7)	128 (%61,5)	665 (%86,0)	p<0,001
	Var	2 (%0,9)	20 (%24,1)	6 (%2,3)	80 (%38,5)	108 (%14,0)	
Hormon- ovulatuvar Bozukluk	Var	45 (%20,4)	10 (%12,0)	27 (%10,3)	7 (%3,4)	89 (%11,5)	p<0,001
	Yok	176 (%79,6)	73 (%88,0)	234 (%89,7)	201 (%96,6)	684 (%88,5)	
Pelvik Yapışıklık	Yok	221 (%100,0)	83 (%100,0)	260 (%99,6)	208 (%100,0)	772 (%99,9)	p=0,580
	Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0 (%0,0)	1 (%0,1)	
Endometriozis	Yok	210 (%95)	81 (%97,6)	252 (%96,6)	204 (%98,1)	747 (%96,6)	p=0,343
	Var	11 (%5)	2 (%2,4)	9 (%3,4)	4 (%1,9)	26 (%3,4)	
Embriyo Dondurma Siklus Olma Durumu	Hayır	184 (%83,3)	67 (%80,7)	248 (%95)	203 (%97,6)	702 (%90,8)	p<0,001
	Evet	37 (%16,7)	16 (%19,3)	13 (%5,0)	5 (%2,4)	71 (%9,2)	
PKOS	Yok	189 (%85,9)	77 (%92,8)	261 (%100)	208 (%100)	735 (%95,2)	p<0,001
	Var	31 (%14,1)	6 (%7,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	37 (%4,8)	
Myom Lokalizasyonu (FIGO sınıflamasına göre)	İntramural (Tip 3-4)	3 (%27,3)	2 (%28,6)	4 (%33,3)	14 (%43,8)	23 (%37,1)	p=0,704
	Subseröz (Tip 7)	4 (%36,4)	1 (%14,3)	3 (%25,0)	10 (%31,2)	18 (%29,0)	
	İntramural + subseröz (Tip 5-6)	4 (%36,4)	4 (%57,1)	5 (%41,7)	8 (%25,0)	21 (%33,9)	

Veriler aksi belirtilmedikçe medyan (%25 – %75; çeyrekler açıklığı), sayı (n) veya yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Geçmiş IVF öyküsü olan hastalarda ortalama siklus sayısı grup 2’de en yüksek ($2,2\pm1,2$), sırasıyla grup 1 ($2,0\pm1,2$), grup 4 ($1,8\pm1,1$) grup 3 ($1,7\pm1,2$) olarak bulundu ($p=0,002$). Gruplar arasında ortalama siklus sayısı analizi Tablo 4.5’te gösterildi.

Tablo 4.5: Grupların ortalama siklus sayısının tek yönlü varyans analizi

	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
Siklus Sayısı, n	2,0 ± 1,2	2,2 ± 1,2	1,7 ± 1,2	1,8 ± 1,1	0,002	1>3; 2>3; 2>4

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Ortalama ovulasyon indüksiyon başlangıç dozu (IU), grup 4'te, grup 1,2 ve 3'ten yüksekti ($p<0,001$). Ovulasyon indüksiyonunda devam edilen ortalama gün sayısı grup 4'te, grup 1 ve 2'den fazla bulundu. En yüksek ortalama ovulasyon indüksiyon bitiş dozu ve toplam doz grup 4'teydi sonra sırasıyla grup 3, grup 2, grup 1'de bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). GnRH Antagonisti kullanım süreleri grup 3 ve 4'te grup 1 ve 2'den fazlaydı ($p<0,001$). GnRH Antagonistinin tedavide başlangıç günü, tedavi süresi ve tedaviye bağlı hipofizer baskılanma belirteçlerine bakıldığında (AFS haricinde) gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Hipofizer baskılanmada grup 1'deki ortalama AFS diğer gruplardan yüksekti ($p<0,001$). Gruplar arasında hMG'nin tedaviye eklenme günü benzer olmasına karşın hMG'nin ortalama başlangıç dozu, ortalama bitiş dozu ve ortalama kullanılan gün sayısı grup 3 ve 4'te, grup 1 ve 2'den fazla bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$). Gruplar arasında uygulanan tedaviler, tedavi dozları ve sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.6: Grupların tedavi karakteristiklerinin tek yönlü varyans analizi

	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
Ovulasyon İndüksiyonu Süresi, gün	9,9 ± 1,7	9,6 ± 1,8	10,1 ± 2,1	10,3 ± 2,1	0,046	4>2
Ovulasyon İndüksiyonu Başlangıç Dozu, IU	226,4 ± 74,4	260,8 ± 82,1	263,1 ± 62,7	295,8 ± 62,7	0,000	2,3,4>1; 4>2,3
Ovulasyon İndüksiyonu Bitiş Dozu, IU	206,6 ± 93,2	242,2 ± 99,2	250,7 ± 83,7	279,1 ± 80,7	0,000	2,3,4>1; 4>2,3
Ovulasyon İndüksiyonu Toplam Doz, IU	2162,1 ± 886,4	2339,4 ± 927,2	2608,3 ± 907,6	2950,7 ± 869,1	0,000	3,4>1; 3,4>2; 4>3
GnRH Antagonisti Kullanım Süresi, gün	11,1 ± 8,5	9,1 ± 8,1	13,9 ± 9,3	15,1 ± 9,6	0,000	3,4>1; 3,4>2
Antagonist Süresi, gün	5,0 ± 1,3	4,6 ± 1,4	4,9 ± 1,3	4,6 ± 1,1	0,060	
Başlangıç hMG Dozu, IU	101,1 ± 56,4	116,5 ± 70,2	133,0 ± 74,9	151,9 ± 75,2	0,000	3,4>1; 4>2,3
Bitiş hMG Dozu, IU	108,8 ± 58,1	123,5 ± 69,4	145,0 ± 74,3	156,6 ± 70,9	0,000	3,4>1; 3,4>2;
HMG Kullandığı Gün Sayısı, n	9,0 ± 2,4	9,0 ± 2,1	9,7 ± 2,2	9,9 ± 2,4	0,001	3,4>1; 3,4>2;

Tablo 4.6: (Devamı) Grupların tedavi karakteristiklerinin tek yönlü varyans analizi

		Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
		Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
Hipofizer Baskılanma	E2, pg/mL	24,4 ± 13,1	23,7 ± 17,1	21,6 ± 16,1	18,8 ± 12,7	0,064	
	FSH, mIU/mL	4,3 ± 2,0	4,1 ± 1,6	4,2 ± 1,6	5,0 ± 8,7	0,676	
	LH, IU/mL	1,8 ± 1,6	1,7 ± 1,8	1,7 ± 1,3	2,1 ± 1,7	0,187	
	Progesteron, ng/mL	0,4 ± 0,3	1,5 ± 5,9	0,5 ± 1,3	0,5 ± 1,2	0,078	
	Endometrial Kalınlık, mm	3,4 ± 1,5	3,3 ± 1,2	3,8 ± 1,8	3,6 ± 1,7	0,264	
	Antral Follikül Sayısı, n	11,6 ± 8,2	7,4 ± 4,2	6,5 ± 5,3	4,1 ± 3,0	0,000	1>2,3,4 2>4; 3>4

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, FSH: Follikül Stimulan Hormon, LH: Luteinizan Hormon, E2: Estradiol, hMG: İnsan Menopozal Gonadotropin. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Gruplar arasında farklı günlerde bakılan E₂ ve progesteron seviyeleri arasında fark bulundu. Tedavinin 11-12. gününde bakılan E₂ seviyeleri en yüksek grup 2’de sonrasında sırasıyla grup 1, grup 3 ve grup 4 olarak tespit edildi (p<0,001). hCG uygulanan gün bakılan ortalama E₂ değerleri karşılaştırıldığında grup 1 en yüksek; grup 2 ve 3, grup 4’ten yüksek bulundu (p<0,001). Farklı günlerde bakılan ortalama progesteron seviyeleri grup 1’de diğer gruplardan yüksekti (p<0,001, p=0,020, p=0,015). hCG uygulanan gün bakılan ortalama folikül boyutu ve sayısı karşılaştırıldığında, boyutlarına göre ≥17 mm, 15-17mm ve 10-14mm olan folikül sayısı grup 1’de diğer gruplardan yüksekti (p<0,001). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda hCG uygulanan günde ortalama endometrium kalınlığı 9,9±3 mm bulundu. Grup 1 ve 3’ün ortalama endometrium kalınlığı, grup 2 ve 4’ten anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında tedavi protokolleri uygulanırken bakılan ortalama E₂, progesteron, hCG uygulanan gün sayısı ve hCG uygulanan gün bakılan ortalama endometrium kalınlığı, E₂, progesteronun değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7: Tedavi takipleri sırasında laboratuvar ve ultrasonografik bulgularının karşılaştırılması

		Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
		Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
Estradiol (pg/mL)	2-3. Gün	41,6 ± 42,7	54,1 ± 103,8	35,3 ± 39,3	31,6 ± 35,0	0,006	2>3; 1>4; 2>4
	4-6. Gün	457,1 ± 420,1	376,9 ± 316,9	298,9 ± 356,4	218,0 ± 220,3	0,000	1>3>4; 2>4
	7-8. Gün	1270,4 ± 1080,6	989,4 ± 629,4	811,5 ± 736,0	531,1 ± 481,2	0,000	1>2,3,4; 2>4; 3>4
	9-10. Gün	1887,8 ± 1429,2	1479,1 ± 926,5	1313,4 ± 1016,0	853,6 ± 685,1	0,000	1>2,3,4; 2>4; 3>4
	11-12. Gün	1914,0 ± 1346,1	2898,0 ± 1926,4	1417,5 ± 1273,4	1004,9 ± 790,4	0,000	2>1>3>4
	13-14. Gün	1878,2 ± 1044,9	1390,5 ± 644,8	894,7 ± 427,1	927,2 ± 713,7	0,001	1>3; 1>4
hCG Uygulanan Gün E2		1609,4 ± 1009,3	1332,3 ± 1067,6	1281,9 ± 976,7	1027,3 ± 704,2	0,000	1>3,4; 2,3>4
Progesteron (ng/mL)	Progesteron 2-3. Gün	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,7	0,5 ± 1,1	0,744	
	Progesteron 4-6. Gün	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,3	0,9 ± 5,9	0,3 ± 0,3	0,330	
	Progesteron 7-8. Gün	0,6 ± 0,7	0,6 ± 0,4	1,0 ± 5,5	0,4 ± 0,3	0,349	
	Progesteron 9-10. Gün	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,000	1>2,3,4; 3>4
	Progesteron 11-12. Gün	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,5	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,020	1>4; 2>4
	Progesteron 13-14. Gün	3,3 ± 5,8	1,8 ± 2,3	0,6 ± 0,45	0,5 ± 0,4	0,015	1>3,4
hCG Uygulanan Gün Progesteron		0,9 ± 1,5	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,4	0,002	1>3,4
hCG Uygulanan Günde Follikül Boyutlarına Göre Sayılar	≥17 Mm Follikül Sayısı	3,6 ± 3,0	2,7 ± 2,2	2,3 ± 1,8	1,7 ± 1,5	0,000	1>2,3,4; 2>4; 3>4
	15-17 Mm Follikül Sayısı	3,8 ± 3,2	2,7 ± 2,5	2,2 ± 2,1	1,4 ± 1,4	0,000	1>2,3,4; 2>4; 3>4
	10-14 Mm Follikül Sayısı	6,1 ± 4,8	4,1 ± 3,4	3,6 ± 3,4	2,3 ± 2,2	0,000	1>2,3,4; 2>4; 3>4
hCG Uygulanan Tedavi Günü		10,2 ± 1,6	10,0 ± 1,7	10,5 ± 1,9	10,9 ± 2,1	0,000	3>1,2; 4>1,2,3
hCG Uygulanan Günde Endometrium Kalınlığı		10,3 ± 1,8	9,5 ± 1,9	10,2 ± 2,2	9,6 ± 1,9	0,000	1>2,4; 3>2,4

hCG: İnsan Koryonik Gonadotropin E2; Estradiol Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Uygulanan GnRH protokollerine bakıldığında tüm gruplar içinde en sık tercih edilenin GnRH antagonist tedavi uygulanması olduğu görüldü (%53,3). İkinci en sık kullanılan ise GnRH agonist-long luteal protokol olduğu görüldü (%46,1). Doğal siklus en az tercih edilen protokoldü (%0,6). GnRH türleri arasında en sık GnRH antagonisti olan Setroreliks (Cetrotide 0.25 mg/d; Merck Serono, Almanya), ardından GnRH agonisti olan Löprolid Asetat (Gonapeptyl 0.1mg/ml; Ferring, İsviçre) kullanıldığı görüldü (%41,6, %28,2). Gruplar arasında stimülasyon protokolleri, kullanılan ilaçlar, transfer edilen embriyo sayısı ve tipleri, luteal destek protokolleri ve OHSS oranlarının ayrıntılı istatistiksel karşılaştırılması Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Gruplar arasında ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlar karşılaştırıldı. Tüm gruplarda en çok tercih edilen protokol rFSH ve hMG beraber kullanımı oldu (sırasıyla %55,7, %66,2, %72,4, %79,4) ($p<0,001$).

Gruplar arasındaki en yüksek embriyo transferi grup 1 (%79,6) ve 2 (%79,5)'deydi 'deydi. Tip II (matür) embriyonun Tip I ve Tip III embriyoya göre daha yüksek oranda transfer edildiği görüldü (%67,9, $p<0,001$). Luteal destek amacıyla tüm gruplar arasında en sık tercih edilen protokol progesteron jel (Crinone %8; Merck, Almanya) ve progesteron ampulün (progestan 100 mg; Koçak, Türkiye) beraber kullanımıydı (%66,6, $p=0,005$). Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) nedeniyle 2 hasta (%0,3) hospitalize edildi. Toplam 16 (%2,1) hastada siklus iptali saptandı.

Tablo 4.8: Gruplar arasında stimülasyon protokolleri, kullanılan ilaçlar, transfer edilen embriyo sayısı ve tipleri, luteal destek protokolleri ve OHSS oranları

		Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	Toplam	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Stimülasyon Protokolü	Agonist (Long Luteal)	71 (%37,5)	18 (%27)	121 (%48,7)	115 (%57)	325 (%46,1)	p<0,001
	Antagonist	117 (%61,9)	49 (%73)	127 (%51,3)	84 (%41,5)	377 (%53,3)	
	Doğal Siklus	1 (%0,5)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%1,5)	4 (%0,6)	
Kullanılan GnRH Türü	Leuprolid Asetat	47 (%21,8)	14 (%17,1)	82 (%31,4)	73 (%35,4)	216 (%28,2)	p<0,001
	Decapeptyl	19 (%8,8)	4 (%4,9)	45 (%17,2)	42 (%20,4)	110 (%14,4)	
	Ganireliks	11 (%5,1)	5 (%6,1)	9 (%3,4)	8 (%3,9)	33 (%4,3)	
	Setroreliks	101 (46,8)	43 (%51,4)	106 (%40,6)	68 (%30,0)	318 (%41,6)	
	Gnrh Kullanılmamış	38 (%17,6)	16 (%19,5)	19 (%7,3)	15 (%7,3)	88 (%11,5)	
Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan İlaç	Recombinant FSH+ hMG	103 (%55,7)	45 (%66,2)	180 (%72,4)	158 (%79,4)	486 (%69,4)	p<0,001
	Recombinant FSH	76 (%41,1)	15 (%22,1)	40 (%16,1)	9 (%4,5)	140 (%20,0)	
	hMG	5 (%2,7)	7 (%10,2)	28 (%11,2)	32 (%16,1)	72 (%10,3)	
	Recombinant FSH + Recombinant LH	1 (%0,5)	1 (%1,5)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%0,3)	
Büyüme Hormonu	Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0 (%0,0)	1 (%0,1)	p=0,807
	Yok	221 (%100)	82 (%100)	260 (%99,6)	208 (%100)	772 (%99,9)	
Embriyo Transferi	Yapıldı	176 (%79,6)	66 (%79,5)	183 (%70,4)	119 (%57,2)	544 (%70,5)	p<0,001
	Yapılmadı	45 (%20,4)	17 (%20,5)	77 (%29,6)	89 (%42,8)	228 (%29,5)	
Transfer Edilen Embriyo Tipi	Tip II	171 (%77,4)	64 (%77,1)	175 (%67,3)	114 (%54,8)	524 (%67,9)	p<0,001
	Tip I	5 (%2,3)	2 (%2,5)	7 (%2,7)	5 (%2,4)	19 (%2,5)	
	Yapılmadı	44 (%19,9)	17 (%20,5)	77 (%29,6)	89 (%42,8)	227 (%29,4)	
	Tip III	1 (%0,5)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0 (%0,0)	2 (%0,3)	
Embriyo Dondurma	Yapılmadı	252 (%84,6)	84 (%86,6)	218 (%83,8)	150 (%92,0)	704 (%86,1)	p=0,171
	Yapıldı	46 (%15,4)	13 (%13,4)	42 (%16,2)	13 (%8,0)	114 (%13,9)	
Luteal Destek	Progesteron jel	1 (%1,4)	4 (%4,6)	8 (%3,1)	1 (%0,8)	17 (%2,2)	p=0,005
	Progesteron ampul	3 (%0,4)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0 (%0,0)	2 (%0,3)	
	Progesteron jel+ progesteron ampul	123(%66,4)	46 (%55,1)	188 (%72,4)	133 (%64,1)	514 (%66,6)	
	Progesteron jel+ Estradiol	3 (%1,1)	2 (%2,3)	4 (%1,7)	7 (%3,1)	16 (%1,8)	
	Progesteron ampul+ Progesteron jel+ Estradiol	32 (%14,6)	16 (%18,3)	29 (%10,9)	21 (%10,1)	98 (%13,1)	
	Progesteron jel+ Triptorelin (Decapeptyl®)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	2 (%0,8)	3 (%0,3)	
	Progesteron jel+ Estradiol + Triptorelin	2 (%0,7)	1 (%1,1)	0 (%0,0)	8 (%3,9)	11 (%1,1)	
	Progesteron ampul+ Didrogesteron (duphaston®)	34 (%15,4)	16 (%18,4)	29 (%10,9)	36 (%17,2)	221 (%14,6)	
OHSS Nedeniyle Hospitalizasyon	Yok	216 (%100)	83 (%100)	249 (%99,3)	198 (%100)	746 (%99,7)	p=0,265
	Var	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%0,7)	0 (%0,0)	2 (%0,3)	
Siklus İptali	Yok	214 (%97,7)	82 (%98,8)	249 (%97,6)	201 (%98)	746 (%97,9)	p=0,927
	Var	5 (%2,3)	1 (%1,2)	6 (%2,4)	4 (%2)	16 (%2,1)	

OHSS: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu, hCG: İnsan Koryonik Gonadotropin, hMG: İnsan Menapozal Gonadotropin, GnRH: Gonadotropin Salıcı Hormon

Gruplar arasında uygulanan GnRH protokolüne göre anlamlı farklılık vardı. ($p<0,001$). Grup 1’de 117 (%61,9) hastada antagonist protokol, 71 (%37,5) hastada long luteal protokol; grup 2’de 49 (%73) hastada antagonist protokol, 18 (%27) hastada long luteal protokol; grup 3’de 127 (%51,3) hastada antagonist protokol, 121 (%47) hastada long luteal protokol; grup 4’de 115 (%57) hastada long luteal protokol, 86 (%41,5) hastada antagonist protokol kullanıldığı görüldü. GnRH antagonist protokolü kullanılan hastaların oranı grup 1 ve 2 ‘de, grup 3 ve 4’e göre yüksekti. Long luteal protokol kullanılan hastaların oranı grup 4’te, diğer gruplara oranla yüksekti (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Gruplar arasında uygulanan GnRH protokolleri

		Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	Toplam	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
GnRH Protokolü	Long Luteal	71 (%37,5)	18 (%27)	121 (%48,7)	115 (%57)	325 (%46,1)	p<0,001
	Antagonist	117 (%61,9)	49 (%73)	127 (%51,3)	84 (%41,5)	377 (%53,3)	

Gruplar arasında OPU yapıldığı gün bakılan ortalama estradiol seviyesi en yüksek grup 1’de en düşük grup 4’te bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasında OPU yapılan gün bakılan LH seviyelerinde ve endometrium kalınlığı ölçümlerinde anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasında toplanan ortalama oosit sayısı, matür oosit sayısı ve ICSI yapılan oosit sayısı en yüksek grup 1’de en düşük grup 4’te saptandı ($p<0,001$). Oosit kalite indeksine bakıldığında en yüksek grup 1’de en düşük grup 4’te bulundu ($p=0,046$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: OPU günü bakılan parametreler, toplanan oosit sayısı, oosit kalite indeksinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
OPU Yapılan Gün E2 pg/mL	1001,9 ± 635,1	892,1 ± 615,3	756,6 ± 486,1	625,6 ± 446,3	0,000	1>3; 1>4; 2>4; 3>4
OPU Yapılan Gün LH, IU/mL	2,4 ± 4,3	3,2 ± 4,2	2,6 ± 5,6	2,9 ± 6,9	0,603	
OPU Yapılan Gün Progesteron, ng/mL	5,1 ± 3,3	4,5 ± 2,7	4,0 ± 2,6	3,6 ± 2,5	0,000	1>3; 1>4; 2>4
OPU Yapılan Gün Endometrium Kalınlığı, mm	9,8 ± 2,1	9,2 ± 2,2	9,5 ± 2,2	9,6 ± 2,2	0,264	
Toplanan Oosit Sayısı, n	6,2 ± 2,3	5,7 ± 2,4	5,2 ± 2,7	4,2 ± 2,5	0,000	1>3; 1>4; 2>4; 3>4
Matür Oosit Sayısı, n	4,9 ± 2,4	4,7 ± 2,3	4,2 ± 2,5	3,1 ± 2,2	0,000	1>3; 1>4; 2>4; 3>4
ICSI Yapılan Oosit Sayısı, n	5,3 ± 2,2	5,1 ± 2,2	4,6 ± 2,4	3,5 ± 2,2	0,000	1>3; 1>4; 2>4; 3>4
Oosit Kalite İndeksi	5,1 ± 0,9	5,1 ± 0,9	5,1 ± 1,0	4,8 ± 1,3	0,046	1>4; 3>4

OPU:Yumurta Toplama İşlemi, ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

IVF ve mikro enjeksiyon işlemi sonrası 16-20.saatler arasında yapılan fertilizasyon kontrolünde, normal fertilizasyonda izlenen 2 pronukleusa sahip embriyo sayısı grup 1’de en yüksek ve grup 2 ve 3’te ise grup 4’ten yüksek bulundu ($p<0,001$). Klivaj dönemi olarak adlandırılan, embriyo gelişiminin 2., 3. ve 5. gününü kapsayan değerlendirmede hiçbir parametrede gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). OPU’dan sonra 5. veya 6. günde blastokist evrelemesi için yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı fark sadece ortalama grade 3 embriyo sayısında saptandı. Grup 2 ve 4’te, grup 1 ve 3’ten daha yüksek sayıda grade 3 embriyo izlendi ($p<0,001$). Embriyo transfer günü bakılan ortalama progesteron değeri gruplar arasında benzerken, ortalama estradiol seviyesi anlamlı olarak farklıydı ($p<0,001$). Ortalama estradiol seviyesi grup 1’de en yüksek iken grup 4’te en düşüktü. Transfer günü bakılan endometrium kalınlığı, fundus ile embriyo arasındaki uzaklık ölçümlerinde gruplar arasında fark izlenmedi($p>0,05$). Ultrasonografide görülen gebelik kesesi ve canlı doğumlardaki yeni doğan kilosunda gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Transfer edilen embriyo kalitesi ve takipler Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Transfer edilen embriyo kalitesi, transfer sonrası takipler

	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
2PN Sayısı, n	2,9 ± 1,9	2,5 ± 1,7	2,6 ± 2,1	1,8 ± 1,6	0,000	1>2,3,4; 2>4; 3>4
Grade 1 Embriyo Sayısı, n	0,7 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,409	
Grade 2 Embriyo Sayısı, n	0,4 ± 0,6	0,5 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,739	
Grade 3 Embriyo Sayısı, n	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,000	2>1; 4>1; 2>3; 4>3
Grade 4 Embriyo Sayısı, n	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,919	
Embriyo Transfer Günü P4, ng/mL	69,7 ± 58,5	82,7 ± 285,4	64,3 ± 47,3	47,4 ± 27,6	0,115	
Embriyo Transfer Günü E2 Seviyesi, pg/mL	1241,3 ± 1035,0	894,1 ± 747,4	1049,2 ± 959,6	683,7 ± 569,1	0,000	1>2,3,4; 3>4
Embriyo Transfer Günü Endometrium Kalınlığı, mm	10,8 ± 4,8	10,1 ± 2,4	10,6 ± 2,3	10,6 ± 2,1	0,447	
Fundus İle Embriyo Arası Uzaklık, mm	9,8 ± 3,7	9,8 ± 3,6	9,8 ± 3,5	1,1 ± 3,9	0,940	
Dondurulan Edilen Embriyo Sayısı, n	2,7 ± 1,5	2,8 ± 1,6	2,1 ± 1,0	1,8 ± 0,8	0,013	1>3; 1>4
β-hcg Değeri, mIU/mL	87,2 ± 156,3	84,6 ± 120,9	75,4 ± 96,8	52,1 ± 82,3	0,063	
β-hcg Günü Endometrial Kalınlık, mm	11,5 ± 3,6	14,4 ± 6,3	12,4 ± 3,4	13,1 ± 4,5	0,800	
Gebelik Kesesi, n	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,236	
Yenidoğan Kilosu, gram	3073,2 ± 600,7	3177,6 ± 487,0	3059,0 ± 481,7	3145,2 ± 592,8	0,713	

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma P₄: Progesteron E₂: Estradiol PN: Pronükleus

Gruplar arasında canlı doğumlarda gebelik sonuçları ve klinik gebelikler açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Canlı doğum gerçekleşmeyen durumlarda grup 1’de en sık biyokimyasal gebelik (%55,9), grup 2’de intrauterin ex fetüs (%31,2) ve biyokimyasal gebelik (%31,2), grup 3’te en sık abort (%37,1) ve grup 4’te en sık biyokimyasal gebelik (%54,2) izlendi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Gruplara göre gebelik sonuçları, doğum şekilleri, doğum haftası ve cinsiyet oranları

		Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	Toplam	p
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Kız	57 (%60,2)	14 (%58,8)	37 (%59,0)	16 (%62,5)	115 (%60,0)	p=0,982
	Erkek	39 (%39,8)	10 (%41,2)	26 (%41,0)	10 (%37,5)	78 (%40,0)	
Doğum Şekli	Sezaryen	62 (%68,8)	12 (%70,5)	40 (%63,5)	13 (%56,5)	127 (%65,9)	p=0,494
	Vajinal	28 (%31,2)	5 (%29,5)	23 (%36,5)	10 (%43,5)	66 (%34,1)	
Gebelik Haftası	Preterm(<37)	17 (%19,1)	4 (%25,0)	10 (%16,2)	7 (%26,9)	38 (%19,7)	p=0,690
	Term(≥37)	72 (%80,9)	12 (%75,0)	52 (%83,8)	19 (%73,1)	155 (%80,3)	
Abort		8 (%23,5)	4 (%25,0)	13 (%37,1)	4 (%16,7)	29 (%26,6)	p=0,204
Biyokimyasal		19 (%55,9)	5 (%31,2)	9 (%25,2)	13 (%54,2)	46 (%42,2)	
İn Ex Fetüs		7 (%20,6)	5 (%31,2)	8 (%27,9)	4 (%16,7)	24 (%22,0)	
Anembriyonik		0 (%0,0)	1 (%6,2)	3 (%8,6)	3 (%12,5)	7 (%6,2)	
Ektopik Gebelik		0 (%0,0)	1 (%6,2)	2 (%5,2)	0 (%0,0)	3 (%2,8)	

Toplam 193 (%25,0) canlı doğum gerçekleşirken, 580 (%75,0) hastada canlı doğum gerçekleşmedi. En yüksek canlı doğum oranı %35,3 ile grup 1’de görüldü, bunu %26,4 ile grup 3, %21,7 ile grup 2, %13,5 ile grup 4 takip etti. Canlı doğum oranlarında gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,001) (Tablo 4.13 a-b).

Tablo 4.13a: Gruplara göre canlı doğum oranları

		Grup 1 (n=221)		Grup 2 (n=83)		Grup 3 (n=261)		Grup 4 (n=208)		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Canlı Doğum	Yok	143	%64,7	65	%78,3	192	%73,6	180	%86,5	580	%75,0	p<0,001
	Var	78	%35,3	18	%21,7	69	%26,4	28	%13,5	193	%25,0	

Tablo 4.13b: Canlı doğum durumuna göre araştırma gruplarının dağılımı

		YOK		VAR		TOPLAM		p
		n	%	n	%	n	%	
POSEIDON Grupları	4 (Referans)	180	%31,0	28	%14,5	208	%26,9	p<0,001
	1	143	%24,7	78	%40,4	221	%28,6	
	2	65	%11,2	18	%9,3	83	%10,7	
	3	192	%33,1	69	%35,8	261	%33,8	

Gruplar arasında ortalama total embriyo sayısında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Grup 2 ve grup 4'teki hastaların total embriyo sayısı ($\bar{x}=1,402$, $\bar{x}=1,384$), grup 1 ve grup 3'teki hastaların total embriyo sayısından ($\bar{x}=1,213$, $\bar{x}=1,168$) yüksekti. Gruplar arasında grade 1, 2 ve 4 embriyo sayısı ölçümü gruba göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.14). Canlı doğum durumu ile ilişkili değişkenler lojistik regresyon analizi ile analiz edildi.

Tablo 4.14: Transfer edilen embriyo grade'ine ve total embriyo sayısına göre grupların dağılımı

Gruplar	Grup 1 (n=221)	Grup 2 (n=83)	Grup 3 (n=261)	Grup 4 (n=208)	p	Fark
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss		
Grade 1 Embriyo Sayısı, n	0,7 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,6 ± 0,6	0,409	
Grade 2 Embriyo Sayısı, n	0,4 ± 0,6	0,5 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,739	
Grade 3 Embriyo Sayısı, n	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,5	0,000	2,4>1,3
Grade 4 Embriyo Sayısı, n	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,919	
Total Ebriyo Sayısı, n	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,5	0,000	2,4>1,3

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Transfer edilen embriyo kalitesi ile canlı doğum oranları karşılaştırıldı. Canlı doğum görülen hastalarda ortalama grade 1 embriyo sayısı ($\bar{x}=0,68$), canlı doğum görülmeyen hastalardaki ortalama grade 1 embriyo sayısından ($\bar{x}=0,57$) yüksek bulundu ($p=0.015$). Hastaların grade 2,3 ve 4 embriyo sayısı, total embriyo sayısı ölçümü canlı doğuma göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Canlı doğum durumuna göre embriyo sayıları

	YOK (n=415)	VAR(n=292)	t	sd	p
	Ort±Ss	Ort±Ss			
Grade 1 Embriyo Sayısı, n	0,6 ± 0,6	0,7 ± 0,6	-2,442	705	0,015
Grade 2 Embriyo Sayısı, n	0,5 ± 0,6	0,4 ± 0,5	1,744	705	0,077
Grade 3 Embriyo Sayısı, n	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	1,884	704	0,055
Grade 4 Embriyo Sayısı, n	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	-0,363	704	0,717
Total Ebriyo Sayısı, n	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	0,380	704	0,704

Grade 1 embriyo sayısının canlı doğum oranları ile ilişkisi karşılaştırıldı. Grade 1 embriyo sayısının canlı doğum oranını 1,4 kat arttırdığı görüldü ($p<0,05$).

POSEIDON kriterlerine göre grup 1 hastalarda canlı doğum oranı grup 4'e göre 2,9 kat, grup 3 hastalarda grup 4'e göre 2,6 kat yüksekti ($p<0,05$). (Tablo 4.16)

Tablo 4.16: Canlı doğum durumu ile ilişkili değişkenleri belirlemek üzere yapılan lojistik regresyon analizi

	B	S.Error	p	OR	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Grade 1 Embriyo Sayısı, n	,310	,128	,015	1,364	1,062	1,752
Grup 4 (Referans)			,000			
Grup 1	1,048	,239	,000	2,852	1,785	4,556
Grup 2	,500	,308	,105	1,648	,901	3,016
Grup 3	,774	,247	,002	2,169	1,337	3,517
Constant-Sabit	-,692	,122	,000	,501		

Hastaların GnRH protokolü gruplarında, canlı doğuma göre anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,020$). GnRH protokolü antagonist olanlarda %26,7, GnRH protokolü long luteal olanlarda ise %22,3 canlı doğum olduğu görüldü. (Tablo 4.17)

Tablo 4.17: Tedavi protokollerine göre canlı doğum dağılımı

		Antagonist		Long Luteal		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Canlı Doğum	Yok	272	%73,3	252	%77,7	573	%74,8	p=0,020
	Var	99	%26,7	72	%22,3	193	%25,2	

Hastaların ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlara göre canlı doğuma göre anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,059$) (Tablo 4.18). Ovulasyon indüksiyonunda rFSH+hMG kullanılan hastaların %22,8'inde; rFSH kullanılan hastaların %32,1'inde; hMG kullanılan hastaların %20,8'inde canlı doğum görüldü.

Tablo 4.18: Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanlara göre canlı doğum dağılımı

		FSH+hMG		rFSH		hMG		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Canlı Doğum	Yok	375	%77,2	95	%67,9	57	%79,2	527	%75,5	p=0,059
	Var	111	%22,8	45	%32,1	15	%20,8	171	%24,5	

Hastaların GnRH protokolleri, kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanlarına göre karşılaştırıldı (Tablo 4.19). En sık kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanı rFSH+hMG'idi (%61,8) ($p<0,001$). Antagonist protokolde %61,2 hastada rFSH+hMG, %28,6 hastada rFSH, %10,2 hastada hMG kullanıldığı; long luteal protokolde %79,5 hastada rFSH+hMG, %10,1 hastada rFSH, %10,4 hastada hMG kullanıldığı saptandı.

Tablo 4.19: Protokole göre ilaçların dağılımı

		Antagonist		Long Luteal		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanılan İlaç	Rec FSH+hMG	227	%61,2	259	%79,5	486	%69,7	p<0,001
	Rec FSH	106	%28,6	33	%10,1	139	%19,9	
	hMG	38	%10,2	34	%10,4	72	%10,3	

Antagonist protokolünde ovulasyon indüksiyonu için rFSH kullanılan hastaların %32,1'inde; hMG kullanılan hastaların %28,9'unda, rFSH+hMG kullanılan hastaların %23,8'inde canlı doğum olduğu görüldü. Antagonist protokolde ovulasyon indüksiyonunda uygulanan ilaçların canlı doğum oranlarını değiştirmedeği görüldü. ($p=0,266$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20.a: Antagonist protokolünde ilaçlara göre canlı doğum oranları

		rFSH+hMG		rFSH		hMG		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Canlı Doğum	Yok	173	%76,2	72	%67,9	27	%71,1	272	%73,3	p=0,266
	Var	54	%23,8	34	%32,1	11	%28,9	99	%26,7	

Tablo 4.20.b: Antagonist protokol ve rFSH+hMG kullanımına göre canlı doğum oranları

		Canlı Doğum				Toplam		p
		Yok		Var				
		n	%	n	%	n	%	
Antagonist Protokol	Kullanılmadı	308	%53,1	94	%48,7	402	%52,0	p=0,164
	Kullanıldı	272	%46,9	99	%51,3	371	%48,0	
rFSH+hMG	Kullanılmadı	205	%35,3	82	%42,5	287	%37,1	

	Kullanıldı	375	%64,7	111	%57,5	486	%62,9	p=0,046
--	------------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	----------------

Long luteal protokolünde ovulasyon indüksiyonu için rFSH kullanılan hastaların %33,3'ünde; hMG kullanılan hastaların %11,8'inde, rFSH+hMG kullanılan hastaların %22,0'sinde canlı doğum olduğu görüldü. Long luteal protokolde ovulasyon indüksiyonunda uygulanan ilaçların canlı doğum oranlarını değiştirmedığı görüldü (p=0,104) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Long luteal protokolünde ilaçlara göre canlı doğum oranları

		rFSH+hMG		rFSH		hMG		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Canlı Doğum	Yok	202	%78,0	22	%66,7	30	%88,2	254	%77,9	p=0,104
	Var	57	%22,0	11	%33,3	4	%11,8	72	%22,1	

Hastaların canlı doğuma göre ovulasyon indüksiyonunda kullanılan toplam doz karşılaştırıldığında; canlı doğum olmayan hastalarda ovulasyon indüksiyonu toplam dozu (\bar{x} =2508,420), canlı doğum olan hastalardaki ovulasyon indüksiyonu toplam dozundan (\bar{x} =2193,280) yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Ovulasyon indüksiyonu dozunun canlı doğuma göre farklılaşma durumu

	Canlı Doğum	N	Ort	Ss	t	sd	p
Ovulasyon İndüksiyonu Toplam Doz, IU	Yok	600	2508,420	946,737	4,706	879	0,000
	Var	281	2193,280	881,257			

Canlı doğuma etki eden faktörleri incelemek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi Tablo 4.23'te gösterildi.

Tablo 4.23: Canlı doğuma etki eden prediktif faktörler

	Hayır (n=580)	Evet (n=193)	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Yaş	33,520±5,405	31,270±4,479	0,000
Vücut Kitle İndeksi	26,510±5,057	25,683±4,993	0,049
AMH	1,648±2,336	2,459±3,287	0,002
Toplam AFS	8,560±7,276	12,370±9,314	0,000
Toplanan Oosit Sayısı	4,840±2,564	6,320±2,363	0,000
Matür Oosit Sayısı	3,760±2,360	5,310±2,323	0,000

ICSI Yapılan Oosit Sayısı	4,160±2,316	5,580±2,210	0,000
Grade 1 embriyo Sayısı	0,540±0,613	0,680±0,621	0,015
Grade 3 embriyo Sayısı	0,230±0,445	0,150±0,372	0,038
Bazal D3 FSH,	9,666±4,320	8,032±3,866	0,000

AMH: Anti-müllerian hormon, AFS: Antral Follikül Sayısı, FSH: Follikül Stimulan Hormon, ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu



5. TARTIŞMA

Yardımcı üreme teknolojilerindeki ilerlemeler, son yıllarda infertilite yaşayan çiftler için tedavinin etkinliğinde önemli bir iyileşmeye yol açmıştır. Çeşitli embriyo manipülasyon teknikleri ve kontrollü ovaryan stimülasyon spesifikasyonları iyileştirilmeye devam etmektedir. Bununla birlikte, YÜT'de zayıf ovaryan yanıtı hastalarda altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır [67]. Günümüzde hala zayıf ovaryan yanıtı hastaların özelliklerine ve prognozlarına dayalı klinik yönetim stratejileri geliştirmeye çalışılmaktadır.

Modern yardımcı üreme teknikleriyle yapılan tüm çalışmalarda başarı, canlı doğum oranlarıyla ölçülmektedir. Zayıf ovaryan yanıtı olan hastaların klinik yönetiminde uzun yıllardır geniş bir heterojenite hakimdi ve buna bağlı olarak tedavi stratejileri geliştirilmesi zorlaşmıştı. Yalnızca yumurta rezerv belirteçlerine ve toplanan oosit sayısına bakmanın yeterli olmadığı düşünülüyordu [6]. POSEIDON grubu tarafından 2016 yılında azalmış over yanıtının tanımı değiştirilerek yaş, over rezerv testleri, overyan stimülasyon sonrası elde edilen oosit sayısı parametrelerini de içeren bir sınıflama tanımlandı [2]. Bu sınıflama zayıf overyan yanıtı olan hastaları, zayıf sonuç beklenen (POSEIDON grup 3 ve 4) ve zayıf sonuç beklenmeyen (POSEIDON grup 1 ve 2) hastalar olmak üzere iki ana kategoriye ayrıldı. Bu sınıflandırma alt gruplarda karıştırıcı etkenleri azaltarak homojenizasyonu sağlamış, prognozu iyileştirecek tedavi modaliteleri sundu. Bunun yanında hasta grupları üzerinde araştırma yapmayı, kontrollü ovaryan stimülasyon tedavisini iyileştirmeyi kolaylaştırmıştır.

POSEIDON alt gruplarında, zayıf ovaryan yanıtı olan hastaların canlı doğum oranlarını öngören bağımsız faktörler üzerine araştırma azdır. Bu çalışmada bağımsız prediktif parametrelerin canlı doğum oranları üzerindeki etkileri araştırıldı. Bu araştırma sonuçları, zayıf ovaryan yanıtı hastalarda canlı doğum olasılığının hesaplanmasında daha net veriler sağlayabilir.

Bu çalışmada zayıf ovaryan yanıtı olan hastalarda başarılı canlı doğumu öngörmede prediktif değerleri belirlemek amacıyla POSEIDON sınıflamasına göre alt grupların sonuçları incelendi. Çalışmada toplam 773 hasta analiz edildi. Toplam 544

hastaya son tedavi siklusunda embriyo transferi yapıldığı tespit edildi. Tüm alt gruplar dahil edildiğinde klinik gebelik oranı %39,1 (302 hasta), canlı doğum oranı %25,0 (193 hasta) saptandı. Hastalar POSEIDON alt gruplarına göre incelendiğinde en yüksek canlı doğum oranı grup 1’de, en düşük canlı doğum oranı ise grup 4’te gözlemlendi. Bu bulgular yapılan çalışmalarla ile korelasyon göstermektedir. Lee ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı, toplam 225 hasta ile yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre de POSEIDON grup 1 ve 2’nin canlı doğum oranları yüksek bulunmuştur [68].

POSEIDON sınıflamasında kullanılan “hasta yaşının” canlı doğum oranları üzerinde prediktif olduğu çalışmalarla saptanmıştır [38]. Bu çalışmada canlı doğum yapan grubun çok büyük kısmı 35 yaş altı hastalardı (% 76,2). Bunun en olası sebebi kadın yaşının oosit kalitesi ve embriyo kalitesini etkilemesiydi. 2019 yılında Esteves ve arkadaşları, IVF-ICSI uygulanan 436 infertil çiftten alınan 1296 trofektoderm biyopsisini analiz ederek, blastokist öploidi olasılığının 34 yaşından büyük hastalarda keskin bir şekilde düştüğünü göstermiştir [38]. Otuz beş yaş ve üzerindeki hastaların öploid blastokiste sahip olma şansı genel olarak %50’nin altında bulunmuştur [42]. Sonuç olarak, bu hastalar muhtemelen yaşlanmanın oosit ve embriyo kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle daha fazla oosit ve embriyoya ihtiyaç duyacağı düşünülmüştür [38]. Bu bulgular göz önüne alınarak POSEIDON sınıflaması oluşturulurken 35 yaş bir eşik olarak kabul edilmiştir. Hasta yaşına ek olarak AFS ve AMH serum seviyeleri, gonadotropin stimülasyonuna ovaryan yanıtı tahmin etmede yaygın olarak kullanıldıkları için POSEIDON sınıflamasına dahil edilmiştir [39].

Vücut kitle indeksi (VKİ), 35 yaş üstü, düşük over rezervli, canlı doğum oranı en düşük olan grup 4’te en yüksek bulundu. Esteves ve arkadaşlarının yaptığı üç IVF kliniğinde infertilite problemi olan 22-46 yaş arasında 13146 kadın incelenmiş ve bu çalışmada yüksek VKİ’nin, düşük kümülatif doğum oranı ile bağlantısı saptanmıştır [42]. Li ve arkadaşlarının yayınladığı, canlı doğum oranları ile ilişkili parametreler üzerine yapılan regresyon analizinde ise VKİ’nin canlı doğum oranları ile negatif korelasyon gösterdiği; canlı doğum oranları daha yüksek olan grupta daha düşük VKİ olduğu gösterilmiştir [75].

Bir diğerk canlı doğumla ilişkili belirtece bakıldığında infertilite süresi yapılan diğerk çalışmalardan farklı olarak grup 1 ve 2’de daha yüksek tespit edilmiştir. Buna grup 4’ün, grup 3’ten daha fazla yaşayan çocuğı olması da göz önüne alarak ikinci ve üçüncü çocuk istemi olan hastaların da çalışma grubuna dahil olmasından kaynaklanabileceğı, infertilite süresi uzadıkça beklenmeyen gruba dahil olan hasta sayısının artmasından kaynaklanabileceğı düşünöldü.

Menstürel siklusun 3. günü bakılan bazal FSH ve E₂ over rezerv testleri arasındadır ve yüksek değerler zayıf ovaryan yanıt ile ilişkilidir [69], [70]. Bu çalışmada bazal ortalama FSH seviyesi grup 3 ve 4’te, grup 1 ve 2’ye göre yüksek bulundu. Bazal ortalama E₂ değerleri grup 4’te yüksek, grup 1 de ise en düşük saptandı (p=0,026). Bu sonuç, estradiol seviyelerinin, foliköler faz sırasında baskın bir folikölün büyümesini ve foliköl sayısına paralel olarak yükselmesini açıklayabilir.

Yaşa bağılı infertilite, grup 2 ve 4’te daha yüksek bulundu. Hormon-ovulatuvar disfonksiyon grup 1’de en yüksekti, bunlar arasında en sık sebebin PKOS olduğı tespit edildi. PKOS, doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %8’ini etkileyen kadın infertilitesinin en yaygın nedenlerinden biridir [71]. Hiperandrojenizm ve/veya oligoovülasyonu olan kadınlarda serum AMH değerlerindeki artışın PKOS’un varlığına işaret edebileceğı düşünölmüştür [72]. Doğurganlık çağındaki infertilite sebeplerinden bir diğeri de endometriomalardır. Endometrioma, azalmış yumurtalık rezervi ve bozulmuş yumurtalık fonksiyonu olan infertil kadınlarda %17-44 oranda görölen yaygın bir hastalık [73] olmasına karşın çalışmamızda gruplarda sıklığı az izlendi (%3,8) [74].

Önceki IVF/ICSI siklusu sayısı, grup 1 ve 2’de, grup 3 ve 4’e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Li ve arkadaşları POSEIDON gruplarında siklulardaki canlı doğum oranlarını araştırmışlar ve grup 1 ve 2’nin optimal tahmini canlı doğum oranlarının, üç IVF siklusundan sonra %30 farklılık gösterdiği bulmuşlardır [75]. Smith ve arkadaşları da canlı doğum oranlarının genç kadınlarda tekrarlanan YÜT’ler ile arttığını göstermişlerdir [76]. Bu çalışmadaki canlı doğum oranının yüksek bulunduğı grup 1’de siklus sayısı yüksek olması da yapılan çalışmalar ile uyumludur.

Ovulasyon indüksiyonunda toplam doz grup 3 ve 4’te, grup 1 ve 2’ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 2608,3±907,6, 2950,7±869,1, 2162,1±886,4,

2339,4±927,2 p<0,001). Ortalama ovulasyon indüksiyon süresi (gün) grup 4'te 10,3 ± 2 gün daha fazladır (p=0,034). Ortalama günlük gonadotropin dozunun, canlı doğum oranıyla da ters orantılı olduğu saptandı. Bu sonuç, toplam gonadotropin dozu ile canlı doğum oranı arasındaki ters ilişkinin sadece daha uzun gonadotropin tedavisi süresinden değil, daha yüksek bir başlangıç veya günlük dozdan kaynaklanabileceği düşünüldü. Baker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da görülen günlük gonadotropin dozu ile canlı doğum oranı arasındaki negatif korelasyon hem canlı doğum oranını hem de reçete edilen FSH dozunu etkileyebilen, FSH duyarlılığının azalması gibi hasta özellikleri ile açıklanabileceği gösterilmiştir [77]. Mashayekhi ve arkadaşlarının yaptığı Bologna ve POSEIDON gruplarını karşılaştıran diğer bir araştırmada ise ovulasyon indüksiyonunda kullanılan toplam doz ile canlı doğum arasında bir ilişki gösterilememiştir [78].

Tedavide hCG uygulanan gün yapılan transvajinal ultrasonografide folliküller, boyutlarına göre kayıt edildi (10-14mm, 15-17mm, >17mm). Farklı boyutlardaki folliküllerin sayısı grup 1 ve 2'de, grup 3 ve 4'e göre yüksekti (3 boyut için de p<0,001). hCG uygulanan gün bakılan estradiol ve progesteron seviyeleri de aynı şekilde grup 1 ve 2'de daha yüksekti ancak bu yüksekliklerin klinik gebelik ve canlı doğum ile ilişkisi olduğu saptanmadı. Lu ve arkadaşları 427 siklusu retrospektif olarak incelemiş ve hCG uygulanan gün bakılan "estradio, LH seviyeleri ve folikül boyutlarına" göre 5 gruba ayırmıştır ancak bakılan parametrelerin klinik gebelik ve canlı doğum oranlarıyla ilişkisi bulunamamıştır [79]. hCG uygulanan gün yapılan transvajinal ultrasonografide endometrium kalınlığı 35 yaş altı grupta daha fazla bulundu (10,3 ± 1,8 ve 10,2 ± 2,2). Mashayekhi ve arkadaşlarının 2021 yılında 812 hastayı Bolonya ve POSEIDON kriterlerine göre sınıflandırarak yaptıkları retrospektif karşılaştırmalı çalışmada ise ortalama endometrium kalınlığı 35 yaş altı olan hastalarda, 35 yaş üstü hastalara göre daha fazla saptamıştır [78]. Birçok çalışma, endometrial reseptivite üzerine hCG uygulandığı gün yüksek progesteron seviyesinin implantasyon oranını ve gebelik oranını azaltabileceğini bildirmiştir [80], [81]. Fakat, 2019 yılında Shu ve arkadaşları hCG uygulanan gün bakılan progesteron seviyesinin implantasyon ve gebelik oranlarına etki etmediğini iddia etmiştir. Yazarlar, bu sonucu daha önceki çalışmaların tavsiyelerine uyarak, hCG uygulanan gün progesteron seviyesi yüksek olan kadınlarda tüm embriyoların daha sonra transfer edilmek üzere

dondurulmasına bağlamıştır [82]. Bizim çalışmamızda hCG uygulanan gün bakılan progesteron seviyeleri grup 1'de, grup 3 ve 4'e göre yüksek bulundu ve Shu ve arkadaşlarının çıkarımlarıyla uyumlu olarak yüksek progesteron seviyesinin canlı doğum oranlarını azaltmadığı görüldü.

POSEIDON grup 1 ve 2 hastalar, overyan stimülasyona zayıf yanıt ile karakterizedir. Buna çevresel faktörler, polimorfizm ve ilaçların sebep olabileceği düşünülmüştür [78]. Bu mekanizmalar hala net anlaşılmasa da genetik faktörlerin ön planda olabileceği düşünülmüştür [75]. Sonraki sikluslarda FSH doz ayarlamaları ve rekombinant LH ile olası takviye, bu hastaların daha fazla folikül ve oosit üretmesine yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır [26]. POSEIDON grup 3 ve 4 kadınlarda zayıf sonuçların ana nedenleri düşük AFS değeri ve transfer için öploid embriyo sayısında beklenenden az olmasıdır. POSEIDON 3 ve 4 kadınlarda çok sayıda oosit elde edilmesi (en az bir öploid embriyoya sahip olma olasılığını artıracaktır) zordur [83]. POSEIDON grup 3 ve 4'te zayıf yanıtın nedenleri arasında kötü over rezervi, asenkron gelişim ve FSH reseptörü, LH reseptöründeki genetik polimorfizmler ve olası LH-β varyantı varlığı yer alır. Klinik yönetim, uzun bir GnRH agonist protokolü ile down regülasyon, rLH ile veya rFSH ile stimülasyon, androjenlerle olası ön tedavi, taze embriyo transferi veya oosit/embriyo toplama ve donmuş embriyo transferini içerir [83]. Özellikle POSEIDON grup 4 için, dolaşımdaki androjenleri (yaşlı hastalarda azalır ve optimal folikülogenez stimülasyonu için önemli bir rol oynar) artırmak için rekombinant LH eklenebilir. [83]. Gruplar arasında en çok tercih edilen protokol GnRH antagonist (%53,3) ve long luteal (%46,1) protokol olmuştur. Yapılan çalışmalarda da sıklıkla antagonist tedavi protokolü tercih edilmiştir[84], [103]. Long luteal GnRH agonist protokolü, POSEIDON grup 4 (%50,2) kadınlarda daha sık kullanılırken, POSEIDON grup 1 (%53,7) ve 2'deki (%59,8) kadınlar için ise GnRH antagonist protokolü daha sık kullanıldığı görüldü. Li ve arkadaşlarının yaptığı 26690 siklusun incelendiği çalışmada long luteal protokol grup 1 (%85,9) ve 2 (%61,4)'de sık kullanılırken antagonist protokol grup 3 (%41,2) ve 4 (%38,3)'te sık kullanılmıştır. Çalışmada aynı zamanda ikinci siklus denemesinde ilk siklustaki stimülasyon protokolü değiştirilmesine rağmen canlı doğum oranlarında iyileşme görülmemiştir [75]. Long luteal protokol kullanımı dezavantajları (uzun süre gonadotropin kullanımı, hipoestrogenik yan etkiler) nedeniyle azalsa da kliniğimizde kullanılmaya devam

etmektedir. Antagonist (%26,7) ve long luteal (%22,3) protokole baktığımızda canlı doğum oranları da bu protokollerde yüksektir.

GnRH agonist protokolü hem normal hem de anormal ovaryan yanıt veren hastalarda klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha hafif stimülasyona yönelik modern eğilimlere uyum sağlamak için, IVF siklusu uygulanan kadınlarda IVF tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi daha önemli görünmektedir. Çeşitli gözlemler, standart bir sabit FSH dozunun IVF tedavisi gören tüm kadınlar için uygun olmadığını ve IVF sikluslarında başlangıç FSH dozunun bireyselleştirilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir [85]. Mevcut rekombinant FSH çalışmasının sonuçları, FSH'a ovaryan yanıtın esas olarak kadın yaşına ve yumurtalık rezervinin durumuna bağlı olduğunu açıkça göstermiştir [86].

Bugüne kadar, IVF'te kontrollü overyan stimülasyonu gerçekleştirirken hangi gonadotropinin daha başarılı olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Bu çalışmada karşılaştırılan protokollerde tüm gruplar arasında rFSH + hMG (%69,9)'nin daha çok tercih edildiği saptandı ($p < 0,001$). Ancak protokollerde kullanılan ilaç tercihinin canlı doğuma etkisine bakıldığında tek başına rFSH (%32,1), rFSH + hMG (%22,8) ve tek başına hMG'e (%20,8) kullanımı arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). rLH + rFSH kullanımı tüm gruplarda azdı. Bunun sebebi rLH'in Türkiye'de az bulunması, Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaması ve yüksek ilaç fiyatları nedeniyle hastalarda tercih edilememesiydi. Bu nedenle kliniğimizde LH ve FSH içeren hMG kullanımı daha fazlaydı. 4000'den fazla siklusunun değerlendirildiği ulusal Alman IVF kayıt sonuçlarına göre, rLH + FSH protokolü, rFSH + hMG protokolüne veya tek başına rFSH protokolüne göre daha başarılı gebelik ve implantasyon oranları ile sonuçlanmıştır. Tayyar ve arkadaşlarının yaptığı 18-45 yaş aralığında kadınların dahil edildiği ve 27024 siklusun incelendiği çalışmada rFSH'ye ek olarak düşük dozlarda rLH eklenmesiyle, yüksek hMG dozlarına göre daha yüksek klinik gebelik oranları elde edilmiştir. Bu nedenle, rFSH + rLH kullanımının, LH ve FSH'yi içeren hMG'den daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır [87]. 2017 yılında yayınlanan bir meta analizde, 8 çalışma toplam 968 hasta için tek başına rFSH kullanımını rFSH + hCG ile karşılaştırılmıştır. Bu meta analizde gruplar arasında protokol farklılıklarının gebelik oranlarını değiştirmediği gösterilmiştir. Yine bu meta analize göre FSH'ye LH eklenmesi FSH ihtiyacını azaltarak, YÜT sonuçlarını ve gebelik oranını ilerleyici

olarak iyileştirdiği düşünülmüştür [84]. GnRH agonist protokollerinde rFSH + rLH ve hMG tedavisi ile daha yüksek gebelik oranı elde edilmektedir. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon uygulanan randomize yapılan iki çalışma, rFSH + rLH tedavisinin tek başına rFSH tedavisine kıyasla daha iyi etkililik gösterdiğini göstermiştir [88]. Mochtar ve arkadaşları tarafından yazılan bir Cochrane sistematik incelemesinde tek başına rFSH ile karşılaştırıldığında rFSH + rLH ile daha yüksek devam eden gebelik oranları bildirilmiştir (OR 1.20 [%95 CI 1.01, 1.42]; n = 3129 kadın; 19 çalışma; I2 = %2, orta kalitede kanıt) [89]. Ayrıca, Santi ve arkadaşları tarafından 5565 kadını kapsayan 29 çalışmanın meta analizinde, rFSH + rLH tek başına rFSH ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek gebelik oranları göstermiştir (OR 1.20 [%95 GA 1.06, 1.37]; p = 0.004) [88]. Tek başına FSH + hCG veya hMG, gebelik oranı üzerinde tek başına rFSH ile karşılaştırıldığında eşit derecede etkili olduğu bulunmuştur [88]. Başka bir randomize prospektif çalışmada tek başına rFSH alan kadınlarda toplanan folikül sayısı, önceki çalışmalarla tutarlı olarak rFSH+ hMG grubuna göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir [82]. Bizim çalışmamızda güncel tedavi protokolleri arasında olan rFSH + rLH kliniğimizde kullanım oranının %0,2 olması nedeniyle istatistiksel analize dahil edilmedi. Bu konuyla ilgili gelecekte yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma Aralık 2021 tarihine kadar olan hastaları içermektedir ve çalışmada tedavi protokolü seçiminde bir randomizasyon olmaması ve retrospektif olması nedeniyle bu verilerin seçim yanlılığı riski taşıdığını ve analizin yanlı olabileceğini düşündürdü. Veri toplama tarihinin bitiminden sonra çıkan prospektif randomize çalışmalar rFSH + rLH kullanımının daha iyi olduğunu göstermiştir [88].

GnRH'a tarafından indüklenen anormal luteal fazın, zayıf ovaryan yanıtın en önemli fizyopatolojik nedeni olduğuna inanılmaktadır. Spesifik olarak, GnRH'a yalnızca 24-36 saat süren bir LH artışına neden olabilir bu da uygun luteal destek için yeterli değildir. 2022 yılında yayınlanan meta analizin bulguları, OS-IUI'nin tek bir siklusa veya bir dizi ardışık siklusa uygulanmasından sonra progesteron luteal faz desteğinin, luteal destek veya plaseboya göre daha yüksek canlı doğum ve klinik gebelik oranlarına yol açtığını göstermektedir [101]. Conforti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vajinal uygulama yerine kas içi progesteron enjeksiyonları

kullanılmıştır. Progesteron verilmiş yolu standart IVF'de üreme sonucunu etkilemiyor gibi görünse de etkinin GnRH'a ile tetiklenen hastalarda farklı olabileceği düşünülmüştür [90]. Bu çalışmada ise tüm gruplar arasında en sık kullanılan luteal destek uygulaması progesteron jel ve progesteron ampulün beraber uygulamasıydı. Greenbaum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kas içi (IM) tedavi ile oral tedavi veya IM ile vajinal/rektal tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (sırasıyla OR 0.71, %95 GA 0.14 ila 3.66 ve OR 1.37 %95 GA 0.94–1.99) [102]. Benzer şekilde, yakın zamanda yayınlanan iki retrospektif çalışma, kombine IM ve vajinal progesteronu, IM veya yalnızca vajinal progesteronu karşılaştırmıştır. Her iki çalışma da tüm çalışma kolları için benzer sonuçlar göstermiştir [91]. Benzer şekilde düşük doz ile yüksek doz vajinal ajanlar, kısa ile uzun protokol, mikronize ile sentetik formülasyon veya diğer uygulama şekilleri (vajinal halka, jel) arasında anlamlı fark bulunmamıştır [64]. GnRH'a ile tetiklenen kadınlarda optimal luteal faz desteği hala tartışma konusudur ve dozaj ve zamanlama konusunda net bir fikir birliği yoktur. Hasta bazlı bireyselleştirilmiş protokollerin daha yararlı olacağı düşünülmektedir [90]. Diğer bir kullanım yolu olan subkutan progesteron formülasyonu hemen emilir ve intramüsküler yoldan daha erken bir zamanda progesteron tepe serum seviyelerine ulaşabilir. Vajinal uygulamaya karşı olan kadınlara deri altı progesteron önerilebilir ve kas içi yolun aksine, daha iyi tolere edilebilirlik ve azaltılmış enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ile ilişkilendirilebilir [90]. Ancak ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmıyor oluşu ve yüksek ilaç fiyatları nedeniyle klinik kullanımı bizim çalışmamızda azdı.

Büyüme hormonu, klinik deneylerde, hayvan çalışmalarında FSH ile sinerjistik etkilere sahip olduğu gösterilen insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) uyarılması nedeniyle araştırılmıştır. Fizyolojik kanıtlar büyüme hormonunun zayıf ovaryan yanıtta klinik uygulamasını desteklese de şüpheli sonuçlar ve yürütülen görece az sayıda ve küçük randomize kontrollü çalışmalar, adjuvan büyüme hormonu kullanımına ilişkin daha detaylı çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır [83]. Bu nedenle bizim çalışmamızda da kullanımı sınırlıydı.

Normal gebelik sırasında, annenin plazma E₂ seviyeleri, luteal fazdan gebeliğin sonuna kadar önemli ölçüde artar. Spesifik olarak embriyo transfer gününde E₂ bakılan iki çalışmada, luteal E₂'nin üreme sonuçları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı

gösterilmiştir [92]. E₂ düzeyinin sabit eşik değeri yoktur [93] ve gün içinde değişkendir. Buna rağmen yüksek E₂ olanların devam eden gebelik oranı, IVF siklusunda E₂ seviyeleri düşük olan hastalardakinden üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi IVF siklusunda embriyo transferinden sonra E₂ aktivasyonunun, implantasyonu etkileyen ve fetoplasental kan akışını düzenleyen anjiyojenik ve vazodilatif değişikliklerle sonuçlanabilmesi olasıdır. Başarılı implantasyon için desidualizasyon ve embriyo-endometriyal adezyonun elde edilmesi, yeterli progesteron seviyeleri ile ilişkilidir. Bir intrauterin inseminasyon çalışmasında, orta luteal progesteron konsantrasyonu, hCG tetiklemeden sonraki 7. günde 25 nmo/L'den düşük olduğunda, kontrollü ovaryan hiper stimülasyondan sonra tedavi başarısızlığını öngörebilir [94]. Bizim çalışmamızda OPU günü bakılan estradiol ve progesteron değerleri canlı doğumun yüksek olduğu grup 1'de yüksek bulundu. Toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, ICSI yapılan sayı grup 1'de yüksek iken grup 4'te düşük izlendi. Bu da çalışmamızda kriterlerdeki rezervi iyi olan hastalarda toplanan oosit sayısının, matür oosit sayısının yüksek olmasını açıklamaktadır.

Bu çalışmada, transfer edilen embriyoların sayısı ve morfolojisi, zayıf ovaryan yanıtı olan hastalarda canlı doğum olasılığı ile ilgili önemli değişkenlerdi. Grade 1 ve 2 embriyolar iyi kalite embriyolar olarak, grade 3 ve 4 embriyolar ise bölünme aşamasındaki embriyolar için düşük kaliteli embriyolar olarak sınıflandırılmıştır [3]. Bu çalışmada grade 1 embriyo (8–12 çift boyutlu blastomere ve <%5 sitoplazmik fragmanlara sahip embriyo) transferinin canlı doğum oranlarını arttırdığı tespit edildi. Total transfer edilen embriyo sayısı grup 2 ve 4'te yüksekti. Bu iki gruptaki yükseklik yaş faktörüne bağlandı. Özellikle kadının yaşı, embriyo öploid oranları ve canlı doğum olasılıklarını belirlemek için en kritik ortak değişken gibi görünmektedir. Kadınlar yaşam süresi boyunca primordial folikül sayısındaki ilerleyici azalmanın yanı sıra oosit kromozomal anormallikleri ve sitoplazmik işlev bozukluklarındaki artış, yaşlanmayla birlikte doğurganlığın azalmasına neden olur. Bunların sonucunda da embriyo nicelik ve kalitesinde azalır. Bu durum ileri yaştaki kadınlarda genç yaştakilere göre IVF başarısının neden düşük olduğunu açıklar [38].

Çalışmanın asıl amacı olan canlı doğum oranlarına bakıldığında sıralama grup 1'de (%35,3) en yüksek, sırasıyla grup 3 (%26,4), grup 2 (%21,7), grup 4 (%13,5) olarak bulundu. Canlı doğum oranlarına etki eden en önemli faktörün diğer

çalışmalarla uyumlu olarak kadın yaşı olduğu saptandı. Efterkhar ve arkadaşlarının gebelik ve canlı doğum oranlarını karşılaştırdığı zayıf ovaryan yanıtı 245 hastada, POSEIDON grup 1 (%12,2) ve 2 (%15,2)'de gebelik ve canlı doğum oranları grup 3 (%4,3) ve 4 (%6,2)'ten yüksek rapor edilmiştir [95]. Yang ve arkadaşlarının yaptığı 17893 hastanın POSEIDON grup 1,3 ve kontrol olarak gruplandırıldığı çalışmada yaş faktörü ön planda ve canlı doğum oranları kontrol grubunda %64,6, grup 1'de %57,7 grup 3'te %45,1 olarak bulunmuştur [103]. Mashayekhi ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada kadın yaşının YÜT başarısının en önemli belirleyicisi olarak bildiren önceki çalışmaların aksine, çalışma sonuçları yumurtalık rezerv faktörlerinin (AMH ve AFS) ana öngörücü faktörler olduğunu belirtmişlerdir, grup 3 (%27)'te canlı doğum oranı en yüksek çıkmıştır [78].

Bunun yanı sıra Chinta ve arkadaşları tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmada hastanın YÜT prognozunu belirlemede yumurtalık rezervinin yaştan daha önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir [96] ancak bununla birlikte, birkaç Çin çalışması, grup 2 ve 4'e kıyasla grup 1 ve 3'te daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranları belirten bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bildirmişlerdir [75]. Özellikle Abdullah ve arkadaşları daha genç yaşta ve düşük prognozlu (grup 3) hastaların, daha yaşlı hastalara (grup 2) kıyasla kabul edilebilir bir canlı doğum oranları ve daha iyi perinatal sonuçlar gösterdiğini gözlemleyerek, yaşın YÜT prognozu üzerindeki etkisini vurgulayarak gebe kalma şansını artırdığını gösterilmişlerdir [97]. Ayrıca, Awadalla ve arkadaşları tarafından geliştirilen embriyo transferinden sonra canlı doğum oranını tahmin etmek için, matematiksel olarak doğrulanmış bir modele göre, yaş ve embriyo morfolojisinin YÜT sonucunu öngörmede çok önemli bir bileşen olduğu gösterilmiştir [98].

Gruplar arasında doğum şekli (vajinal- sezaryen), doğum haftası (preterm-term), doğum kilosu (gram) açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Canlı doğuma ulaşmayan klinik gebelik durumlarına bakıldığında tüm gruplar arasında en sık kanda β -hCG yüksekliği olup gebelik kesesi izlenmeyen durum olan biyokimyasal gebeliğin olduğu görüldü (%42,2). Abort oranları grup 3'te (%37,1), intrauterin ex-fetüs oranları grup 2'de (%31,2) en yüksek bulundu. Bu sonuçlar güncel çalışmaların verileriyle paraleldi. Abdullah ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladığı çalışmada kaydedilen ortalama doğum ağırlıkları ve doğum haftası açısından POSEIDON grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Aynı çalışmada SGA ve düşük doğum ağırlığı olasılığı grup 4'te en yüksek bulunmuştur [97]. Yine düşük doğum ağırlığı ile ilgili bulgular Wennerholm ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı donma-çözme ile elde edilen embriyo transferi sonrası doğan tek canlı bebeklerin (n=6647), taze IVF/ICSI ile doğan tek canlı bebeklerin (n=42242) ve spontan gebelikten doğan tek bebeklerin (n=288542) perinatal sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışma ile de örtüşmektedir [99]. 35 yaş üstü ve zayıf over rezervi olan gruplarda düşük doğum ağırlığı görülme riski artmıştır. Tüm gruplarda sezaryen doğumun vajinal doğuma göre daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu sonuç Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu bulunmuştur [100].

Bu çalışma, POSEIDON grupları arasında canlı doğum oranları, klinik gebelik oranları, tedavi protokolleri ve ilaç dozları, luteal destek, obstetrik sonuçlar, transfer edilen embryo özellikleri gibi birçok parametreyi tek bir kohort üzerinde detaylı olarak analiz eden ilk çalışmadır. Ayrıca, akademik tersiyer bir dal merkezinde tek bir ekip tarafından tedavi edilmiş, geniş bir hasta grubu üzerinde yapılmış olması da çalışmanın güçlü yönleridir. Uygun stimülasyon protokollerine tersiyer akademik bir dal hastanesinde uzmanlaşmış bir üreme endokrinoloğu ve embriyologlar tarafından, kapsamlı deneyimler ve önceki araştırmalara göre karar verilmiştir.

Bu çalışmanın birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Öncelikle tasarım olarak retrospektif randomize olmayan karşılaştırmalı kohort çalışmasıdır. Ovaryan stimülasyon protokollerinin seçimi hastalar arasında randomize edilmemiştir. Tedavi seçimi tek bir sorumlu ekip tarafından güncel literatür bilgileri yanında ülke sağlık politikaları ve sigorta ödemeleri gibi dış etkenler de dikkate alınarak yapılmıştır. Randomizasyonun olmaması seçim yanlılığı ve yanlı sonuçlar açısından risk taşıdığından, ovaryan stimülasyon protokollerinin karşılaştırmalı analizi dikkatlice yorumlanmalıdır. Tedavide kullanılan ovaryan stimülasyon protokolleri literatür tarafından etkinliği kanıtlanmış tedavi modaliteleri olup, benzer sonuç beklentisi olan hastalarda aynı tedavi protokolleri uygulanmıştır. Başka bir kısıtlama ise antral folikül sayımının farklı uzmanlar tarafından 2-boyutlu ultrasonografi ile yapılmış olmasıdır. Çalışmada takiplerinde eksik klinik ve laboratuvar verileri nedeniyle çıkarılan hasta oranı %25,3'tür (361/1427).

6. SONUÇ

Mevcut çalışma sonuçlarına göre, YÜT başarısında önemli belirleyici faktörler olarak hasta yaşı ve over rezervi bulunmuştur. POSEIDON sınıflamasına göre grup 1 ve grup 3 canlı doğum oranlarının grup 2 ve grup 4'ten anlamlı olarak yüksek olması hasta yaşının, over rezervinden daha prediktif olabileceğini göstermiştir. Ayrıca transfer edilen embriyoların sayısı ve morfolojisi, uygulanan ovaryan stimülasyon protokolü, toplam ovulasyon indüksiyon dozu, oosit sayısı-matür oosit sayısı-intrasitoplazmik enjeksiyon yapılan oosit sayısı, VKİ, bazal (D3) ortalama FSH gibi parametrelerin de zayıf ovaryan rezervi olan hastalarda canlı doğum oranlarını öngörmede prognostik değeri bulunmuştur. Mevcut çıkarımların sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Humaidan, P., et al., *The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome.* F1000Res, 2016. **5**: p. 2911.
2. Alviggi, C., et al., *A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept.* Fertil Steril, 2016. **105**(6): p. 1452-3.
3. Baczkowski, T., R. Kurzawa, and SIKLUSLARI. Głabowski, *Methods of embryo scoring in in vitro fertilization.* Reprod Biol, 2004. **4**(1): p. 5-22.
4. Drakopoulos, P., 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. **14**: p. 2633494120941480.
5. Vander Borcht, M. and C. Wyns, *Fertility and infertility: Definition and epidemiology.* Clin Biochem, 2018. **62**: p. 2-10.
6. Rinehart, J., *Recurrent implantation failure: definition.* Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2007. **24**(7): p. 284-287.
7. Morin, S.J., et al., *Diminished ovarian reserve and poor response to stimulation in patients <38 years old: a quantitative but not qualitative reduction in performance.* Human Reproduction, 2018. **33**(8): p. 1489-1498.
8. Esteves, S.C., et al., *Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients.* Human Reproduction, 2021. **36**(8): p. 2157-2169.
9. Ubaldi, F.M., et al., *Management of poor responders in IVF.* Reprod Biomed Online, 2005. **10**(2): p. 235-46.
10. Blumenfeld, Z., *What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF?* Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 192.
11. Drakopoulos, P., et al., *Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial.* Hum Reprod, 2017. **32**(11): p. 2225-2233.
12. Polyzos, N.P. and P. Devroey, *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): p. 1058-61.e7.
13. Ferraretti, A.P., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria.* Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1616-24.

14. La Marca, A., et al., *Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study*. J Assist Reprod Genet, 2015. **32**(6): p. 931-7.
15. Polyzos, N.P., et al., *Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI*. Reprod Biomed Online, 2014. **28**(4): p. 469-74.
16. Busnelli, A., et al., *A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2015. **30**(2): p. 315-22.
17. Boza, A., et al., *Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials*. Fertil Steril, 2018. **109**(1): p. 104-109.e2.
18. Esteves, S.C., et al., *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**: p. 99.
19. Esteves, S.C., 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), 2019. **10**: p. 917.
20. Haahr, T., et al., *Management Strategies for POSEIDON Groups 3 and 4*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 614.
21. Grisendi, V., E. Mastellari, and A. La Marca, *Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of POSEIDON Classification*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 281.
22. La Marca, A. and S.K. Sunkara, *Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(1): p. 124-40.
23. Genro, V.K., et al., *Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation*. Hum Reprod, 2011. **26**(3): p. 671-7.
24. Alviggi, C., et al., *Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 589.
25. Sunkara, S.K., et al., *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles*. Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1768-74.
26. Conforti, A., et al., *The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis*. Reprod Biol Endocrinol, 2019. **17**(1): p. 18.

27. Biasoni, V., et al., *Ovarian sensitivity index is strongly related to circulating AMH and may be used to predict ovarian response to exogenous gonadotropins in IVF*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011. **9**: p. 112.
28. Behre, SIKLUSLARI.M., et al., *Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation*. *Pharmacogenet Genomics*, 2005. **15**(7): p. 451-6.
29. Alviggi, C., 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*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013. **11**: p. 51.
30. Alviggi, C., et al., *In Estimated Good Prognosis Patients Could Unexpected "Hyporesponse" to Controlled Ovarian Stimulation be Related to Genetic Polymorphisms of FSH Receptor?* *Reprod Sci*, 2016. **23**(8): p. 1103-8.
31. Alviggi, C., et al., *Association between intrafollicular concentration of benzene and outcome of controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles: a pilot study*. *J Ovarian Res*, 2014. **7**: p. 67.
32. Garcia, J.E., et al., *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981*. *Fertil Steril*, 1983. **39**(2): p. 174-9.
33. Fénichel, P., et al., *Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro fertilization*. *Fertil Steril*, 1989. **51**(5): p. 845-9.
34. Land, J.A., et al., *High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome*. *Fertil Steril*, 1996. **65**(5): p. 961-5.
35. van Tilborg, T.C., et al., *Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis*. *Hum Reprod*, 2017. **32**(12): p. 2485-2495.
36. Younis, J.S., *The Bologna criteria for poor ovarian response; has the job been accomplished?* *Hum Reprod*, 2012. **27**(6): p. 1874-5; author reply 1875-6.
37. Ferraretti, A.P. and L. Gianaroli, *The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision?* *Human Reproduction*, 2014. **29**(9): p. 1842-1845.
38. Esteves, S.C., et al., *Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction model*. *Panminerva Med*, 2019. **61**(1): p. 3-10.
39. Tal, R. and D.B. Seifer, *Ovarian reserve testing: a user's guide*. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. **217**(2): p. 129-140.

40. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
41. Drakopoulos, P., 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?* Hum Reprod, 2016. **31**(2): p. 370-6.
42. Esteves, S.C., et al., *POSEIDON groups and their distinct reproductive outcomes: Effectiveness and cost-effectiveness insights from real-world data research*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022. **85**(Pt B): p. 159-187.
43. Zegers-Hochschild, F., et al., *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. Hum Reprod, 2017. **32**(9): p. 1786-1801.
44. Moragianni, V.A. and A.S. Penzias, *Cumulative live-birth rates after assisted reproductive technology*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. **22**(3): p. 189-92.
45. Stimulation, T.E.G.G.o.O., et al., *ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†*. Human Reproduction Open, 2020. **2020**(2).
46. Malizia, B.A., M.R. Hacker, and A.S. Penzias, *Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization*. N Engl J Med, 2009. **360**(3): p. 236-43.
47. Conforti, A., et al., *Management of Women With an Unexpected Low Ovarian Response to Gonadotropin*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 387.
48. Devroey, P., et al., *A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer*. Fertil Steril, 2012. **97**(3): p. 561-71.
49. Sunkara, S.K., et al., *Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial*. Fertil Steril, 2014. **101**(1): p. 147-53.
50. Messinis, I.E., C.I. Messini, and K. Dafopoulos, *The role of gonadotropins in the follicular phase*. Ann N SIKLUSLARI Acad Sci, 2010. **1205**: p. 5-11.
51. La Marca, A. and M. Capuzzo, *Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era?* Reprod Biomed Online, 2019. **39**(2): p. 321-331.
52. Cavagna, M., et al., *The effect of GnRH analogues for pituitary suppression on ovarian response in repeated ovarian stimulation cycles*. Arch Med Sci, 2011. **7**(3): p. 470-5.
53. Ditkoff, E.C., et al., *The gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) acutely blocks the luteinizing hormone surge but allows for resumption of folliculogenesis in normal women*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(6 Pt 1): p. 1811-7.

54. Matikainen, T., et al., *Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(3): p. 820-5.
55. Ata, B., et al., *Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses.* Hum Reprod Update, 2021. **27**(1): p. 48-66.
56. Ludwig, M., et al., *Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix.* Fertil Steril, 2001. **75**(1): p. 18-22.
57. Al-Inany, SIKLUSLARI.G., et al., *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**(4): p. Cd001750.
58. Badr, M. and G. Pelletier, *Autoradiographic Study of Binding and Internalization of a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonist [D-Nal, D-Cpa, A-D-Trp, D-Arg, D-Ala]LHRH by Rat Pituitary Gonadotrophs.* J Neuroendocrinol, 1989. **1**(2): p. 141-6.
59. Janssens, R.M., et al., *Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Hum Reprod, 2000. **15**(11): p. 2333-40.
60. von Wolff, M., *The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019. **33**(1): p. 35-45.
61. Nargund, G., et al., *The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF.* Human Reproduction, 2007. **22**(11): p. 2801-2804.
62. Fatemi, SIKLUSLARI.M., et al., *Early luteal phase endocrine profile is affected by the mode of triggering final oocyte maturation and the luteal phase support used in recombinant follicle-stimulating hormone-gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles.* Fertil Steril, 2013. **100**(3): p. 742-7.
63. Connell, M.T., et al., *Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review.* Fertil Steril, 2015. **103**(4): p. 939-946.e3.
64. van der Linden, M., et al., *Luteal phase support for assisted reproduction cycles.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(7): p. Cd009154.
65. Orvieto, R., et al., *Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus.* Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 675670.
66. Lawrenz, B., C. Coughlan, and SIKLUSLARI.M. Fatemi, *Individualized luteal phase support.* Curr Opin Obstet Gynecol, 2019. **31**(3): p. 177-182.

67. Esteves, S.C., et al., *Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 461.
68. Lee, SIKLUSLARI.J., SIKLUSLARI.K. Noh, and J.K. Joo, *Comparison of ART outcome in patients with poor ovarian response according to POSEIDON criteria*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 17723.
69. Wang, X., 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. **12**: p. 702061.
70. Huang, SIKLUSLARI., et al., *Factors affecting the live-birth rate in women with diminished ovarian reserve undergoing IVF-ET*. Arch Gynecol Obstet, 2018. **298**(5): p. 1017-1027.
71. Hart, R., *PCOS and infertility*. Panminerva Med, 2008. **50**(4): p. 305-14.
72. Yin, SIKLUSLARI.SIKLUSLARI., et al., *The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis*. BMC Endocr Disord, 2022. **22**(1): p. 158.
73. Gałczyński, K., et al., *Ovarian endometrioma - a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review*. J Ovarian Res, 2019. **12**(1): p. 104.
74. Tan, Z., et al., *Impacts of endometrioma on ovarian aging from basic science to clinical management*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1073261.
75. Li, SIKLUSLARI., et al., *Cumulative Live Birth Rates in Low Prognosis Patients According to the POSEIDON Criteria: An Analysis of 26,697 Cycles of in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection*. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 642.
76. Smith, A., et al., *Live-Birth Rate Associated With Repeat In Vitro Fertilization Treatment Cycles*. Jama, 2015. **314**(24): p. 2654-2662.
77. Baker, V.L., et al., *Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of more than 650,000 assisted reproductive technology cycles*. Fertil Steril, 2015. **104**(5): p. 1145-52.e1-5.
78. Mashayekhi, M., et al., *Live birth rates in different subgroups of poor ovarian responders according to Bologna and POSEIDON group classification criteria*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021. **50**(9): p. 102169.
79. Lu, F.F., et al., *[Effect of follicular size on clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer induced by hCG on ovulation in natural cycles]*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2023. **58**(2): p. 105-111.

80. Hill, M.J., et al., *Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation?* Fertil Steril, 2015. **103**(6): p. 1477-84.e1-5.
81. Kalakota, N.R., et al., *Towards an Improved Understanding of the Effects of Elevated Progesterone Levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/Embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies.* Cells, 2022. **11**(9).
82. Shu, L., et al., *Clinical outcomes following long GnRHa ovarian stimulation with highly purified human menopausal gonadotropin plus rFSH or rFSH in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer: a multi-center randomized controlled trial.* Ann Transl Med, 2019. **7**(7): p. 146.
83. Haahr, T., S.C. Esteves, and P. Humaidan, *Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update.* Reprod Biol Endocrinol, 2018. **16**(1): p. 20.
84. Kadoura, S., M. Alhalabi, and A.SIKLUSLARI. Nattouf, *Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis.* Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 4456.
85. Lainas, T.G., et al., *Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT).* Human Reproduction, 2009. **25**(3): p. 683-689.
86. Zhu, M., et al., *A predictive formula for selecting individual FSH starting dose based on ovarian reserve markers in IVF/ICSI cycles.* Arch Gynecol Obstet, 2019. **300**(2): p. 441-446.
87. Tayyar, A.T. and S. Kahraman, *Comparison between cycles of the same patients when using recombinant luteinizing hormone + recombinant follicle stimulating hormone (rFSH), human menopausal gonadotropin + rFSH and rFSH only.* Arch Med Sci, 2019. **15**(3): p. 673-679.
88. Santi, D., et al., *Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the "Personalized" Medicine Era: A Meta-analysis.* Front Endocrinol (Lausanne), 2017. **8**: p. 114.
89. Mochtar, M., et al., *Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles.* Cochrane Database Syst Rev, 2017. **5**(5): p. Cd005070.
90. Conforti, A., et al., *The efficacy of modified luteal phase support with intramuscular progesterone in IVF/ICSI cycles: a retrospective observational study.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(4): p. 657-661.
91. Gari, S. and D. Al-Jaroudi, *Adding Weekly Intramuscular Progesterone to a Twice Daily Vaginal Progesterone Capsule for Luteal Phase Support in IVF/ICSI Cycles Results in Similar Live Birth Rates.* JBRA Assist Reprod, 2022. **26**(1): p. 33-37.

92. Gruber, I., et al., *Serum estradiol/progesterone ratio on day of embryo transfer may predict reproductive outcome following controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization*. *J Exp Clin Assist Reprod*, 2007. **4**: p. 1.
93. Vanderlelie, J., K. Bell, and A.V. Perkins, *The serum concentration of estradiol after embryo transfer and the decline from preovulatory levels may influence the success of IVF treatment*. *Horm Res*, 2003. **59**(2): p. 95-9.
94. Erden, M., et al., *The LH surge and ovulation re-visited: a systematic review and meta-analysis and implications for true natural cycle frozen thawed embryo transfer*. *Hum Reprod Update*, 2022. **28**(5): p. 717-732.
95. Eftekhari, M., E.S. Mirhashemi, and N. Tabibnejad, *Outcome of assisted reproductive technology in different subgroups of poor ovarian responders fulfilling the POSEIDON criteria*. *Middle East Fertility Society Journal*, 2018. **23**(4): p. 399-403.
96. Chinta, P., et al., *POSEIDON classification and the proposed treatment options for groups 1 and 2: time to revisit? A retrospective analysis of 1425 ART cycles*. *Hum Reprod Open*, 2021. **2021**(1): p. hoaa070.
97. Abdullah, R.K., et al., *Cumulative live-birth, perinatal and obstetric outcomes for POSEIDON groups after IVF/ICSI cycles: a single-center retrospective study*. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 11822.
98. Awadalla, M., et al., *Effect of Age and Morphology on Live Birth Rate After Cleavage Stage Embryo Transfer*. *Reproductive Sciences*, 2021. **28**(1): p. 43-51.
99. Wennerholm, U.B., et al., *Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group*. *Hum Reprod*, 2013. **28**(9): p. 2545-53.
100. Zhang, N., et al., *Pregnancy, Delivery, and Neonatal Outcomes of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer in Patient with Previous Cesarean Scar*. *Med Sci Monit*, 2016. **22**: p. 3288-95.
101. Su, S., M. Zeng, and J. Duan, *Luteal phase support for natural cycle frozen embryo transfer: a meta-analysis*. *Gynecol Endocrinol*, 2022. **38**(2): p. 116-123.
102. Greenbaum, S., et al., *Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfers*. *Front Reprod Health*, 2022. **4**: p. 919948.
103. Yan, E., et al., *Cumulative live birth rates and birth outcomes after IVF/ICSI treatment cycles in young POSEIDON patients: A real-world study*. *Frontiers in Endocrinology*, 2023. **14**.