



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Saglik Bilimleri Universitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

PROGESTİN PRİMED OVARYEN STİMÜLASYON
(PPOS) VE GnRH ANTAGONİST PROTOKOL
UYGULANAN İNFERTİL HASTALARDA SIKLUS
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Reyhan Ulus Durakoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

PROGESTİN PRIMED OVARYEN STİMÜLASYON
(PPOS) VE GnRH ANTAGONİST PROTOKOL
UYGULANAN İNFERTİL HASTALARDA SIKLUS
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Reyhan Ulus Durakoğlu
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Belgin Devranoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, hastane başhekimimiz ve iyi bir hekim olma yolunda bizlere örnek olan, eşsiz bilgi birikimi ve tecrübesiyle bizi yetiştiren Sayın Doç. Dr. Resul KARAKUŞ hocama;

Eğitim yolculuğum boyunca her daim destek olan ve bizleri daima ileriye taşımaya çalışan Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Pınar KUMRU hocama;

Tez yazım sürecim boyunca yanımda olan, değerli katkılarıyla bu çalışmanın yönünü belirleyen değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU'na ve bu süreçte yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Müşerref Banu YILMAZ'a;

İyi bir hekim ve cerrah olma yolunda, sonsuz bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa EROĞLU'na, Prof. Dr. Sadık ŞAHİN'e ve Doç. Dr. Mucize ERİÇ ÖZDEMİR'e

Eşsiz bilgi birikimi ve tecrübesiyle her daim yanımızda olduğunu hissettiren, aynı zamanda bize abilik yapan değerli hocam Doç. Dr. Çetin KILIÇÇI'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini bizden esirgemeyen çok değerli uzman abi ve ablalarım;

Hayatımın her anında yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini her daim hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem ve babam Nadiye ve İsmail ULUS'a, en zor zamanlarda yüzümü güldüren canım kardeşim Esra ULUS'a;

Asistanlık hayatım boyunca şefkati, anlayışı, sabrı ve sevgisiyle yanımda olan, her anımda desteğini hissettiğim canım eşim Dr. Oğuz DURAKOĞLU'na;

Asistanlık hayatımda birlikte çalışmaktan, öğrenmekten, büyümekten büyük keyif aldığım, zorlukları kolaylaştıran, üzüntüleri unutturan eş kıdemlerime;

Tez sürecinde bana yardımcı olan Zeynep Kâmil Tüp Bebek ünitesinin çalışanlarına ve tüm Zeynep Kâmil ailesine;

Bilimin ışığında ilerlememize olanak sağlayan, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu, Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz minnet ve saygılarımla;

Teşekkür ederim...

Dr. Reyhan ULUS DURAKOĞLU

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNFERTİLİTE	3
2.1.1. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.1.2. İnfertilite Değerlendirmesi.....	4
2.1.2.a. Yumurtlama fonksiyonunun değerlendirilmesi:.....	5
2.1.2.b. Yumurtalık rezervinin değerlendirilmesi:	5
2.2. YARDIMLI ÜREME TEKNİKLERİ	7
2.2.1. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH)	7
2.2.2. Gonadotropin Kullanımı	9
2.2.3. Hipofizer Supresyon Protokolleri	10
2.2.3.a. GnRH agonist (GnRH-a) protokol	10
2.2.3.b. GnRH antagonist (GnRH-ant) protokol:	11
2.2.3.c. Progesterin primed ovaryen stimülasyon (PPOS) protokol:.....	12
2.2.4. Folikül Gelişiminin Takibi.....	14
2.2.5. Ovulasyonun Tetiklenmesi ve Folikül Aspirasyonu.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. İSTATİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D	: İki Boyutlu
AFC	: Antral Follicle Count
AMH	: Antimüllerian Hormon
ART	: Asiste Reprodüktif Teknolojileri
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMI	: Body Mass Index
DEJ	: Dejenere
DOR	: Düşük Over Rezervi
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	: Embriyo Transferi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormone
GnRH-a	: Gonadotropin-Releasing Hormone-Agonist
GnRH-ant	: Gonadotropin-Releasing Hormone-Antagonist
GV	: Germinal Vezikül
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
hMG	: Human Menapozal Gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: Intracytoplasmic Sperm Injection
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
KOH	: Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
LH	: Lüteinizan Hormon
M1	: Metafaz 1
M2	: Metafaz 2
MPA	: Medroksiprogesteron Asetat
OF	: Oosit Freezing
OHSS	: Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Ovum Pick Up
P4	: Progesteron

PCO	: Polycystic Ovary
PCOS	: Polycystic Ovary Syndrome
PPOS	: Progestin-Primed Ovarian Stimulation
rFSH	: Rekombinant Folikül Stimülan Hormon
rFSH/LH	: Rekombinant Folikül Stimülan Hormon/Lüteinizan Hormon
TET	: Taze Embriyo Transferi
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization
YÜT	: Yardımla Üreme Teknolojileri



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Bütün hastaların bazı medikal ve sosyodemografik verilerine ait ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerleri.....	21
Tablo 2. Gruplar arasında temel parametrelerin karşılaştırılması	22
Tablo 3. Gruplar arasında bazal hormon parametrelerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4. Hastaların tedavi özelliklerine ve tedavi sonuçlarına ait verilerin yüzde ve frekans değerleri	24
Tablo 5. Gruplar arası gonadotropin çeşidi ve trigger çeşidinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6. Gruplarda esnek ve sabit protokol dağılımı	26
Tablo 7. Gruplar arası esnek protokol uygulanan hastalarda, baskılanma başlangıç günlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 8. Gruplar arası baskılanma süresinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 9. Gruplar arası başlangıç gonadotropin dozları, stimülasyon süresi ve toplam gonadotropin dozlarının karşılaştırılması	28
Tablo 10. Siklus boyunca toplam USG ziyareti, trigger günü, OPU günü, trigger günü serum E2 ve USG parametrelerinin karşılaştırılması	29
Tablo 11. Gruplar arasında toplanan oosit sayısının, matürasyon özelliklerine göre oosit sayısının ve matürasyon oranının karşılaştırılması.....	30

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: GnRH agonist ve GnRH antagonist protokolü şematik gösterimi	12
Şekil 2: PPOS protokolü şematik gösterimi	14
Şekil 3: Gruplar arasında sabit ve esnek protokol dağılımı.....	26
Şekil 4: Gruplar arasında toplanan oosit sayısının, matürasyon özelliklerine göre oosit sayısının ve matürasyon oranının grafiği.....	31



ÖZET

Amaç: Progestin primed ovaryen stimülasyon (PPOS) ve GnRH antagonist (GnRH-ant) protokol ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulanmış hastaların siklus özellikleri, elde edilen oosit sayısı ve oosit matürasyon oranı açısından retrospektif olarak karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: PPOS (n:53) ve GnRH antagonist (n:53) protokol uygulanmış, 21-40 yaş arasında, AFC ≥ 5 olan, daha önce düşük over yanıtı öyküsü (≤ 3 oosit) olmayan toplam 106 hasta çalışmaya dahil edildi. PPOS protokolünde stimülasyon başlangıç gününde ya da önde giden folikül 14 mm'ye ulaşınca gonadotropinlere ek olarak 10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) veya 20 mg didrogesteron başlandı ve ovulasyon tetik gününe kadar devam edildi. Antagonist protokolde stimülasyonun 6. gününde veya önde giden folikül 14 mm'ye ulaşınca 0,25 mg cetorelix başlandı ve ovulasyon tetik gününe kadar devam edildi. İki protokol siklus özellikleri, elde edilen toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı ve oosit maturasyon oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Bazal FSH seviyesi, PPOS grubunda GnRH-ant gruba göre daha yüksekti (9.67 ± 3.99 'e karşı 7.51 ± 1.88 , $p=.008$). PPOS grubunda başlangıç FSH dozu ve kullanılan toplam FSH dozu GnRH-ant gruba göre daha yüksek bulundu (319.81 ± 99.92 'e karşı 247.64 ± 61.68 , $p<.001$; 2641.04 ± 980.68 'e karşı 2163.21 ± 668.19 , $p=.012$). Stimülasyon süresi (8.34 ± 1.62 'e karşı 8.74 ± 1.52), 14 mm üstü gelişen folikül sayısı (5.94 ± 4.10 'e karşı 5.64 ± 2.13 , toplanan oosit sayısı 8.81 ± 6.55 'e karşı 8.57 ± 2.78), MII oosit sayısı (6.00 ± 5.11 'e karşı 6.02 ± 2.16 ve matürasyon oranı ($.67 \pm .22$ 'e karşı $.72 \pm .19$) açısından fark izlenmedi. PPOS grubunda trigger günü E2 seviyesi ve endometrium kalınlığı GnRH-ant gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (1226.38 ± 786.52 'e karşı 1520.49 ± 596.03 , $p=.032$; 7.73 ± 1.82 'e karşı 10.19 ± 1.8 , $p<.001$).

Sonuç: Progestinlerin GnRH antagonistlerine göre daha ucuz olmaları ve enjeksiyon gerektirmemeleri gibi avantajlarının yanı sıra, benzer siklus sonuçlarına

sahip olması, PPOS protokolünün, taze embriyo transferinin gerekli olmadığı durumlarda GnRH antagonist protokole iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: IVF; Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon; Progestinler



ABSTRACT

Aims: A retrospective comparison of cycle characteristics, the number of oocytes retrieved, and oocyte maturation rates in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with Progestin-Primed Ovarian Stimulation (PPOS) and GnRH Antagonist (GnRH-ant) protocols.

Materials and Methods: A total of 106 patients, aged 21-40 years, with an AFC ≥ 5 , and no prior history of poor ovarian response (≤ 3 oocytes), were included in the study. Among these, 53 patients underwent the PPOS protocol and 53 patients underwent the GnRH antagonist protocol. In the PPOS protocol, starting on the day of stimulation initiation or when the leading follicle reached 14 mm, 10 mg of medroxyprogesterone acetate (MPA) or 20 mg of dydrogesterone was added to the gonadotropins and continued until the day of ovulation trigger. In the antagonist protocol, 0.25 mg of cetrorelix was initiated on the 6th day of stimulation or when the leading follicle reached 14 mm, and continued until the day of ovulation trigger. The two protocols were compared in terms of cycle characteristics, total number of oocytes retrieved, number of MII oocytes, and oocyte maturation rates.

Results: The basal FSH level was higher in the PPOS group compared to the GnRH-ant group (9.67 ± 3.99 vs. 7.51 ± 1.88 , $p=.008$). The initial FSH dose and the total FSH dose used were also found to be higher in the PPOS group than in the GnRH-ant group (319.81 ± 99.92 vs. 247.64 ± 61.68 , $p<.001$; 2641.04 ± 980.68 vs. 2163.21 ± 668.19 , $p=.012$). There was no significant difference between the two groups in terms of the duration of stimulation (8.34 ± 1.62 vs. 8.74 ± 1.52), the number of follicles ≥ 14 mm (5.94 ± 4.10 vs. 5.64 ± 2.13), the number of oocytes retrieved (8.81 ± 6.55 vs. 8.57 ± 2.78), the number of MII oocytes (6.00 ± 5.11 vs. 6.02 ± 2.16), and the maturation rate ($.67 \pm .22$ vs. $.72 \pm .19$). However, on the day of the trigger, the E2 levels and endometrial thickness were significantly lower in the PPOS group compared to the GnRH-ant group (1226.38 ± 786.52 vs. 1520.49 ± 596.03 , $p=.032$; 7.73 ± 1.82 vs. 10.19 ± 1.8 , $p<.001$).

Conclusion: The advantages of progestins, such as being more cost-effective and not requiring injections compared to GnRH antagonists, along with their ability to provide similar cycle outcomes, indicate that the PPOS protocol is a good alternative to GnRH antagonist protocols, especially in cases where fresh embryo transfer is not necessary.

Keywords: IVF; Controlled Ovarian Hyperstimulation; Progestins



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bir çiftin bir yıl boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen doğal yolla çocuk sahibi olamamasıdır.(1) Tüm dünyada çiftlerin yaklaşık %13 ile %15'ini etkileyen infertilite, klinik uygulamada yaygın bir sorundur (2). Yardımla üreme teknolojileri (YÜT) infertil çiftler için umut olmaya devam etmektedir. YÜT, insan oositlerinin, spermelerinin ve embriyolarının laboratuvar ortamında manipülasyonunu içeren bir dizi uygulamadan oluşmaktadır. Bu prosedürler arasında in vitro fertilizasyon (IVF), embriyo transferi (ET), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), embriyo biyopsisi, preimplantasyon genetik test ve gamet veya embriyoların dondurulması yer alır (3). 1978 yılında ilk başarılı IVF tedavisinden beri YÜT aile planlamasında önemli bir role sahiptir (4).

Oositlerin başarılı bir şekilde alınması, yumurtalıkların uyarılması prensiplerine dayanır (5). Yardımcı üreme tekniklerinde kullanılan kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) ile, gebelik sağlanması için gerekli maksimum sayıda olgun oosit elde edilmesi amaçlanmaktadır. Foliküllerin gelişiminin sağlandığı bu aşamada lüteinizan hormonun (LH) erken pikinin ve buna bağlı prematür ovulasyonun önlenmesi oldukça önemlidir. Hipofiz bezinin baskılanması ile prematür LH pikinin ve yumurta toplama gününden önce ovulasyonun önlenmesi amacıyla uzun yıllardır gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır (6). GnRH agonist veya antagonistleri bu konuda yeterli sonuçlar verse de günlük enjeksiyon uygulamaları ve yüksek maliyet nedeniyle hastalar açısından dezavantaj yaratmaktadırlar (5).

Vitrifikasyon tekniklerinin ilerlemesi ve taze transferle benzer başarı oranlarına sahip olması ile oosit ve embriyo dondurma seçeneği günlük uygulamada daha yaygın hale geldi. Bu durum, LH pikinin kontrolü ve ovulasyonun engellenmesinde yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına olanak sağladı (5). Son yıllarda farklı hasta gruplarında çeşitli progesteron preparatlarının etkilerini inceleyen birçok çalışmanın yapılmasıyla farklı progestin-primed ovaryen stimülasyon (PPOS) protokolleri araştırılmıştır. Progestinlerin LH artışını ve dolayısıyla erken yumurtlamayı başarılı bir şekilde engellemelerinin yanında kolay kullanılabilir ve ucuz olmaları bu çalışmaların temelini oluşturmaktadır. (7-9). PPOS protokolünün

dezavantajı, progestinlerin endometriyumu faz dışı hale getirmesi ile donmuş transfer döngüsünün gerekli olmasıdır. Sonuç olarak, LH piki ve dolayısıyla ovulasyonu baskıladığı bilinen progestinler, endometrium üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle daha önce KOH protokollerinde kullanılamıyordu. Ancak artık taze embriyo transferi düşünülmeden; oosit kriyoprezervasyonu, oosit donasyonu, preimplantasyon genetik tanı uygulanacak, ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski taşıyan ve tüm embriyoların dondurulması planlanan siklularda progestinler, GnRH analoglarına alternatif olarak tercih edilebilmektedir (7,10,11).

IVF tedavisi uygulanan hastalarda daha kolay uygulanabilir ve ucuz bir alternatif olan PPOS protokolü ile GnRH antagonist protokolü karşılaştırıldığında benzer siklus sonuçlarının elde edilmesi, taze embriyo transferinin gerekli olmadığı durumlarda PPOS protokolünü iyi bir alternatif yapmaktadır. Uzmanlık tezi olarak hazırlanmış bu çalışmadaki amacımız, kliniğimize başvuran ve tüp bebek tedavisi gören hastalarda kontrollü over stimülasyonu için PPOS veya GnRH antagonist protokol uygulanmasının siklus özellikleri, elde edilen oosit sayısı ve oosit matürasyonu üzerindeki etkisinin retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

İnfertilite önemli tıbbi, psikolojik ve ekonomik sonuçları olan yaygın bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1990 ile 2021 yılları arasında toplanan küresel verilere dayanarak, yaklaşık 6 yetiştikten 1'inin infertilite tanısı aldığını tahmin etmektedir (12).

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığını infertilite olarak tanımlamaktadır (13):

- Hastanın tıbbi ve üreme geçmişi, yaşı, fiziksel bulguları, teşhis testleri veya bu faktörlerin birlikteliğine bağlı olarak başarılı bir hamilelik elde edememesi.
- Bireysel olarak veya partnerle birlikte başarılı bir hamilelik elde etmek için donör gametleri veya donör embriyoları dahil tıbbi müdahalelerin gerekli olması.
- Düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye giren, bilinen bir infertilite etyolojisi bulunmayan çiftlerde; kadın partner 35 yaşın altındaysa 12 ay, 35 yaşından daha büyükse 6 ay gebelik oluşmaması.

2.1.1. İnfertilite Nedenleri

Azospermi (sperm hücresi bulunmaması), uzun süreli amenore veya iki taraflı tubal tıkanıklık gibi bazı infertilite nedenleri kolayca tanımlanabilir. Ancak çoğu çiftte infertilite nedeni daha az açıktır. Sperm sayısı azalmış olabilir, oligomenore görülebilir, kısmi tubal tıkanıklık olabilir. Bu nedenle kesin infertilite nedeni olduğu bilinen faktörler dışında anormal bir test sonucunun infertilite nedeni olduğu söylenemez.

İnfertilitenin gerçek nedeni ile testlerdeki anormallikler arasındaki ilişkinin belirsizliği infertilite nedenlerinin sıklığını belirlemeyi zorlaştırır. Popülasyona dayalı bir çalışma, infertilite nedenlerinin sıklığını aşağıdaki gibi açıklamıştır (14):

- Erkek kaynaklı %26
- Yumurtlama disfonksiyonuna bağlı %21
- Tüp hasarına bağlı %14

- Endometriozis nedenli %6
- Cinsel ilişki sorunlarına bağlı %6
- Servikal faktörler %3
- Açıklanamayan nedenler %28

Bazı çiftlerde birden fazla neden olduğundan, bu çalışmada kısırlılığın nedenlerine ilişkin toplamın %100'den fazla olduğu dikkate alınmalıdır.

2.1.2. İnfertilite Değerlendirmesi

Genel görüş, 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmayan çiftlerde değerlendirme yapılması yönündedir. 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay sonunda değerlendirme yapılmalıdır. Tıbbi öykü ve fizik muayene bulgularına dayanarak (oligomenore/amenore, pelvik radyasyon maruziteyi, uterus/tubal/peritoneal hastalık ve ileri evre bilinen veya şüphelenilen endometriozis vb.) gerekirse hemen değerlendirme yapılması önerilir. Klinik endikasyon varlığında ve 40 yaş üstünde daha erken değerlendirme ve tedavi önerilmektedir (15,16).

İnfertiliteye neden olan birden fazla faktör olabilir; bu yüzden tam bir öykü ve fizik muayene önemlidir. Çiftler beraber değerlendirilmelidir. İnfertilite değerlendirmesinde, erkek faktörleri değerlendirmek için semen analizi yapılmalıdır. Yumurtlama fonksiyonları için ovülasyon öncesinde idrarda LH artışı ve/veya luteal faz progesteron düzeyi değerlendirilebilir. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin (PRL) görülmelidir. Yumurtalık rezervi 3. gün serum folikül uyarıcı hormon (FSH) ve estradiol (E2) seviyeleri, anti-müllerian hormon (AMH) ve/veya antral folikül sayımı veya klomifen sitrat yükleme testi (CCCT) ile değerlendirilmelidir. Uterus ve overe ait patoloji varlığını değerlendirmek için pelvik ultrasonografi yapılmalıdır. Salin infüzyon sonohisterografi intrauterin patolojileri değerlendirmek için faydalıdır. Tüp açıklıklıkları ve uterus kavitesini değerlendirmek için histerosalpingogram (HSG) gereklidir. Histeroskopi rahim içi patolojilerin tanı ve tedavisinde kesin yöntemdir. Gerekli görülürse, endometriozis veya diğer pelvik patolojileri tanımlamak ve kromopertübasyon ile tüp açıklığını değerlendirmek için laparoskopi yapılabilir (16).

2.1.2.a. Yumurtlama fonksiyonunun değerlendirilmesi: Yaklaşık 28 günde bir düzenli adet döngüsü yaşayan ve adet döneminden önce göğüslerde hassasiyet, şişkinlik ve yorgunluk gibi belirtiler gösteren kadınların yumurtlama olasılığı yüksektir. Bunları tariflemeyen kadınlarda, tipik bir 28 günlük döngü için 21. günde yapılacak mid-luteal progesteron seviyesinin >3 ng/mL olması yumurtlamanın kanıtıdır (17).

2.1.2.b. Yumurtalık rezervinin değerlendirilmesi: Düşük over rezervi (DOR) için evrensel olarak kabul edilmiş kriterler yoktur. Azalmış yumurtalık rezervi, oosit kalitesinde, miktarında veya üreme potansiyelindeki bir azalmaya işaret edebilir. DOR üreme çağındaki düzenli adet gören kadınların, gebe kalma yeteneğinde ve yumurtalık uyarımına verdiği tepkide azalma olarak tanımlanır ve menopoza veya erken yumurtalık yetmezliğinden farklıdır (18). Yumurtalık rezervini değerlendirmek için çeşitli tarama testleri kullanılsa da gebelik potansiyelini tahmin etmede tek başına hiçbir test tamamen güvenilir değildir (19).

Inhibin B ve AMH, küçük yumurtalık folikülleri tarafından üretilen ve foliküler havuzun doğrudan göstergeleri olarak görev yapan glikoprotein hormonlardır. AMH esas olarak primer, preantral ve antral foliküller tarafından üretilirken; inhibin B esas olarak preantral foliküller tarafından salgılanır. Kadınlar yaşlandıkça ve yumurtalık foliküllerinin sayısı azaldıkça, erken foliküler fazda hem AMH hem de inhibin B konsantrasyonları azalır. İnhibin B salgısındaki bu azalma, merkezi negatif geri bildirimde azalmaya yol açarak hipofiz bezinde FSH salgılanmasında ve dolayısıyla geç luteal ve erken foliküler fazlarda daha yüksek FSH seviyelerine neden olur. FSH seviyelerindeki artış, daha erken foliküler büyümeyi ve estradiol konsantrasyonlarında bir artışı teşvik eder, sonuçta foliküler fazı ve genel adet döngüsü uzunluğunu kısaltır. Yumurtalık rezervini değerlendirmede tek başına estradiol kullanılmamalıdır. Testin yalnızca bazal serum FSH değerinin doğru yorumlanması açısından önemi vardır. Yüksek estradiol seviyeleri FSH üretimini engelleyebilir ve FSH yüksekliğini baskılayabilir. (18)

Hastanın yumurtalık stimülasyonuna tepkisini tahmin etmek için serum FSH ve estradiol seviyeleri siklusun 3. gününde ölçülür. Serum FSH konsantrasyonlarının 20 mili-uluslararası ünite/mL'yi veya serum estradiol konsantrasyonlarının 100

pg/mL'yi (367 pmol/L) aşması kötü prognoz ile ilişkilidir (20). Yapılan bir çalışmada, 3. günde daha yüksek östradiol düzeyleri, özellikle 80 pg/mL'nin üzerinde, artan döngü iptal oranları ve daha düşük gebelik şansı ile ilişkilendirildi. 100 pg/mL'yi aşan estradiol seviyelerinin yüzde 0 gebelik oranıyla ilişkili olduğu bulundu (21). Serum estradiol seviyesinin <80 pg/mL ve FSH seviyesinin <10-15 milliuluslararası birim/mL olması yeterli yumurtalık rezervini düşündürür ancak kesin bir göstergesi değildir.

AMH seviyesi primordiyal folikül rezervini yansıtır ve bazı klinik durumlarda yumurtalık fonksiyonunun en iyi biyokimyasal belirteci olabilir (22). Serum AMH konsantrasyonları gonadotropinlerden bağımsızdır ve siklusun herhangi bir zamanında ölçülebilir (23).

Antral folikül sayısı (AFC), erken foliküler fazda, transvajinal ultrasonografi ile her iki overde en büyük iki boyutlu planda (2D), 2-10 mm çapındaki foliküllerin toplamıdır. Bazı çalışmalarda, 3-8 mm çapında olanlar antral foliküller olarak tanımlanmıştır (18). AFC'yi zayıf yumurtalık yanıtının ve IVF başarısının bir göstergesi olarak inceleyen bir meta-analiz, düşük AFC'yi toplam 3-6 antral foliküle sahip olmak (ortalama 5,2 ve standart sapma 2,11) olarak tanımlamaktadır. Bu düşük AFC, IVF sırasında yumurtalık stimülasyonuna verilen zayıf yanıtla bağlantılıdır, ancak gebe kalma başarısızlığının güvenilir bir göstergesi değildir (24).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), 2011 yılında azalmış yumurtalık rezervi için Bologna kriterlerini yayınlamıştır (25). Zayıf yumurtalık yanıtı tanısı için üç kriterden ikisinin varlığı gerekir:

- 1) İleri anne yaşı (≥ 40 yaş) veya zayıf yumurtalık yanıtı için başka bir risk faktörü,
- 2) Daha önce kötü yumurtalık yanıtı öyküsü (geleneksel stimülasyon protokolüyle ≤ 3 oosit),
- 3) Anormal yumurtalık rezerv testi (AFC $< 5-7$ folikül veya AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml).

Ek olarak, maksimum stimülasyonun ardından iki kez zayıf yumurtalık yanıtı atağı, ileri anne yaşı veya anormal yumurtalık rezerv testi olmadığında hastayı zayıf yanıt veren olarak tanımlayabilir.

Zayıf yumurtalık yanıtı, uyarılmış bir siklus sırasında yumurtalık yanıtını ifade eder ve zayıf yumurtalık yanıtı tanısı için uyarılmış bir döngünün gerekli olduğu düşünülür. Bununla birlikte, 40 yaşın üzerinde ve anormal yumurtalık rezerv testi olan hastalar, uyarılmış bir siklus olmadan da zayıf yanıt verenler olarak sınıflandırılabilir. Bunun nedeni ileri yaş ve anormal yumurtalık rezerv testinin yumurtalık rezervinin azaldığını gösterebilmesi ve yumurtalık stimülasyon döngüsünün başarısını etkileyebilmesidir (25).

2.2. YARDIMLI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımla üreme teknikleri (YÜT), üreme amacıyla insan oositlerinin, spermelerinin veya embriyolarının in vitro işlenmesini içeren tüm müdahaleleri kapsar. Bu prosedürler arasında in vitro fertilizasyon (IVF), embriyo transferi (ET), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), embriyo biyopsisi, preimplantasyon genetik test ve gamet veya embriyoların dondurulması yer alır (3).

Steptoe ve Edwards tarafından, 1976 yılında insan yumurtasının in vitro fertilizasyonunu (IVF) takiben ilk başarılı hamilelik ve 1978 yılında canlı doğan ilk IVF bebeği rapor edilmiştir (26,27). O zamandan beri dünya çapında IVF sonucu sekiz milyondan fazla gebelik meydana gelmiş ve yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde bu sayıya her yıl 500.000 doğum daha eklenmektedir (28).

Bir IVF döngüsünün genel bileşenleri, farmakolojik ovulasyon indüksiyonu ve oosit aspirasyonudur. Toplanan oositler laboratuvar ortamında döllenerek uterin kaviteye transfer edilir veya dondurularak saklanabilir.

2.2.1. Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon (KOH)

Yumurtalık stimülasyonunda amaç, farmakolojik tedavi ile birden fazla yumurtalık folikülünün büyümesini teşvik etmek ve gebelik sağlamak için, maksimum sayıda olgun oosit elde etmektir. (29). KOH için ideal protokol, en yüksek sağlıklı, tekiz, term, canlı doğum oranlarına ulaşırken, kötü yanıt veya OHSS riski nedeniyle siklus iptallerini ve stimülasyon yükünü en aza indirmeyi hedeflemelidir. Herkese uygun tek bir yaklaşımın mümkün olmayabileceğinin ve KOH'un bireye göre uyarlanması gerektiğinin kabul edilmesi önemlidir. Şu anda dünya çapında kullanılan gonadotropinler için KOH protokolleri ve doz

algoritmalarında ülke, demografik özellikler, finansman kaynakları ve kılavuzlar gibi faktörlerden etkilenen farklılıklar bulunmaktadır (30).

Jones ve ark. IVF tedavisinde KOH için gonadotropinlerin kullanımını ilk tanımlayanlardır (31,32). Gonadotropin stimülasyonu uygulanan kadınlar, tedaviye verdikleri yanıtı göre yüksek, orta veya düşük yanıt verenler olarak sınıflandırılırlar. Yanıt kategorisi, serum E2 (estradiol) düzeyinin ve foliküler yanıtın ultrasonografi ile izlenmesiyle belirlenir. Bu yanıt kategorisinin IVF ve embriyo transferini takiben gebelik elde etme olasılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gonadotropin preparatlarındaki ilerlemelere ve GnRH agonistleri ve antagonistleri gibi ek tedavilerin kullanılmasına rağmen, bu orijinal kavramlar klinik yönetime rehberlik etmede hala önemli bir rol oynamaktadır (33).

KOH protokollerini etkili bir şekilde uyarlamak ve döngü iptali veya OHSS gibi komplikasyonların olasılığını azaltmak için hastanın yumurtalık tepkisini yüksek, orta veya düşük olarak kategorize etmek çok önemlidir. Yumurtalık rezervi değerlendirilerek tüp bebek döngüsü sırasında yumurtalık yanıtı ve gebelik olasılığı doğru bir şekilde tahmin edilebilir (33).

Asiste reproduktif teknolojileri (ART) sikluslarında, OHSS için risk altındaki hastaların önceden belirlenmesi ve OHSS'yi en aza indirmek önemlidir. OHSS, kapiller geçirgenlik artışı ve sıvının ekstravasküler alana kaymasıyla karakterize, hemokonsantrasyon, pıhtılaşma bozuklukları ve pulmoner emboliye yol açan iyatrojenik bir durumdur (33). Human koryonik gonadotropin (hCG) uygulaması sırasında, artan E2 düzeylerinin ve bazı sitokinlerin salınımının OHSS gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır (34). Navot ve ark. 35 yaşın altında olmak, yağsız vücut kitlesine sahip olmak ve polikistik over sendromu (PCOS) veya polikistik over (PCO) benzeri yumurtalıklara sahip olmak gibi OHSS risk faktörleri belirlenmiştir (35). Olgun oosit elde ederken OHSS'yi önlemek için gonadotropinlerin başlangıç dozunun dikkatli bir şekilde belirlenmesi önemlidir.

OHSS riski için E2'nin kritik değeri net değildir. ART siklusları (>4.000 pg/mL) ve geleneksel ovulasyon indüksiyon yöntemleri (>1.700 pg/mL) için farklı değerler bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni hastanın fizyolojik geçmişi ve tedavi öncesi yumurtalık baskılanmasının sonucu olabilir (35). HCG, OHSS'nin ana tetikleyicisidir ve E2 düzeyi yüksek olan hastalarda riski azaltmak için tercih edilen

yöntem, gonadotropinlerin durdurulması ve hCG uygulamasının geciktirilmesidir (coasting) (36). Optimal gebelik sonuçları için coasting süresinin 3 günü geçmemesi, 3 günden fazla coasting ihtiyacı olan hastalarda embriyoların dondurularak saklanması önerilmektedir (37). Diğer bir seçenek ise hCG yerine GnRH agonisti gibi daha kısa etkili bileşikler kullanılmasıdır (38).

Çoğul gebelikler, yüksek perinatal mortalite ve morbidite oranları nedeniyle KOH ve ART'de önemli bir endişe kaynağıdır. Çoğul gebelikleri azaltmaya yönelik stratejiler arasında daha az sayıda embriyonun aktarılması ve en yüksek implantasyon potansiyeline sahip en uygun embriyoların seçilmesi için kültür koşullarının iyileştirilmesi yer alır (39).

Embriyo ve oosit kriyoprezervasyonu ART'de başarı oranlarını arttıran önemli bir ilerlemedir. Toplanan tüm olgun oositlerin tohumlanmasına izin vermek, transfer edilen embriyo sayısını sınırlandırarak çoğul gebelik riskini azaltmak, OHSS'yi yönetmek ve tek bir uyarılmış döngüden birden fazla transfer gerçekleştirerek çiftler için gebelik şansını arttırmak gibi faydalar sunmaktadır (33).

2.2.2. Gonadotropin Kullanımı

KOH protokollerinde amaç eksojen gonadotropin uyarısı ile serum FSH ve LH konsantrasyonlarını istenilen seviyede tutmak ve istenilen kalitede oosit elde etmektir. Eksojen gonadotropin preparatları rekombinant FSH (rFSH, follitropin alfa), üriner FSH, rekombinant LH (rLH, lutropin alfa), hMG (human menapozal gonadotropin, menotropin)' den oluşur. Menopozdaki kadın idrarından elde edilen hMG'de üriner kaynaklı FSH ve LH birlikte bulunur. Üriner preparatlar daha ucuzdur ancak insan kaynaklı olduğundan antijenik olabilmektedir (40).

Gonadotropinlere menstruasyonun 2-3. gününde başlanır. Yumurtalık stimülasyonu için hMG, rFSH, rFSH/rLH veya bu preparatların kombinasyonu kullanılabilir. Genellikle günlük gonadotropin dozu 75-450 IU arasındadır. Daha yüksek dozlarda over yanıtı artmaz, aksine yüksek doz gonadotropin oositlerde olumsuz morfolojik değişikliklere yol açabilir (41).

Genelde PCOS olgularında ya da 3. gün serum LH seviyesi yüksek olan hastalarda yalnızca FSH içeren preparatlar tercih edilir. Bu hastalar doz değişimine çok duyarlıdır. Rekombinant FSH preparatları, içerdiği FSH miktarının kesin olarak

bilinmesi ve ilaç paketleri arasında fark bulunmaması nedeniyle bu hastalarda ilk tercihtir (42).

2.2.3. Hipofizer Supresyon Protokolleri

Eksojen gonadotropinlerin etkisi ile sağlanan multifoliküler büyümenin sonucu olarak artan E2 düzeyi oosit toplama işleminden önce prematür LH artışına ve spontan ovulasyona yol açabilmektedir (5,43). Bu durum azalmış oosit eldesi, artmış siklus iptali ve azalmış gebelik oranları ile ilişkilidir. GnRH analogları ve progesteron, prematür LH aktivitesini önlemek amacıyla hipofizer supresyon için kullanılır. Endojen LH aktivitesi baskılandıktan sonra, ovulasyon tetiklemesi bolus hCG, GnRH agonistleri veya her ikisi kullanılarak gerçekleştirilir (44).

2.2.3.a. GnRH agonist (GnRH-a) protokol: GnRH analogları, GnRH reseptörleriyle etkileşen ve doğal hormona göre yarı ömrü ve etkinliği uzatılmış decapeptid yapıda moleküllerdir. Triptorelin, leuprorelin, goserelin ve buserelin gibi agonistik analoglar klinik olarak kullanılmaktadır. GnRH agonistleri, hipofizin gonadotrop kısmındaki GnRH reseptör bağlanma bölgelerine bağlanarak stabilize bir kompleks oluşturur. Bu stabilize reseptör-agonist kompleksi hücre içine alınır ve proteoliz yoluyla yıkılır. Bu reseptör kaybı, hipofizer FSH ve LH salınımında azalmaya neden olur (45). GnRH analogları reseptörlerin down regülasyonu ve desensitizasyonu ile gonadotropin sekresyonunu baskılamadan önce, başlangıçta gonadotropin salgılanmasını uyarmaktadır (flare effect). Bu etki uygulamadan sonraki 12 saat içinde serum LH ve FSH seviyelerinde artışa neden olur. Bu nedenle antagonist kullanılan sikluslarda tetikleyici olarak GnRH agonistleri kullanılabilir (46).

Flare effect tipik olarak 3-6 gün sürer. Mikro doz alevlenme (flare-up) protokollerinde menstruasyonun başlangıcı ile başlayan GnRH agonistleri flare effect ile foliküler büyümeyi teşvik eder. Endojen gonadotropinlerde baskılanma olmadığı için over yanıtı düşük hastalarda tercih edilebilir. Ancak bu protokol önceki siklusun korpus luteumunun kalıcılığına ve foliküllerin luteinizasyonuna yol açabilmektedir. Yumurtalık durumunun bir göstergesi olarak menstruasyonun kullanılması her zaman güvenilir olmayabilir, bu da GnRH agonist uygulaması ile olgun bir folikülün

ovulasyonuna ve yüksek serum Progesteron (P4) düzeylerine yol açabilir. Standart uzun protokol bu dezavantajları ortadan kaldırdığı için en sık kullanılan ve kabul edilen agonist protokoldür (47).

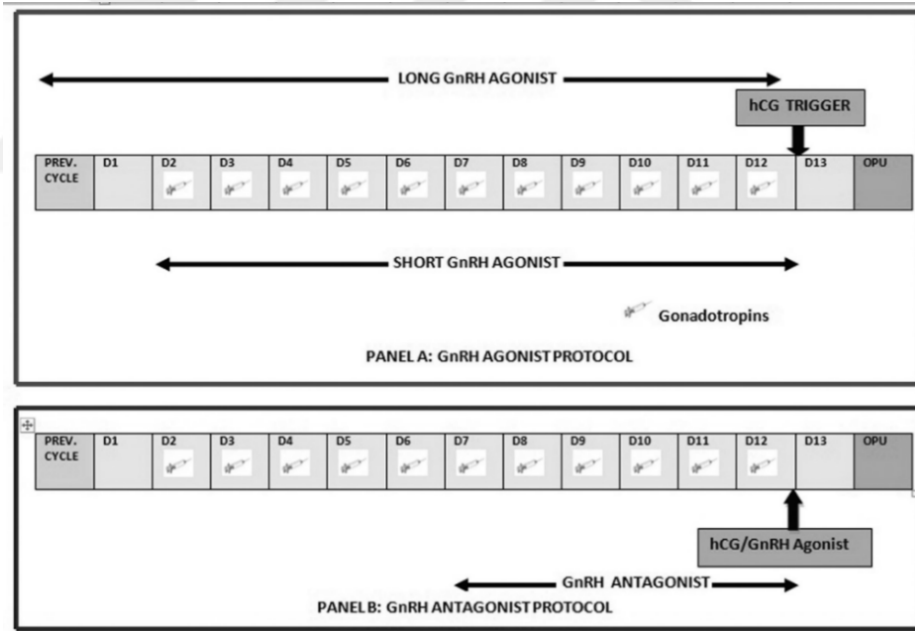
Standart uzun protokolde sıklıkla leuprolid asetat, bir önceki siklusun midluteal döneminde (21.gün) 1 mg/gün dozunda başlanır. Bu dönemdeki düşük endojen progesteron ve E2 seviyeleri ile ilk flare etkisi en aza indirilir. GnRH analoglarının baskılayıcı etkisi tedavinin 6-9. gününde başlar. Bunu takiben azalan östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı 10-14. günde vajinal kanama görülür. Kanamanın 3. günü veya agonistin 14. günü serum E2 ölçümü yapılır. Serum E2 seviyesinin <30 pg/ml olması ve 10 mm'den daha büyük follikül bulunmaması down-regülasyonu gösterir. Menstruasyonla birlikte gonadotropinlerle ovaryan stimülasyona başlanır ve doz yarıya (0,5 mg/gün) düşürülerek tetikleme gününe kadar devam edilir (48,49).

2.2.3.b. GnRH antagonist (GnRH-ant) protokol: GnRH antagonistleri, doğal GnRH ile spesifik membran reseptörleri için rekabet ederek işlev görür. Bu nedenle, kullanıldıklarında agonist ajanlarda görülen gonadotropinlerin başlangıçta salınımına yani alevlenme etkisine neden olmazlar (50). GnRH antagonistleri agonistlerden daha hızlı hipofizer desensitizasyon sağlar ve bu etkileri 8 saat içinde geri döner. (49)

Günümüzde kullanılan GnRH antagonistleri cetrorelix ve ganirelix olup, bu ajanlar endojen gonadotropin salınımını birkaç saat içinde baskılayarak prematür LH artışı riskini engeller. Yapılan doz çalışmalarında 0,25 mg antagonist kullanımı ile prematür LH pikinin önlenemediği, daha düşük dozların ise ovulasyonu baskılasa bile LH pik riskini arttırdığı görülmüştür. Daha yüksek dozlarda ise LH baskısının aşırı olması nedeniyle implantasyonun olumsuz etkilendiği bulunmuştur (51). Antagonist protokollerde yüksek doz nedeniyle LH'nin aşırı baskılanması, endometrium üzerine olumsuz etkileri ve asenkron folikül gelişimi gibi durumlar sebebiyle analoglara kıyasla daha düşük gebelik oranları gözlemlenmiştir. Ancak, antagonistlere alışma sürecinin ardından yapılan çalışmalarda, gebelik ve implantasyon oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ve OHSS riskinde belirgin bir azalma bulunmuştur (52,53).

Sabit veya esnek protokol kullanılarak GnRH-antagonistleri uygulanabilmektedir. Sabit protokolda stimülasyonun 6. gününde, günlük 0,25 mg cetorelix veya ganirelix enjeksiyonu başlanır ve tetik günü de dâhil olmak üzere tetik gününe kadar gonadotropinlere ek olarak devam edilir. Esnek protokolda ise önde gelen foliküllerin boyutu 14 mm'ye ulaşınca veya serum E2 seviyesi 200 pg/mL olduğunda günlük 0,25 mg cetorelix veya ganirelix enjeksiyonu başlanarak tetik gününe kadar uygulanır. Antagonist protokollerde bir başka uygulama ise stimülasyonun 7. ya da 8. günü tek doz 3 mg GnRH antagonist uygulanmasıdır (49,54).

Sabit ve esnek protokollerin karşılaştırıldığı bir meta-analizde gebelik oranları açısından iki protokol arasında fark olmadığını ancak esnek protokolda kullanılan FSH dozunun anlamlı şekilde düşük olduğunu bildirmiştir (55). Esnek ya da sabit protokol kullanımı LH artış sıklığını etkilememektedir (56).



Şekil 1: GnRH agonist ve GnRH antagonist protokolü şematik gösterimi - Baid R, Pai H, Palshetkar NP, Pai R.' den (57)

2.2.3.c. Progesterin primed ovaryen stimülasyon (PPOS) protokolü: GnRH üreme ekseninin ana düzenleyicisidir ve hipotalamusdan salgılanır. Hipofiz bezinden gonadotropinlerin sıralı ve normal şekilde salgılanması için GnRH belirli bir

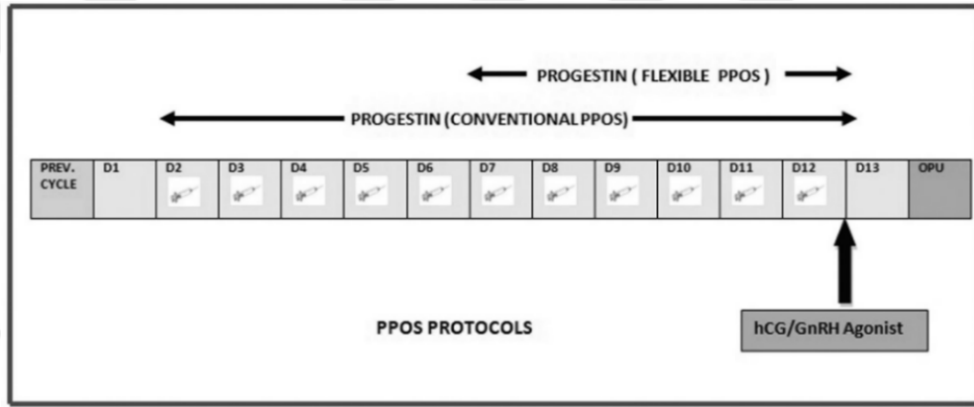
amplitüd ve frekansta pulsatil olarak salgılanmalıdır. Dolaşımdaki gonadotropin konsantrasyonlarını belirleyen ana mekanizma, ovaryan steroidlerin dolaşımdaki konsantrasyonunun ön hipofizdeki gonadotrop hücreler üzerindeki geri bildirim etkisidir. Büyüyen foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salınan E2, erken foliküler evrede gonadotropinlerin salınımı üzerine negatif geri bildirim etkisi gösterir. Bu, gonadotropinlerin aşırı salgılanmasını önler ve folikül gelişimini destekler. Ancak, E2'nin uzun süreli yüksek konsantrasyonu, geri bildirim etkisini pozitif çevirir ve bu da LH piki ve ovülasyonu tetikleyen bir dizi hormonal olayı içerir ve sonuçta olgun bir oositin serbest bırakılmasını sağlar (58).

Siklus ortalarında progesteronun geri bildirim mekanizmalarındaki rolü belirginleşir. Estrojen ve progesteron reseptörleri çoğu dokuda birlikte eksprese edilir. Progesteronun, LH zirvesini düzenlemek için estradiol (E2) ile etkileşime girdiği mekanizmalar net olarak anlaşılmasa da, progesteronun E2 ile bazen sinerjistik bazen antagonistik etki gösterdiği bilinmektedir (58). Foliküler fazın sonunda granüloza hücreleri tarafından üretilen progesteron seviyesinin artması, hipotalamusa folikülün ovulasyona hazır olduğuna dair bir sinyal verir ve hafif yüksek progesteron seviyeleri gonadotropin salgısını uyarır. Yüksek progesteron seviyelerinin LH üzerindeki negatif geri bildirim etkisi ise uzun süredir bilinmektedir. Yüksek doz progesteronun gonadotropin salgısı üzerindeki inhibitör etkisi kontrasepsiyon amacıyla sıklıkla kullanılır. Bu etkiyi belirleyen kritik faktörler, uygulama zamanlaması ve mevcut E2 konsantrasyonudur. Progesteronun bloke edici etkisi, E2 kaynaklı sinyalin iletilmesinden hemen sonra, muhtemelen E2 bağlayan internöronal sistemler yoluyla ortaya çıkar. Ayrıca, artan progesteron, GnRH'nın pulsatil salınımını değiştirerek LH sekresyonunu inhibe eder (59).

2015 yılında Kuang ve arkadaşları ilk kez KOH 'da LH baskılaması için 10 mg/gün Medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanmış ve kısa agonist protokolüyle benzer sonuçlar elde etmiştir (10). PPOS protokolleri, antagonist protokoller gibi sabit veya esnek olarak uygulanabilir. Sabit protokolde, gonadotropin stimülasyonu ile aynı gün başlanan oral progesteron preparatları (medroksiprogesteron asetat, didrogesteron vb.) tetik gününe kadar kullanılır. Esnek protokolde ise önde gelen foliküllerin 14 mm'ye ulaştığında LH aktivitesini inhibe etmek ve prematür ovülasyonu önlemek adına günlük oral progesteron uygulamasına başlanır ve tetik

gününe kadar devam edilir (57). PPOS döngüsünde didrogesteron 20 mg/gün ile MPA 10 mg/gün karşılaştırılmış ve benzer oosit toplama ve gebelik sonuçları bildirilmiştir (7). Mikronize progesteron (Utrogestan) ile yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir(60).

GnRH analoglarıyla karşılaştırıldığında, enjeksiyon gerektirmemesi, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, hipoöstrojenik semptomlara yol açmaması gibi avantajları bulunur. Ancak, erken dönem progesteron maruziyeti endometrial reseptiviteyi bozarak endometrium ve embriyo arasında asenkronizasyon oluşturabilir. Bu nedenle, PPOS protokollerinde kriyoprezervasyon bir zorunluluk haline gelmektedir (10,57).



Şekil 2: PPOS protokolü şematik gösterimi - Baid R, Pai H, Palshetkar NP, Pai R.'den (57)

2.2.4. Folikül Gelişiminin Takibi

Folikül gelişimi ultrason ve serum E2 seviyelerinin takibi ile yapılır. Vajinal ultrasonografi, folikül gelişiminin ve ovulasyon zamanlamasının tayini için oldukça önemlidir. Başarılı matür folikül ölçümü için kabul edilen eşik değer, folikülün içten içe ölçülen uzunluğunun 17-19 mm'ye ulaşmasıdır. Endometrial kalınlığın, siklus boyunca artan E2 düzeyi ile arttığı bilinmektedir ve gebelik sonuçları ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endometrium kalınlığı 7 mm'nin altında olan olgularda düşük gebelik oranları olduğu ve 5 mm'nin altında olan olgularda ise gebelik elde edilemediği bulunmuştur (61). Endometrium kalınlığı >14 mm olan hastalarda ise implantasyon ve gebelik oranlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (62). Bir

başka çalışmada ise >7 mm üzerindeki herhangi bir endometrial kalınlığın tedavi sonucu üzerine doğrudan bir etkisi olmadığı ve ekojenik paternin önemli bir rol oynadığı savunulmuştur (63).

Geç foliküler fazda her gün foliküllerde 1-3 mm büyüme ve E2 de yaklaşık %50 artış beklenir. KOH protokollerinde gonadotropin uygulaması yaklaşık 10-12 gün sürer. Geç cevaplı hastalarda bu süre uzayabilir. 10 günden kısa veya 12 günden uzun süreli uygulamalarda oosit kalitesi olumsuz olarak etkilenebilir (64).

2.2.5. Ovulasyonun Tetiklenmesi ve Folikül Aspirasyonu

Foliküller matür oosit elde edilebilecek büyüklüğe geldiğinde (önde giden folikül 17-19 mm) rekombinant hCG veya rekombinant LH ile ovulasyon tetiklenir. Üriner kaynaklı 5000-10000 IU hCG de LH piki oluşturmak için kullanılabilir ve 250 mikrogram rekombinant hCG ile aynı etkiye sahiptir (65). Antagonist protokollerde ovulasyonun tetiklenmesi amacıyla GnRH agonistlerinin alevlenme etkisinden yararlanılabilir. Tek başına ya da hCG ye ile beraber dual trigger olarak uygulanabilir. GnRH agonistleri hCG ile kıyaslandığında daha kısa etki süresi nedeniyle OHSS riski daha azdır. Ancak GnRH agonistinin luteolitik etkisi olması daha yüksek dozda luteal faz desteği gerektirir ve taze embriyo transferi düşünülen hastalarda ön planda düşünülmemelidir (66). 15 ila 30.000 uluslararası ünite arasındaki rekombinant LH dozu, hCG kadar etkili ve daha düşük bir OHSS riski ile ilişkili bulunmuştur (67).

Ovulasyonun tetiklenmesinden 34-36 saat sonra transvajinal ultrason üzerine tutturulmuş aspirasyon iğnesi ile OPU (ovum pick up) işlemi yapılır (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız bir retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanmış olup İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24/07/2024 tarihinde 35 sayı numaralı karar ile onaylanmıştır.

Çalışmamıza, Ocak 2021-Ocak 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tüp Bebek Kliniğine başvuran, IVF tedavisi alan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 106 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 53 tanesi progestin primed ovaryan stimülasyon (PPOS) protokolü uygulanmış grupta, 53 tanesi ise GnRH- antagonist protokolü uygulanmış grupta yer almaktadır.

Etik kurul onayının ardından, hastanemiz tüp bebek arşivindeki Ocak 2021-Ocak 2024 tarihleri arasındaki dosyalar taranarak çalışmaya başlandı. Taranan dosyalardan hastalara ait yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), anti-müllerian hormon (AMH) değeri, adet 2-3. günü yapılan transvajinal sonografi ile elde edilen toplam antral folikül sayısı, kullanılan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolü ve adet 2-3. günü bakılan FSH, LH, E2, PRL ve TSH değerleri not edildi. AMH ve AFC arasında uyumsuzluk olan hastalarda AFC baz alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 21-40 yaş arasında,
- Vücut kitle indeksi (BMI) 18-25 kg/cm² arasında olan,
- Yumurtalıkları normal görünen ve toplam AFC sayısı 5 ve üzerinde olan,
- Daha önce düşük over yanıtı öyküsü (≤ 3 oosit) olmayan,
- Kronik hastalığı ve buna bağlı düzenli ilaç kullanım öyküsü olmayan,
- Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için PPOS veya GnRH antagonist protokol uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri şu şekildedir:

- Yaşı <21 ve >40 olan,
- VKİ <18 kg/cm² ve >25 kg/cm² olan,

- Yumurtalıkları PCO görünümünde olan, endometriozisi olan ve toplam AFC sayısı <5 olan,
- Daha önce düşük over yanıt öyküsü (≤ 3 oosit) olan,
- Kronik hastalık sebebiyle düzenli ilaç kullanım öyküsü olan,
- Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için GnRH agonist protokol uygulanmış olan hastalar,
- Optimum olmayan yanıt veren veya yumurta toplamadan önce başka nedenlerden dolayı iptal edilen döngüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya PPOS protokolü uygulanmış dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 53 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan, GnRH antagonist protokol uygulanmış, yaşları, BMI'leri ve toplam AFC sayıları eşleştirilmiş 53 hasta dahil edildi. Hastaların dosyalarından hastalara ait toplam IVF deneme sayısı, kullanılan gonadotropin çeşidi ve kullanılan toplam FSH dozu, stimülasyon süresi, varsa tedavi süresince doz değişimi, kullanılan progestin çeşidi ve dozu, LH pikini baskılamak için GnRH antagonist veya progestinin stimülasyonun kaçınıcı gününde başladığı ve toplam baskılanma süresi, kullanılan trigger çeşidi ve trigger günü, OPU günü, stimülasyon süresince toplam USG ziyareti, trigger günü toplam folikül sayısı ve 14 mm üzerinde gelişen folikül sayısı, trigger günü zirve E2 değeri ve endometrium kalınlığı, toplanan toplam oosit sayısı, MII (metafaz 2) oosit sayısı, MI(metafaz 1) oosit sayısı, GV (germinal vezikül) oosit sayısı, EZ (empty zona) oosit sayısı, Dej (dejenere) oosit sayısı, taze embriyo transferi mi yoksa oosit dondurma ile mi sonuçlandığı ve eğer dondurulmuşsa kaç adet oosit dondurulduğu ve transfer yapılmışsa USG de teyitli gebelik sonuçları bilgilerine erişildi. Oosit matürasyon oranı toplanan M2 oosit sayısının toplanan toplam oosit sayısına bölünmesiyle bulundu.

PPOS protokolü ve GnRH antagonist protokolü ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon yapılan hastalarda folikül gelişimi siklusun 2-3. günü başlanan rekombinant FSH (rFSH, Gonal-F), rekombinant FSH/LH (rFSH/LH, Pergoveris), rFSH+ rFSH/LH (Gonal-F+Pergoveris) veya rFSH+hMG (Gonal-F +Meriofert) ile sağlanmıştır. Over stimülasyonu için kullanılan FSH dozları hesaplanarak not edildi. Over stimülasyonu için gonadotropin başlangıç dozları 75-450 IU arasında değişmektedir. Başlangıç dozu ve kullanılacak gonadotropin çeşidi hastanemiz Tüp

Bebek kliniği konseyi tarafından belirlendi ve hasta yaşı, başlangıç FSH seviyesi, vücut kitle indeksi (VKİ), antral folikül sayısı (AFC) ve önceki döngülerde foliküler büyüme yanıtına göre ayarlandı. GnRH antagonist grupta gonadotropin ile folikül stimülasyonunun 6. gününde veya önde giden folikül 14 mm'ye ulaştıktan sonra cetrorelix (Cetrotide) günlük 0,25 mg dozda subkutan başlanmış ve tetiklenme gününe kadar devam etmiştir. PPOS grubunda ise, gonadotropin stimülasyonu ile aynı gün veya önde giden folikül 14 mm'ye ulaştığında oral 10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA, Tarlusal) veya 20 mg didrogesteron (Duphaston) başlanmış ve tetik gününe kadar devam edilmiştir.

Folikül gelişimi transvajinal USG ve E2 seviyeleri ile takip edilmiş olup önde giden folikül 18 mm'ye ulaştığından ovulasyonun tetiklenmesi için 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle) kullanılmıştır. Daha nadir olarak 0,1 mg GnRH agonist ile agonist trigger veya hCG ile beraber GnRH agonist kullanılan dual trigger uygulanmıştır. Trigger günü E2 seviyesine bakılmış ve endometrium kalınlığı ölçülmüştür. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben yaklaşık 36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirilmiştir.

Toplanan oositler matürasyon derecesine göre MII, MI, GV, DEJ ve EZ oosit olarak sınıflandırılmıştır. MII oositler mayoz 2'nin metafaz evresindeki döllenmeye hazır olgun oositlerlerdir. GV ve MI oositler mayoz 1 evresindeki olgunlaşmamış oositler olup, GV oositlerin çekirdeğinde germinal vezikül adı verilen büyük bir yapı bulunur. MI oositler ise germinal vezikülünü kaybetmiş ve mayoz I evresinin sonlarına doğru ilerlemiştir. DEJ oosit, olgunlaşma sürecinde veya toplama sırasında hasar görmüş veya yapısal bozukluklara uğramış oositleri tanımlayan bir terimdir. EZ terimi ise ooplazma içermeyen boş bir zona pellucida varlığını tanımlar. Oosit matürasyon oranı toplanan MII oosit sayısı/toplanan toplam oosit sayısı formülü ile hesaplandı.

Toplanan MII oositler PPOS grubunda dondurularak saklanmış, GnRH antagonist grupta ise ICSI protokolü uygulanarak uygun embriyolar endometriuma implante edilmiştir ya da oosit freezing yapılmıştır.

Çalışmamızda, 53 PPOS protokolü uygulanmış ve 53 GnRH antagonist protokolü uygulanmış hasta karşılaştırılmış olup iki grup, siklus özellikleri (kullanılan toplam gonadotropin dozu, stimülasyon süresi, baskılanma süresi,

baskılanma başlangıç günü, trigger ve OPU günü, USG ziyareti, trigger günü serum E2 seviyesi ve endometrium kalınlığı, oluşan toplam folikül sayısı ve 14 mm üstü gelişen folikül sayısı), toplanan toplam oosit sayısı, toplanan oositlerin matürasyon özelliklerine göre ayrılmış gruplardaki sayıları ve matürasyon oranı istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

PPOS grubundaki hastaların tümünde, siklus oosit freezing ile sonuçlanmış ve henüz embriyo transferi yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda iki protokol arasında gebelik sonuçları açısından bir karşılaştırma yapılamamıştır. Daha sonra yapılacak bir çalışma ile gebelik sonuçları karşılaştırılacaktır.

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası dilim değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi; normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise Bağımsız Örneklerde t test (Independent samples t test) yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiştir. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Ocak 2021-Ocak 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tüp Bebek Kliniğine başvuran, IVF tedavisi alan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 106 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 53 (%50) tanesi progestin primed ovaryan stimülasyon (PPOS) protokolü uygulanmış grupta yer almaktadır. Kontrol grubunda ise 53 (%50) GnRH antagonist (GnRH-ant) protokolü uygulanmış hasta yer almaktadır.

Tablo 1'de gösterildiği gibi, çalışmaya dahil edilen bütün hastaların yaş ortalaması 32.94 ± 4.77 , BMI ortalaması 22.18 ± 1.60 , AFC ortalaması 9.17 ± 3.08 ve deneme sayısı ortalaması $1.10 \pm .36$ olarak bulundu.

AMH, Bazal FSH, Bazal E2, PRL ve TSH ortalaması $1.32 \pm .87$, 8.56 ± 3.26 , 48.38 ± 17.21 , 19.77 ± 9.42 ve $2.03 \pm .92$ olarak bulundu. 83 hastanın AMH değerine ulaşılabildi.

Başlangıç dozu FSH ortalaması 283.73 ± 90.24 , stimülasyon süresi ortalaması 8.54 ± 1.57 , toplam FSH dozu ortalaması 2402.12 ± 868.92 , baskılanma başlangıç günü ortalaması 3.61 ± 2.43 , baskılanma süresi ortalaması 6.73 ± 2.40 olarak bulundu.

Toplam USG ziyareti sayısı, trigger günü, gelişen toplam folikül sayısı, trigger günü 14 mm üstü gelişen folikül sayısı, zirve E2, trigger günü endometrium kalınlığı ve opu günü ortalaması sırasıyla $2.76 \pm .76$, 9.40 ± 1.55 , 10.11 ± 3.51 , 5.79 ± 3.26 , 1373.43 ± 710.01 , 8.96 ± 2.21 ve 11.38 ± 1.53 olarak bulundu.

Toplanan toplam oosit, MII oosit, MI oosit, Gz oosit, Ez oosit, Dej oosit sayıları ortalaması sırasıyla 8.69 ± 5.01 , 6.01 ± 3.91 , $.91 \pm 1.36$, $.97 \pm 1.36$, $.50 \pm .86$, $.19 \pm .66$ olarak bulundu. Matürasyon oranı ortalaması $.70 \pm .20$ olarak bulundu.

Her iki grupta da şiddetli OHSS vakası veya erken LH dalgalanması izlenmedi.

Tablo 1. Bütün hastaların bazı medikal ve sosyodemografik verilerine ait ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerleri

Parametreler	N	Ort. ± SS.	Medyan (IQR)
Yaş (yıl)	106	32.94 ± 4.77	34.00 (30.00 - 37.00)
BMI (kg/cm ²)	106	22.18 ± 1.60	22.04 (21.21 - 23.25)
AFC	106	9.17 ± 3.08	9.00 (7.00 - 11.00)
Deneme sayısı	106	1.10 ± .36	1.00 (1.00 - 1.00)
AMH (µg/L)	83	1.32 ± .87	1.11 (.80 - 1.50)
Bazal FSH (IU/L)	106	8.56 ± 3.26	7.50 (6.40 - 9.75)
Bazal E2 (ng/L)	106	48.38 ± 17.21	46.32 (35.64 - 61.56)
PRL (µg/L)	106	19.77 ± 9.42	17.00 (13.90 - 24.00)
TSH (mIU/L)	106	2.03 ± .92	2.00 (1.37 - 2.76)
Başlangıç dozu FSH (IU)	106	283.73 ± 90.24	300.00 (225.00 - 300.00)
Stimülasyon süresi (gün)	106	8.54 ± 1.57	8.00 (7.00 - 10.00)
Toplam FSH dozu (IU)	106	2402.12 ± 868.92	2250.00 (1800.00-2943.75)
Baskılanma başlangıç günü	106	3.61 ± 2.43	5.00 (1.00 - 6.00)
Baskılanma süresi (gün)	106	6.73 ± 2.40	6.00 (5.00 - 9.00)
USG ziyareti sayısı	106	2.76 ± .76	3.00 (2.00 - 3.00)
Trigger günü	106	9.40 ± 1.55	9.00 (8.00 - 10.00)
Gelişen folikül sayısı	106	10.11 ± 3.51	10.00 (8.00 - 12.00)
14 mm üstü gelişen folikül sayısı	106	5.79 ± 3.26	5.00 (4.00 - 7.00)
Zirve E2 (ng/L)	106	1373.43 ± 710.01	1271.50 (842.75 - 1796.50)
Endometrium kalınlığı (mm)	106	8.96 ± 2.21	9.00 (7.15 - 10.00)
Opu günü	106	11.38 ± 1.53	11.00 (10.00 - 12.00)
Toplanan toplam oosit sayısı	106	8.69 ± 5.01	8.00 (5.00 - 11.00)
MII oosit sayısı	106	6.01 ± 3.91	5.00 (3.75 - 7.00)
MI oosit sayısı	106	.91 ± 1.36	1.00 (.00 - 1.00)
GV oosit sayısı	106	.97 ± 1.36	.50 (.00 - 1.25)
EZ oosit sayısı	106	.50 ± .86	.00 (.00 - 1.00)
DEJ oosit sayısı	106	.19 ± .66	.00 (.00 - .00)
Matürasyon oranı (M2/toplam oosit)	106	.70 ± .20	.69 (.57 - .88)

*BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi), AFC: Antral Folikül Count (Antral Folikül Sayısı), AMH: Anti Müllarian Hormon, FSH:Folikül Stimulan Hormon, E2: Estradiol, PRL: Prolaktin, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, USG: Ultrasonografi, M2: Metafaz 2, M1: Metafaz 1, Gv: Germinal Vezikül, EZ: Empty Zona, DEJ: Dejenere

PPOS ve GnRH-ant grup arasında yaş, BMI, AFC ve deneme sayısı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (Tablo 2)

Tablo 2. Gruplar arasında temel parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
Yaş (yıl)*				.577
PPOS	53	32.85 ± 5.55	35.00 (28.50 - 37.00)	
GnRH-ant	53	33.04 ± 3.90	33.00 (30.00 - 36.00)	
BMI(kg/cm²)**				.621
PPOS	53	22.10 ± 1.46	22.04 (21.27 – 23.15)	
GnRH-ant	53	22.25 ± 1.74	22.31 (20.94 - 23.67)	
AFC*				.198
PPOS	53	9.02 ± 3.51	8.00 (6.00 - 10.50)	
GnRH-ant	53	9.32 ± 2.60	9.00 (7.00 - 11.00)	
Deneme sayısı*				.281
PPOS	53	1.06 ± .23	1.00 (1.00 - 1.00)	
GnRH-ant	53	1.15 ± .46	1.00 (1.00 - 1.00)	

BMI: Body Mass Index
*Mann Whitney test; **Bağımsız Örneklerde t test

Gruplar arasında AMH, Bazal FSH, Bazal E2, PRL ve TSH değeri karşılaştırıldığında PPOS grubunun Bazal FSH ortalaması GnRH-ant grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=.008). Bazal FSH ortalaması PPOS grubunda 9.67 ± 3.99 , GnRH-ant grupta 7.51 ± 1.88 bulunmuştur. (Tablo 3)

Buna karşın PPOS ve GnRH-ant grup arasında AMH, Bazal E2, PRL ve TSH açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 3)

Tablo 3. Gruplar arasında bazal hormon parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
AMH (µg/L)*				.520
PPOS	40	1.34 ± .94	1.07 (.66 - 1.59)	
GnRH-ant	43	1.31 ± .80	1.20 (.88 - 1.40)	
Bazal FSH (IU/L) *				.008
PPOS	47	9.67 ± 3.99	8.50 (6.60 - 11.40)	
GnRH-ant	50	7.51 ± 1.88	7.20 (6.20 - 8.77)	
Bazal E2 (ng/L) **				.866
PPOS	45	48.69 ± 17.92	48.00 (35.48 - 62.32)	
GnRH-ant	49	48.09 ± 16.72	45.00 (34.95 - 58.66)	
PRL (µg/L)*				.682
PPOS	47	19.77 ± 8.67	18.40 (13.60 - 25.00)	
GnRH-ant	52	19.78 ± 10.14	16.30 (14.00 - 23.30)	
TSH (mIU/L)**				.671
PPOS	48	2.07 ± 1.08	1.69 (1.20 - 3.01)	
GnRH-ant	53	1.99 ± .77	2.10 (1.50 - 2.44)	

*Mann Whitney test; **Bağımsız Örneklerde t test

Çalışmaya kontrollü ovaryan hiperstimülasyon için 53 (%50) ‘PPOS’ ve 53 (%50) ‘GnRH-ant’ protokol uygulanan toplam 106 hasta dahil edildi. 72 (%67.9) hastada folikül stimülasyonu için kullanılan gonadotropin çeşidi ‘rFSH’, 9 (%8.5) hastada ‘rFSH/LH’ ve 25 (%23.6) hastada ‘rFSH+ rFSH/LH veya rFSH+hMG’ idi. 101 (%95.3) hastanın trigger çeşidi ‘hCG’ydi. 4 (%3.8) hastada trigger çeşidi dual trigger, 1 (%0.9) hastada ise agonist trigger idi. PPOS grubunda kullanılan progestin tipinin dağılımı incelendiğinde 31 (%58.5) hastada ‘Medroksiprogesteron asetat (MPA) 10 mg’ ,22 (%41.5) hastada ‘Didrogesteron 20 mg’ idi. 92 (%86.8) hastada siklus boyunca gonadotropin dozunda değişim yoktu. 57 (%53.8) hastada siklus ‘Oosit Freezing (OF)’ ile 49 (%46.2) hastada ‘Taze Embriyo Transferi (TET)’ ile sonuçlandı. PPOS grubunda 53 (%100) hastada siklus OF ile sonuçlandı. GnRH-ant grupta 49 (%92.5) hastaya TET, 4(%7,5) hastaya ise OF yapıldı. 56 (%52.8) hastanın gebelik durumu ‘Bilinmiyor’ du. GnRH-ant grupta OF yapılan 1 hastaya daha sonra

embriyo transferi yapıldı ve gebelik pozitif idi. Tedavi sonunda 31 (%29.2) hastanın gebelik sonucu 'Negatif', 19 (%17.9) hastanın gebelik sonucu 'Pozitif' idi. (Tablo 4)

Tablo 4. Hastaların tedavi özelliklerine ve tedavi sonuçlarına ait verilerin yüzde ve frekans değerleri

Parametreler	Frekans	Yüzde
Grup		
PPOS	53	50.0
GnRH-ant	53	50.0
Kullanılan Gonadotropin Çeşidi		
rFSH	72	67.9
rFSH/LH	9	8.5
rFSH+hMG ya da rFSH+rFSH/LH	25	23.6
Trigger Çeşidi		
hCG	101	95.3
Dual Trigger	4	3.8
Agonist Trigger	1	.9
Progesterin Tipi*		
Medroksiprogesteronasetat (MPA) 10 mg	31	58.5
Didrogesteron 20 mg	22	41.5
Doz Değişimi		
Yok	92	86.8
Var	14	13.2
OF / TET		
Oosit Freezing (OF)	57	53.8
Taze Embriyo Transferi (TET)	49	46.2
Gebelik		
Negatif	31	29.2
Pozitif	19	17.9
Bilinmiyor	56	52.8

*Progesterin tipi % değerleri sadece PPOS grubundaki hastalar için verilmiştir.

İki grupta gonadotropin çeşidi ve trigger çeşidinin dağılımına bakıldığında PPOS grubunda 25 (%47.2), GnRH-ant grupta 47 (%88.7) hastada rFSH ile stimülasyon yapıldığı; PPOS grubunda 49 (%92.5), GnRH-ant grubunda 52 (%98.1) hastada hCG trigger kullanıldığı görüldü.

Tablo 5'te gösterildiği gibi grup türü ile gonadotropin çeşidi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p < .001$). PPOS grubunda LH içeren gonadotropin preparatları ile (rFSH/LH, rFSH+hMG ya da rFSH+rFSH/LH) stimülasyon daha fazladır. (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplar arası gonadotropin çeşidi ve trigger çeşidinin karşılaştırılması

	Grup				p
	PPOS		GnRH-ant		
	n	%	n	%	
Gonadotropin Çeşidi					<.001
rFSH	25	47.2	47	88.7	
rFSH/LH	9	17.0	0	0.0	
rFSH+hMG ya da rFSH+rFSH/LH	19	35.8	6	11.3	
Trigger Çeşidi*					-
hCG	49	92.5	52	98.1	
Dual Trigger	3	5.7	1	1.9	
Agonist Trigger	1	1.9	0	0.0	

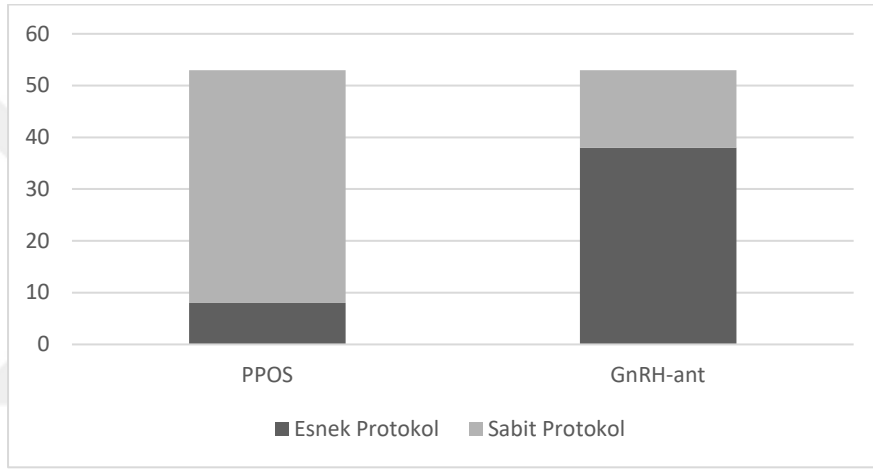
*Ki kare analizinin varsayımı karşılanmadığı için sadece sayı ve yüzde değerler verilmiş, p değeri verilmemiştir.

PPOS protokolünde gonadotropin stimülasyonu ile aynı gün progestin başlanması sabit protokol, önde giden folikül 14 mm olduğunda progestin başlanması esnek protokol; GnRH-ant grupta ise gonadotropin stimülasyonun 6. gününde GnRH antagonist başlanması sabit protokol, önde giden folikül 14 mm olduğunda GnRH antagonist başlanması esnek protokol olarak kabul edilmiştir.

Gruplar arasında sabit ya da esnek protokol dağılımına bakıldığında PPOS grubunda 45 (%84.9) hastada sabit protokol, 8 (%15.1) hastada esnek protokol uygulanmış; GnRH-ant grupta ise 38 (%71.7) hastada esnek protokol, 15 (%28.3) hastada sabit protokol uygulanmıştır. (Tablo 6) (Şekil 3)

Tablo 6. Gruplarda esnek ve sabit protokol dağılımı

Parametreler	Frekans	Yüzde
PPOS		
Sabit	45	84.9
Esnek	8	15.1
GnRH-ant		
Sabit	15	28.3
Esnek	38	71.7



Şekil 3: Gruplar arasında sabit ve esnek protokol dağılımı

Gruplar arasında esnek protokol uygulanan, PPOS grubundaki 8 hastanın ve GnRH-ant gruptaki 38 hastanın progestin veya GnRH-ant başlanma günleri karşılaştırıldığında, baskılanma başlangıç günleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>.05$). (Tablo 7)

İki grup arasında progestin veya GnRH-ant ile prematür ovulasyonun baskılanma süresinin karşılaştırılmasına bakıldığında PPOS grubunun baskılanma süresi GnRH-ant grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<.001$). (Tablo 8)

Tablo 7. Gruplar arası esnek protokol uygulanan hastalarda, baskılanma başlangıç günlerinin karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
Baskılanma başlangıç günleri*				.079
PPOS	8	5.75 ± .71	6.00 (5.00 – 6.00)	
GnRH-ant	38	5.32 ± 1.44	5.00 (5.00 – 6.00)	

*Mann Whitney test

Tablo 8. Gruplar arası baskılanma süresinin karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
Baskılanma süresi (gün)*				<.001
PPOS	53	8.49 ± 1.79	9.00 (8.00 - 10.00)	
Antagonist	53	4.96 ± 1.44	5.00 (4.00 - 6.00)	

*Mann Whitney test

Tablo 9’te ise gruplar arası başlangıç gonadotropin dozları, stimülasyon süresi ve toplam gonadotropin dozlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

PPOS grubunun başlangıç dozu FSH ortalaması Antagonist grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$).

PPOS grubunun kullanılan toplam FSH dozu ortalaması Antagonist grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = .012$).

Buna karşın, gruplar arasında stimülasyon süresi ve gonadotropin doz değişimi açısından anlamlı bir farklılık ya da ilişki bulunmamıştır ($p = .366$ ve $p = .251$). (Tablo 9)

Tablo 9. Gruplar arası başlangıç gonadotropin dozları, stimülasyon süresi ve toplam gonadotropin dozlarının karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
Başlangıç dozu FSH*				<.001
PPOS	53	319.81 ± 99.92	300.00 (225.00 - 450.00)	
GnRH-ant	53	247.64 ± 61.68	225.00 (225.00 - 300.00)	
Stimülasyon süresi (gün)*				.366
PPOS	53	8.34 ± 1.62	8.00 (7.00 - 10.00)	
GnRH-ant	53	8.74 ± 1.52	8.00 (8.00 - 10.00)	
Toplam FSH dozu*				.012
PPOS	53	2641.04 ± 980.68	2550.00 (1912.50 - 3150.00)	
GnRH-ant	53	2163.21 ± 668.19	2100.00 (1800.00 - 2437.50)	
			Grup	
			PPOS	GnRH-ant
			n	%
			n	%
Gonadotropin doz değişimi**				.251
Yok	48	90.6	44	83.0
Var	5	9.4	9	17.0

*Mann Whitney test; **Ki kare testi

Tablo 10’da siklus boyunca toplam USG ziyareti, trigger günü ve trigger günü serum E2 değeri ve USG parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

PPOS grubunun zirve E2 değeri GnRH-ant grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=.032). PPOS grubunda trigger günü ölçülen endometrium kalınlığı GnRH-ant grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<.001).

Buna karşın PPOS ve GnRH-ant grupları arasında siklus boyunca toplam USG ziyareti, trigger günü, OPU günü, trigger günü toplam folikül sayısı, trigger günü 14 mm üstü gelişen folikül sayısı parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>.05). (Tablo 10)

Tablo 10. Siklus boyunca toplam USG ziyareti, trigger günü, OPU günü, trigger günü serum E2 ve USG parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
USG ziyareti (gün)*				.306
PPOS	53	2.66 ± .65	3.00 (2.00 - 3.00)	
GnRH-ant	53	2.87 ± .86	3.00 (2.00 - 3.00)	
Trigger günü*				.431
PPOS	53	9.23 ± 1.49	9.00 (8.00 - 10.00)	
GnRH-ant	53	9.57 ± 1.60	9.00 (8.00 - 10.00)	
Opu günü*				.487
PPOS	53	11.23 ± 1.49	11.00 (10.00 - 12.00)	
GnRH-ant	53	11.53 ± 1.56	11.00 (10.00 - 12.00)	
Toplam folikül sayısı*				.543
PPOS	53	10.34 ± 4.34	9.00 (7.00 - 12.00)	
GnRH-ant	53	9.89 ± 2.45	10.00 (8.00 - 11.00)	
14 mm üstü folikül sayısı*				.264
PPOS	53	5.94 ± 4.10	5.00 (3.50 - 6.50)	
GnRH-ant	53	5.64 ± 2.13	5.00 (4.00 - 7.00)	
Zirve E2 (ng/L)**				.032
PPOS	53	1226.38 ± 786.52	1123.00 (647.50 - 1541.00)	
GnRH-ant	53	1520.49 ± 596.03	1485.00 (1018.00 - 1883.50)	
Endometrium kalınlığı (mm)*				<.001
PPOS	53	7.73 ± 1.82	7.80 (6.25 - 9.00)	
GnRH-ant	53	10.19 ± 1.86	10.00 (9.00 - 11.00)	

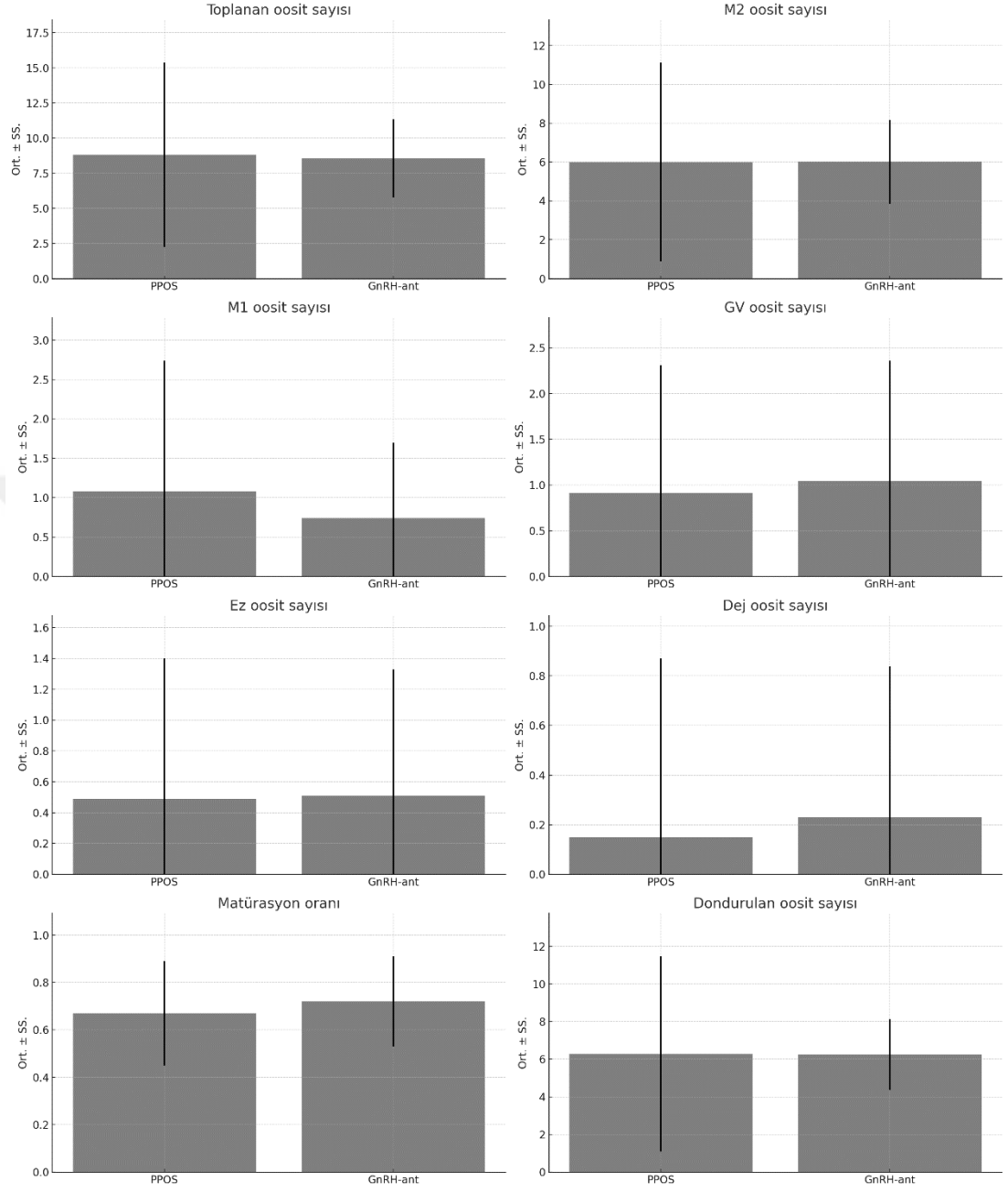
*Mann Whitney test; **Bağımsız Örneklerde t test

PPOS ve Antagonist grupları arasında toplanan toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı, MI oosit sayısı, EZ oosit sayısı, Dej oosit sayısı, matürasyon oranı ve dondurulan oosit sayısı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$). (Tablo 11) (Şekil 4)

Tablo 11. Gruplar arasında toplanan oosit sayısının, matürasyon özelliklerine göre oosit sayısının ve matürasyon oranının karşılaştırılması

Parametreler	n	Ort. ± SS.	Medyan (IQR.)	p
Toplanan oosit sayısı*				.155
PPOS	53	8.81 ± 6.55	7.00 (4.50 - 12.00)	
GnRH-ant	53	8.57 ± 2.78	8.00 (6.00 - 11.00)	
MII oosit sayısı*				.056
PPOS	53	6.00 ± 5.11	4.00 (3.00 - 7.50)	
GnRH-ant	53	6.02 ± 2.16	6.00 (4.50 - 7.00)	
MI oosit sayısı*				.314
PPOS	53	1.08 ± 1.66	1.00 (.00 - 1.00)	
GnRH-ant	53	.74 ± .96	.00 (.00 - 1.00)	
Gv oosit sayısı*				.388
PPOS	53	.91 ± 1.40	.00 (.00 - 1.00)	
GnRH-ant	53	1.04 ± 1.32	1.00 (.00 - 2.00)	
Ez oosit sayısı*				.714
PPOS	53	.49 ± .91	.00 (.00 - 1.00)	
GnRH-ant	53	.51 ± .82	.00 (.00 - 1.00)	
Dej oosit sayısı*				.319
PPOS	53	.15 ± .72	.00 (.00 - .00)	
GnRH-ant	53	.23 ± .61	.00 (.00 - .00)	
Matürasyon oranı*				.265
PPOS	53	.67 ± .22	.67 (.50 - .87)	
GnRH-ant	53	.72 ± .19	.70 (.60 - .89)	
Dondurulan oosit sayısı*				.459
PPOS	53	6.28 ± 5.19	5.00 (3.00 - 8.00)	
GnRH-ant	4	6.25 ± 1.89	5.50 (5.00 - 8.25)	

*Mann Whitney test



Şekil 4: Gruplar arasında toplanan oosit sayısının, matürasyon özelliklerine göre oosit sayısının ve matürasyon oranının grafığı

5.TARTIŞMA

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda (KOH) amaç yumurtalıkların çok sayıda yumurta üretmesini sağlamak için uyarılmasıdır. Bu sayede yardımcı üreme teknolojisi (ART) prosedürleri sırasında transfer için daha fazla sayıda embriyo elde edilebilir ve sonuç olarak başarı şansı artar (69). Çoklu foliküllerin büyümesini uyarmak için gonadotropin kullanmak esastır ancak luteinize edici hormon (LH) artışını ve erken yumurtlamayı önlemek önemlidir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonistleri bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır (6,54,70). Vitrifikasyon teknolojisindeki son gelişmeler, embriyoların kriyoprezervasyon ve çözündürme sürecini iyileştirerek daha güvenilir sonuçlar sağlamıştır. Bu, progesteron maruziyetinin endometriyumun alıcılığı üzerindeki olumsuz etkisine dair endişeleri ortadan kaldırmıştır ve progestinler artık erken LH dalgalanmalarını önlemek amacıyla GnRH antagonistlerine alternatif olarak kullanılabilir (5,11). Daha önceki araştırmalar, progestinlerin KOH sırasında LH dalgalanmalarını engellemede GnRH antagonistleri kadar başarılı olduğunu göstermiştir. Çalışmaların çoğu, yumurtalık stimülasyonunun sonuçlarının, örneğin alınan oosit sayısının PPOS protokolü ve GnRH antagonist protokolü uygulanan hastalar arasında farklı olmadığını göstermiştir (9,71–77). Ata ve ark., PPOS ve GnRH antagonistlerini karşılaştıran 10 çalışmanın dahil edildiği meta-analiz ve sistematik derleme sonucunda, benzer stimülasyon süresi, toplam gonadotropin kullanımı, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı olduğunu göstermiştir (78).

Farklı over rezervine sahip popülasyonlarda çalışmalar yapılmıştır. Khurana ve ark., menstruasyonun 2. günü over stimülasyonu ile birlikte 10 mg medroksiprogesteronasetat (MPA, Tarlusal) başlayarak uyguladıkları PPOS protokolünü, esnek GnRH-antagonist protokolü ile karşılaştırdıkları, 130 normal over rezervli kadında (18-35 yaş, AFC>10) toplam oosit ve olgun oosit sayısını iki grupta benzer olarak bildirmişlerdir ($15,00 \pm 6,47$ 'ye karşı $13,11 \pm 4,66$, $P = 0,107$ ve $10,41 \pm 4,04$ 'e karşı $10,25 \pm 3,23$, $P = 0,964$) (72). Chen ve ark., menstruasyonun 3. gününde başlayıp günlük 10 mg MPA ile uyguladıkları PPOS protokolünü, esnek GnRH antagonist protokolü ile karşılaştırdıkları, Bologna kriterlerine göre kötü over

yanıtlı 340 kadını dahil ettikleri çalışmaları sonucunda; iki grup arasında toplanan oosit bakımından anlamlı fark bulmamışlardır (3.7 ± 2.6 'a 3.4 ± 2.4 , $p > 0.05$) (73).

Bizim çalışma popülasyonumuz 21-40 yaş arasında ve AFC >5 olan hastalardan oluşmaktaydı ve benzer şekilde PPOS ve GnRH antagonist protokol uygulanan hastalar arasında toplanan oosit sayısı, toplanan metafaz 2 (MII) oosit sayısı ve matürasyon oranı (M2/Toplam Oosit) açısından anlamlı fark saptanmadı (toplanan oosit sayısı ortalama 8.81 ± 6.55 'e karşı 8.57 ± 2.78 , MII oosit sayısı ortalama 6.00 ± 5.11 'e karşı 6.02 ± 2.16 , $p > 0.05$). Sonuç olarak KOH sırasında erken LH pikini engellemek için progestinlerin kullanıldığı PPOS protokolü, GnRH antagonist protokolü ile benzer siklus sonuçları göstermektedir. Bu bulgu mevcut çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamıza yaşları, VKİ'leri, AFC'leri ve deneme sayıları benzer 53 PPOS protokolü uygulanan ve 53 GnRH antagonist protokolü uygulanan infertil hasta dahil edilmiştir. Bazal hormon parametrelerinde AMH, E2, TSH ve PRL açısından anlamlı fark saptanmamıştır. PPOS grubunun bazal FSH ortalaması GnRH antagonist grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (PPOS grubunda 9.67 ± 3.99 , GnRH-ant grupta 7.51 ± 1.88 , $p = .008$). Bu, GnRH antagonist grubundaki hastaların daha iyi over rezervine sahip olduğunu ve stimülasyona daha iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir. Scott ve ark. yaptıkları çalışma ile 15 mIU/mL ' den yüksek bazal FSH düzeyi olan kadınların yumurtalık stimülasyonuna zayıf yanıt verdiğini ve bunun daha düşük gebelik oranlarına yol açtığını göstermiştir. Ancak bazal FSH düzeyleri $<5 \text{ mIU/mL}$, $5-9,9 \text{ mIU/mL}$ ve $10-14,9 \text{ mIU/mL}$ ' olan hastalarda istatistiksel olarak benzer gebelik oranları bulmuşlardır (79). Abdalla ve ark. ise, yaptıkları çalışmada bazal FSH seviyesi $>10 \text{ mIU/mL}$ olduğunda siklus sonuçlarında önemli değişiklikler gözlemlediğini bildirmişlerdir. Esposito ve ark., orta derecede yükselmiş bazal FSH ($10-11,4 \text{ mIU/ml}$) seviyelerinin IVF de kötü prognozla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular ışığında, iki grup arasındaki bazal FSH seviyeleri arasındaki farklılığın, çalışmamızda siklus özelliklerini etkileyebileceğini ancak siklus sonuçlarını yani toplanan oosit sayısını etkilemediğini düşünmekteyiz.

İki grupta kullanılan gonadotropin çeşidi standardize edilememiştir. PPOS protokolü uygulanan grupta LH içeren gonadotropin preparatları daha çok kullanılmıştır ancak gonadotropin seçiminin yardımcı üreme tedavilerinin sonucunu

etkilediğine dair bir kanıt yoktur. İki hücre iki gonadotropin teorisine göre, folikülogenez için FSH ve LH gereklidir. FSH, hem aromataz enzim aktivitesini uyararak hem de foliküler dönemin oralarında granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini eksprese ederek foliküler gelişimde baş rol oynar (80). Folikülogenezin geç dönemlerinde, LH' in hem teka hem de granüloza hücreleri üzerinde etkilerini gösterdiği kabul edilmektedir (81). Özellikle düşük over rezervine sahip hastalarda, KOH protokollerinin endojen LH aktivitesinin aşırı baskılanmasına yol açtığı ve foliküler olgunlaşma için gerekli LH seviyesinin eşik değerin altına düştüğü düşünülmektedir. Bu hastaların eksojen LH kullanımından fayda görebileceği varsayılmaktadır (82). Bizim çalışmamızda, PPOS grubunda bazal FSH seviyelerindeki yükseklik, bu döngülerin zayıf yanıt öngörüsüne ve daha çok LH içeren gonadotropin tercihinine sebep olmuştur.

Budak ve ark., KOH için rFSH veya rFSH + rLH kullanımının tüm yaş grupları için, total gonadotropin miktarı ve stimülasyon süresi dışında, oosit sayısı ve toplam MII oosit sayısı üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna varmışlardır (83). Bizim çalışmamızda PPOS grubunda kullanılan total gonadotropin dozu GnRH antagonist grubuna göre daha yüksek bulundu, ancak stimülasyon süreleri benzerdi. Vuong ve ark. ise, 240 GnRH antagonist protokol uygulanan hastada rFSH ve rFSH + rLH kullanımını karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada genel popülasyonda iki tedavi arasında alınan oosit sayısında bir fark olmadığını, ancak rFSH / rLH'nin kullanıldığı zayıf yanıt veren döngülerde daha yüksek sayıda oosit elde edildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda PPOS grubundaki hastalara uygulanan progestinlerin tipi ve dozu farklılık göstermektedir. Çalışmamızda PPOS protokolü için günlük 10 mg MPA veya 20 mg didrogesteron uygulanmıştır. Yu ve ark., normal over rezervine sahip hastalarda, PPOS döngülerinde didrogesteron 20 mg/gün ile MPA 10 mg/gün' ü karşılaştırdıkları prospektif randomize bir çalışmada, benzer oosit toplama ve gebelik sonucu oranları göstermiştir (7). Kullanılan progestin tipinin ve dozunun siklus sonuçlarını etkilemediği gösterilmiştir (7,84).

Çalışmamızda iki gruptaki esnek ve sabit protokol dağılımı farklılık göstermektedir. Literatürdeki çalışmalar iki protokol için de esnek ve sabit protokol kullanımının benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. Durdağ ve ark., prematüre

luteinizasyonu önlemek için gonodotropin stimülasyonu ile aynı gün başladıkları 20 mg didrogesteron ile uyguladıkları sabit PPOS protokolünü, önde gelen folikül 12 mm'ye ulaştığında veya serum estradiol (E2) seviyesi > 200 pg/mL olduğunda başladıkları 20 mg didrogesteron ile uyguladıkları esnek PPOS protokolü ile karşılaştırdıkları retrospektif bir çalışma yayınladılar. Bu çalışma sonucunda sabit ve esnek PPOS protokolü erken luteinizasyonu önlenemede benzer etkinlikte bulunmuş ve iki yöntemde de benzer siklus özellikleri izlenmiştir. Her iki grupta da stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu gibi döngü özellikleri ve alınan oosit sayısı, metafaz II oosit sayısı benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (85). Escudero ve ark. ise, 109 hastanın dahil edildiği prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, stimülasyonun 6. gününde başladıkları sabit GnRH antagonist protokolü ile önde gelen folikül ortalama 14 mm çapa ulaştığında başladıkları esnek GnRH antagonist protokolünü karşılaştırmışlardır. İki uygulama arasında stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, trigger günü ≥ 15 mm folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve oosit matürasyon oranı açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (86). PPOS ve GnRH antagonist gruplarda sabit veya esnek protokol seçimi hastanemiz Tüp Bebek Kliniği konseyi tarafından klinik tecrübelerine göre hasta bazlı olarak belirlenmiştir ve çalışmamızın sonucunu etkilemediği düşünülmektedir.

İki grup arasında progestin veya GnRH-ant ile prematür ovulasyonun baskılanma süresinin karşılaştırılmasına bakıldığında PPOS grubunun baskılanma süresi GnRH-ant grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi PPOS grubunda stimülasyon ile aynı gün progestin başlanan sabit protokol daha çok uygulanmıştır (sabit PPOS protokolü %84.9). GnRH-ant grupta ise önde giden folikül 14 mm olduğunda GnRH antagonist başlanan esnek protokol daha çok uygulanmıştır (esnek GnRH protokolü %71.7). Toplam stimülasyon sürelerinin benzer olduğu göz önüne alınırsa PPOS grubundaki 8 esnek protokol ve GnRH-ant grubundaki 38 esnek protokol uygulanan hastanın, önde giden folikülün 14 mm görüldüğü gün olan baskılanma başlangıç günleri ve sonuçta baskılanma süreleri benzerdir.

Khurana ve ark., yaş, BMI, AFC ve bazal endokrin parametreleri bakımından benzer 130 hastada yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, PPOS ve GnRH antagonist gruplar arasında stimülasyon süresi, USG ziyareti gün sayısı, folikül

sayısı, trigger günü >16 mm üstü gelişen folikül sayısı, toplam oosit ve olgun oosit sayısı bakımından fark saptamazken, başlangıç gonadotropin dozu ve ihtiyaç duyulan toplam gonadotropin dozu bakımından da fark olmadığını buldular (72). Bizim çalışmamızda PPOS grubunun başlangıç FSH dozu ortalaması ve toplam FSH dozu ortalaması GnRH antagonist grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$). Buna karşın, gruplar arasında stimülasyon süresi, USG ziyareti gün sayısı, trigger günü >14 mm üstü gelişen folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Başlangıç FSH dozları hasta yaşı, başlangıç FSH seviyesi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve antral folikül sayısına (AFC) göre ayarlanmıştır. Bu nedenle, bu farklılığın PPOS grubundaki hastaların bazal FSH seviyelerinin GnRH antagonist grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Daha yüksek FSH seviyeleri azalmış over yanıtı ve foliküler olgunluğa ulaşmak için daha fazla gonadotropin gereksinimi ile ilişkili bulunmuştur (79,87). Yine, PPOS grubunda, LH içeren preparatların (rFSH/LH veya hMG) rFSH 'a eklenmesi, başlangıç gonadotropin dozu ve toplam gonadotropin dozundaki yüksekliğin sebebidir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer sonuç, PPOS grubunda tetik günü zirve E2 seviyesinin (1226.38 ± 786.52 ng/L'ye karşı 1520.49 ± 596.03 ng/L, $p = .032$) ve endometrium kalınlığının (7.73 ± 1.82 mm'ye karşı 10.19 ± 1.86 mm, $p < 0.001$) GnRH antagonist grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olmasıdır. Bu farklılık, PPOS grubundaki hastalarda bazal FSH seviyelerindeki yükseklik ve buna bağlı olarak daha düşük yumurtalık yanıtı ile ilişkili olabilir. Ancak, tetik gününde oluşan folikül sayısı, 14 mm üstü gelişen folikül sayısı, OPU günü toplanan oosit sayısı ve MII oosit sayısının benzer bulunması, iki grupta da benzer yumurtalık yanıtının göstergesidir. Bu, PPOS protokolü uygulanan grupta bazal FSH seviyelerinin yüksek olmasına rağmen, kullanılan protokolün uygun dozlarda gonadotropin ile başarılı bir şekilde yönetildiğini gösterir.

Progesterinler, endojen LH dalgalanmalarını başarılı bir şekilde baskılar ve folikül gelişimini stabilize eder. Bu stabilizasyon, estradiol (E2) üretiminin daha kontrollü olmasına ve genellikle daha düşük seviyelerde kalmasına neden olabilir. PPOS protokolünün E2 seviyelerini kontrol altında tutarak over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azalttığı düşünülmektedir. OHSS için risk altındaki PKOS'

lu hastalarda yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir. Xiao ve ark., 157 IVF tedavisi gören PKOS hastasında yaptıkları bir çalışmada, PPOS protokolünün GnRH antagonist protokole göre hCG gününde daha düşük ortalama E2 düzeyleri (3648 ± 1838 pg/mL'ye karşı 4850 ± 2538 pg/mL, $P < 0.001$) ve daha az hafif-orta derecede OHSS (0'a karşı %6.67, $P < 0.05$) ile ilişkili olduğunu bildirdiler.

GnRH antagonist protokolü daha fazla oosit üretmesine rağmen, döllenme oranları ve kaliteli embriyo sayısı PPOS protokolündekine benzer bulunmuştur (74). Khurana ve ark.'ın normal over rezervine sahip hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada PPOS grubunda, trigger günü zirve E2 seviyesinin GnRH antagonist grubuna kıyasla daha düşük olduğu, bununla beraber benzer oosit ve MII oosit elde edildiği belirlenmiştir. Ayrıca, PPOS grubunda, GnRH antagonist grubuna göre hafif/orta OHSS oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (72).

Endometrial kalınlıktaki artış, KOH protokollerinde yükselen serum E2 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur. (88,89). Yapılan çalışmalarda endometrium kalınlığı 7 mm'nin altında ve 14 mm'in üstünde olan olgularda implantasyon ve gebelik oranlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (61,62). Ancak IVF sikluslarının başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri endometriyal reseptivitedir. Endometriyal kalınlığın, endometrial reseptiviteyi doğru bir şekilde yansıttığı kabul edilse de, endometriyal kalınlık ile IVF başarısı arasındaki ilişki kesin değildir. Kovacs ve ark. yaptıkları çalışma ile artan endometrial kalınlığın daha yüksek gebelik oranlarıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (61). Aksine, bir başka çalışmada ise >7 mm üzerindeki herhangi bir endometrial kalınlığın tedavi sonucu üzerine doğrudan bir etkisi olmadığı ve ekojenik paternin daha önemli bir rol oynadığı savunulmuştur (63).

Bütün KOH protokollerinin endometrial reseptiviteyi bir dereceye kadar azaltabileceği gösterilmiştir (89). Endometrial reseptivitenin azalmasının en olası nedeni, tüm over stimülasyon protokollerinde görülen progesteronun erken artışı ve implantasyon penceresinin daha erken görülmesidir (90,91). PPOS protokolü uygulanan hatalarda endometriyumun progesterona erken maruz kalması endometrial reseptiviteyi bozar ve embriyo ile endometriyum arasında asenkronizasyona neden olur. Bu nedenle KOH için progestin kullanımı taze embriyo transferini imkânsız hale getirir. Oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu gerekliliği PPOS protokollerinin

dezavantajı olarak görülse de vitrifikasyon tekniklerinin ilerlemesiyle, KOH sonrası taze embriyo transfer gerekliliği ortadan kalkmıştır (10).

Yapılan çalışmaların çoğu PPOS ve GnRH antagonist protokolün canlı doğum oranları açısından benzer olduğunu buldu (9,10,90,91). Beguería ve ark . tarafından yapılan çalışmada PPOS protokolünde, GnRH antagonist protokole göre daha düşük klinik gebelik oranları bildirilmiş, ancak gruplar arasında canlı doğum oranları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (76). Çalışmamızda toplanan oositler matürasyon özelliklerine göre gruplara ayrılmış ve iki protokol arasında toplanan oositlerin matürasyon özellikleri açısından farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma ile, PPOS ve GnRH protokolün stimülasyon süresi, trigger günü, OPU günü, USG ziyareti gün sayısı, trigger günü oluşan folikül sayısı, 14 mm üstü gelişen folikül sayısı, toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı ve oosit matürasyon oranı sonuçları açısından farklı olmadığı, progestinlerin oosit matürasyonu üzerine olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Progestin kullanımının, trigger günü daha düşük E2 seviyesi ve endometrium kalınlığı ile ilişkili olduğu ve OHSS riski taşıyan hastalarda kullanılabileceği görüldü. İki grup arasında FSH başlangıç dozu, kullanılan toplam gonadotropin miktarı ve kullanılan gonadotropin çeşidi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Bu farklılık PPOS grubunda bazal FSH seviyesinin, GnRH antagonist gruba göre yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar Bologna kriterlerine göre seçilmiştir. Bazal hormon parametreleri hasta seçiminde göz önüne alınmamıştır. İki grup arasında bazal FSH seviyelerindeki farklılık kafa karıştırıcı olmuştur. PPOS protokolü hastanemiz tüp bebek kliniğinde son yıllarda etkin olarak uygulanmaya başlanmış ve bu protokol oosit freezing adayı hastalara uygulanmıştır. PPOS protokolü uygulanan gruba dahil edilen 53 hastada KOH siklusu oosit freezing ile sonuçlanmıştır. Bu hastalara henüz oosit çözündürme, ICSI ve embriyo transferi yapılmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızda gebelik sonuçları karşılaştırması yapılamamıştır. Gelecekte yapılacak bir çalışmada, bu hastaların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması, daha kesin kanıtlar sunabilir.

6. SONUÇLAR

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda amaç gebelik elde edilmesi için maksimum sayıda olgun oosit elde edilmesidir. GnRH antagonistleri her ne kadar tatmin edici sonuçlar verse de günlük enjeksiyon şeklinde uygulanıyor olmaları ve yüksek maliyet nedeniyle hastalar için dezavantaj oluşturmaktadır. Oral yoldan kullanılan ve daha düşük maliyetli progestinler son yıllarda GnRH antagonistleri yerine kullanılmaya başlanmıştır. Litaratürde yer alan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da PPOS protokolü, toplanan olgun oosit sayısı bakımından GnRH antagonist protokol ile benzer sonuçlar vermiştir.

Progestinlere erken maruziyetin endometrium üzerine olumsuz etkileri nedeniyle PPOS protokolü uygulanan sikluslarda, taze embriyo transferinin imkansız olması ve vitrifikasyon zorunluluğu PPOS protokolünün dezavantajı gibi görünmektedir. Ancak vitrifikasyon tekniklerinin gelişmesi ve taze transfer ile benzer başarı oranlarına sahip olması ile PPOS protokolü taze embriyo transferinin gerekli olmadığı sikluslarda; oosit dondurma, preimplantasyon genetik tanı uygulanacak, OHSS riski taşıyan ve tüm embriyoların dondurulması planlanan sikluslarda GnRH antagonist protokole iyi bir alternatif olarak gözükmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 06 Mart 2010;8:21.
2. World Health Organization WHO. Report of the Meeting on the Prevention of Infertility at the Primary Health Care Level. Geneva; 1983. Report No.: WHO/MCH/1984.4.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, vd. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 Eylül 2017;32(9):1786-801.
4. De Geyter C. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Şubat 2019;33(1):3-8.
5. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online*. Ağustos 2019;39(2):321-31.
6. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, vd. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 13 Nisan 2012;10:26.
7. Yu S, Long H, Chang HYN, Liu Y, Gao H, Zhu J, vd. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 Şubat 2018;33(2):229-37.
8. Turkgeldi E, Yildiz S, Cekic SG, Shakerian B, Keles I, Ata B. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve. *Hum Fertil Camb Engl*. Nisan 2022;25(2):306-12.
9. Yildiz S, Turkgeldi E, Angun B, Eraslan A, Urman B, Ata B. Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. Ekim 2019;112(4):677-83.
10. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, vd. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. Temmuz 2015;104(1):62-70.e3.
11. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update*. 01 Mart 2017;23(2):211-20.
12. Dünya Sağlık Örgütü. Kısırlık Yaygınlığı Tahminleri, 1990-2021 [İnternet]. 2023 [a.yer 05 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
13. Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Uygulama Komitesi. Kısırlığın Tanımı: Bir Komite Görüşü [İnternet]. 2023 [a.yer 18 Ekim 2023]. Erişim adresi: https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/denitions-of-infertility/?_t_tags=siteid%3a01216f06-3dc9-4ac9-96da-

555740dd020e%2clanguage%3aen&_t_hit.id=ASRM_Models_Pages_ContentPage/_1bd481cd-5547-4afe-a440-d6651a17391f_en&_t_hit.pos=1

14. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, vd. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J Clin Res Ed.* 14 Aralık 1985;291(6510):1693-7.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* Mart 2014;101(3):633-4.
16. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* Ağustos 2012;98(2):302-7.
17. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J Clin Res Ed.* 07 Ocak 1984;288(6410):7-9.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* Mart 2015;103(3):e9-17.
19. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod Oxf Engl.* Kasım 2006;21(11):2729-35.
20. Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril.* Haziran 1996;65(6):1238-40.
21. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* Aralık 1995;64(6):1136-40.
22. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, vd. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-85.
23. Fanchin R, Taieb J, Lozano DHM, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod Oxf Engl.* Nisan 2005;20(4):923-7.
24. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LFJMM, Te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril.* Şubat 2005;83(2):291-301.
25. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, vd. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl.* Temmuz 2011;26(7):1616-24.
26. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 24 Nisan 1976;1(7965):880-2.

27. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet Lond Engl.* 12 Ağustos 1978;2(8085):366.
28. Fauser BC. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reprod Biomed Online.* Şubat 2019;38(2):133-7.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* Şubat 2020;113(2):305-22.
30. Polat M, Bozdogan G, Yarali H. Best protocol for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies: fact or opinion? *Semin Reprod Med.* Temmuz 2014;32(4):262-71.
31. Ferraretti AP, Garcia JE, Acosta AA, Jones GS. Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization in normally menstruating women. *Fertil Steril.* Aralık 1983;40(6):742-7.
32. Jones GS, Garcia JE, Rosenwaks Z. The role of pituitary gonadotropins in follicular stimulation and oocyte maturation in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 1984;59(1):178-80.
33. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril.* Eylül 2005;84(3):555-69.
34. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Mayıs 1999;71(5):808-14.
35. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* Ağustos 1992;58(2):249-61.
36. Sher G, Salem R, Feinman M, Dodge S, Zouves C, Knutzen V. Eliminating the risk of life-endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol.* Haziran 1993;81(6):1009-11.
37. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod Oxf Engl.* Şubat 2002;17(2):310-3.
38. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 1990;71(4):918-22.
39. Gardner DK, Lane M. Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? *Hum Reprod Update.* 1997;3(4):367-82.
40. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, vd. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* Ağustos 2003;80(2):390-7.

41. Yakin K, Balaban B, Isiklar A, Urman B. Oocyte dysmorphism is not associated with aneuploidy in the developing embryo. *Fertil Steril*. Ekim 2007;88(4):811-6.
42. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril*. Nisan 2002;77(4):711-4.
43. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K. The role of gonadotropins in the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci*. Eylül 2010;1205:5-11.
44. Cavagna M, Paes de Almeida Ferreira Braga D, Biaggioni Lopes F, de Cássia Savio Figueira R, Iaconelli A, Borges E. The effect of GnRH analogues for pituitary suppression on ovarian response in repeated ovarian stimulation cycles. *Arch Med Sci AMS*. Haziran 2011;7(3):470-5.
45. Badr M, Pelletier G. 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*. 01 Nisan 1989;1(2):141-6.
46. Pai HD, Gangurde PB, Palshetkar NP, Pai RD. GnRH Agonists in Controlled Ovarian Stimulation. İçinde: Ghumman S, editör. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART* [Internet]. New Delhi: Springer India; 2015 [a.yer 15 Haziran 2024]. s. 93-100. Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/978-81-322-1686-5_9
47. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, vd. 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 Oxf Engl*. Kasım 2000;15(11):2333-40.
48. Check JH, Nowroozi K, Chase JS. Comparison of short versus long-term leuprolide acetate—human menopausal gonadotrophin hyperstimulation in in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod*. Ocak 1992;7(1):31-4.
49. Gürkan T, Gülerman C, Özyer Ş. Controlled Ovarian Stimulation in IVF Cycles. *Türk Üreme Tıbbı Ve Cerrahisi Derg*. 2017;1(1):42-53.
50. Ortmann O, Weiss J, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*. Ocak 2002;5:1-7.
51. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod Oxf Engl*. Kasım 1998;13(11):3023-31.
52. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, vd. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. Ocak 2001;75(1):38-45.
53. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod Oxf Engl*. Nisan 2002;17(4):874-85.

54. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 Nisan 2016;4(4):CD001750.
55. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online.* Ocak 2005;10(5):567-70.
56. Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* Şubat 2011;95(2):558-62.
57. Baid R, Pai H, Palshetkar NP, Pai R. Progesterin primed ovarian stimulation protocol: current status in assisted reproductive technology. *Fertil Sci Res.* 2022;9(1):16.
58. Fritz, M. A., & Speroff, L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
59. Yen, S. S. C., Jaffe, R. B., & Barbieri, R. L. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* Elsevier; 1999.
60. Zhu X, Ye H, Fu Y. Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertil Steril.* Şubat 2017;107(2):379-386.e4.
61. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod Oxf Engl.* Kasım 2003;18(11):2337-41.
62. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* Ocak 1999;71(1):147-9.
63. Yakin K, Akarsu C, Kahraman S. Cycle lumping or--sampling a witches' brew? *Fertil Steril.* Ocak 2000;73(1):175.
64. Clark L, Stanger J, Brinsmead M. Prolonged follicle stimulation decreases pregnancy rates after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* Haziran 1991;55(6):1192-4.
65. Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril.* Mayıs 2003;79(5):1051-9.
66. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, vd. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 Ekim 2014;2014(10):CD008046.
67. European Recombinant LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab.* Haziran 2001;86(6):2607-18.

68. Shen X, Long H, Guo W, Xie Y, Gao H, Zhang J, vd. The ovulation trigger-OPU time interval of different ovarian protocols in ART: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. Ağustos 2020;302(2):519-27.
69. Pirtea P, de Ziegler D, Poulain M, Ayoubi JM. New Twists in Ovarian Stimulation and Their Practical Implications. *Front Med*. 2019;6:197.
70. Toftager M, Bogstad J, Løssl K, Prætorius L, Zedeler A, Bryndorf T, vd. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen–thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod*. 26 Ocak 2017;humrep;dew358v1.
71. Du M, Zhang J, Li Z, Liu X, Li J, Liu W, vd. Comparison of the Cumulative Live Birth Rates of Progestin-Primed Ovarian Stimulation and Flexible GnRH Antagonist Protocols in Patients With Low Prognosis. *Front Endocrinol*. 2021;12:705264.
72. Khurana R, Rao V, Nayak C, Pranesh G, Rao K. Comparing progesterone primed ovarian stimulation (PPOS) to GnRH antagonist protocol in oocyte donation cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2022;15(3):278.
73. Chen Q, Chai W, Wang Y, Cai R, Zhang S, Lu X, vd. Progestin vs. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surges in Poor Responders Undergoing in vitro Fertilization Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol*. 2019;10:796.
74. Xiao ZN, Peng JL, Yang J, Xu WM. Flexible GnRH Antagonist Protocol versus Progestin-primed Ovarian Stimulation (PPOS) Protocol in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Clinical Outcomes and Ovarian Response. *Curr Med Sci*. Haziran 2019;39(3):431-6.
75. Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, Yamamoto T, Watanabe E, Moriwaka O, vd. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet*. Eylül 2018;298(3):663-71.
76. Beguería R, García D, Vassena R, Rodríguez A. Medroxyprogesterone acetate versus ganirelix in oocyte donation: a randomized controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 01 Mayıs 2019;34(5):872-80.
77. Martínez F, Rodríguez-Purata J, Clua E, Garcia S, Coroleu B, Polyzos N. Ovarian response in oocyte donation cycles under LH suppression with GnRH antagonist or desogestrel progestin: retrospective and comparative study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. Ekim 2019;35(10):884-9.
78. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 04 Ocak 2021;27(1):48-66.
79. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. Nisan 1989;51(4):651-4.

80. Burgués S, Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod Oxf Engl*. Aralık 2001;16(12):2525-32.
81. Schoot DC, Coelingh Bennink HJ, Mannaerts BM, Lamberts SW, Bouchard P, Fauser BC. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. Haziran 1992;74(6):1471-3.
82. De Placido G, Mollo A, Alviggi C, Strina I, Varricchio MT, Ranieri A, vd. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod Oxf Engl*. Eylül 2001;16(9):1875-9.
83. Budak Ö, Bostanci MS, Doğanay S, Akdemir N, CevriOğlu S. Kontrollü Overyan Stimülasyon Protokollerinde rLH Tedaviye Eklenmeli mi? *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 27 Ağustos 2021;18(2):199-203.
84. Dong J, Wang Y, Chai WR, Hong QQ, Wang NL, Sun LH, vd. The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Haziran 2017;124(7):1048-55.
85. Doğan Durdağ G, Çağlar Aytac P, Alkaş Yağmıç D, Yetkinel S, Çok T, Şimşek E. Comparison of fixed and flexible progestin-primed ovarian stimulation protocols to prevent premature luteinization in patients with diminished ovarian reserve. *Arch Gynecol Obstet*. Ağustos 2023;308(2):579-86.
86. Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril*. Mart 2004;81(3):562-6.
87. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod Oxf Engl*. Nisan 2004;19(4):893-8.
88. Zhang X, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. Şubat 2005;83(2):336-40.
89. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Implantation: Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. Nisan 1995;10(4):919-22.
90. Martinez F, Racca A, Rodríguez I, Polyzos NP. Ovarian stimulation for oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 22 Haziran 2021;27(4):673-96.
91. Giles J, Alama P, Gamiz P, Vidal C, Badia P, Pellicer A, vd. Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. Ağustos 2021;116(2):404-12.