



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ZAYIF OVER YANITINA SAHIP HASTALARIN BOLOGNA KRİTERLERİNE VE
POSEIDON ALT GRUPLARINA GÖRE TAZE EMBRİYO TRANSFERİ VEYA DONMUŞ
EMBRİYO TRANSFERİ YAPILANLARIN KÜMÜLATİF CANLI DOĞUM
ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Bilal Esat TEMİZ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ZAYIF OVER YANITINA SAHIP HASTALARIN BOLOGNA KRİTERLERİNE VE
POSEIDON ALT GRUPLARINA GÖRE TAZE EMBRİYO TRANSFERİ VEYA DONMUŞ
EMBRİYO TRANSFERİ YAPILANLARIN KÜMÜLATİF CANLI DOĞUM
ORANLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Bilal Esat TEMİZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Tez dönemim ve asistanlığımın başından sonuna kadar bilgi birikimi, deneyim ve anlayışıyla bana rehberlik eden, akademik ve kişisel gelişimime katkılarıyla ömür boyu saygı duyacağım Prof. Dr. Sezcan Mümüşoğlu'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile her koşulda yanımda olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nejat Özgöl olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez yazım sürecimde engin istatistik ve tüp bebek bilgisi ile zorlandığım bütün noktalarda zaman dilimi ne olursa olsun destek olan Dr. Öğretim Üyesi Onur İnce'ye;

Asistanlık sürecim boyunca omuz omuza vererek zorlukları birlikte aştığım, samimi arkadaşlığıyla ayrı bir yeri olan eş kıdemlim Bilal Emre Erzeneođlu'na;

Asistanlığım süresince servis, poliklinik, ameliyathane, doğumhane, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Varlıkları, sevgileri ve enerjileriyle hayatımda daima yanımda olan abim Aziz ve kardeşim Zişan Temiz'e;

Beni koşulsuz şartsız her zaman destekleyen, sevgilerini yürekten hissettiğim, oğulları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Tölay ve kalbimde yaşattığım canım babam İsmail Temiz'e;

Yol arkadaşım, anlayışı ve sevgisiyle beni her zaman destekleyen, ilham kaynağım, canımdan öte sevdiğim, sevgili eşim Şeyma Güney'e;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilal Esat TEMİZ

Ankara, 2024

ÖZET

TEMİZ, B.E., Zayıf Over Yanıtına Sahip Hastaların Bologna Kriterlerine ve POSEIDON Alt Gruplarına Göre Taze ve Donmuş Embriyo Transferlerinin Kümülatif Canlı Doğum Oranları Üzerine Etkilerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, 2024 Ankara. Bu tez çalışmasında zayıf over yanıtı hastaların, Bologna ve POSEİDON kriterlerine göre kümülatif canlı doğum oranları retrospektif olarak karşılaştırıldı. Ocak 2017- Ekim 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde ilk tüp bebek siklusuna başlayan hastalar tarandı, Standart ovaryan stimülasyon protokolü sonrasında IVF/Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) ile tedavi edilen, oosit elde edilip edilmediğine bakılmaksızın oosit toplama işlemi gerçekleştirilen, Taze embriyo transferi veya dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (FET) sonrasında, canlı doğum elde edilen veya tüm embriyoların transfer edilmesine rağmen canlı doğum elde edilemeyen hastalar çalışma kapsamına alındı. Oosit toplamada güçlük yaşanan (her iki overe ulaşamayan) sikluslar, partnerinde azospermi olanlar, fertilité prezervasyon siklusları, VKİ ≥ 35 kg/m² olan hastalar, 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük hastalar, WHO Grup 1 (Hipogonadotropik hipogonadal anovulatuvar) hastalar, Preimplantasyon genetik tanı (PGT-M ve PGT-SR) siklusları, Dual stimülasyon uygulanan hastalar, POY (Prematür Over Yetmezliği) tanısı almış hastalar çalışmadan dışlandı. Hacettepe Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nde ilk kez yumurta toplama siklusu olan 1250 hasta final analizlere dahil edildi. Bologna kriterleri, üç kriterden en az ikisinin olması, Maternal yaşın ≥ 40 olması veya over kistektomi cerrahisi geçirmek, Önceki konvansiyonel stimülasyon protokolü ile ≤ 3 oosit toplanması, Antral Folikül Sayısı (AFS) < 5 Follikül veya Anti-Müllerian Hormon (AMH) < 1.1 olarak kabul edildi. POSEIDON hastaları ise dört gruba ayrıldı; $AMH \geq 1.2/AFC \geq 5$ olan ve beklenmedik zayıf (< 4 oosit toplanan) veya suboptimal (4–9 oosit toplanan) yanıt veren 35 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınlar, ayrıca $AMH < 1.1/AFC < 5$ olan genç ve yaşlı olanlar. Non-POSEIDON hastaları ise $AMH \geq 1.2/AFC \geq 5$ olan ve > 9 oosit toplanan hastalar olarak sınıflandırıldı. Her hastanın hem Bologna kriterlerine hem de POSEIDON kriterlerine göre sınıflandırılması yapıldı, ve kategoriler arasındaki karşılaştırmada Genelleştirilmiş Tahmini Denklemler (GEE) analizi kullanıldı. Birincil sonuç ölçütü kümülatif canlı doğum oranı olarak belirlendi. Toplam 1250 hasta değerlendirilmiş olup, %79,6'sı (996 hasta) POSEIDON kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. POSEIDON alt grupları şu şekilde dağılmıştır: Grup 1a %5,28 (66 hasta), Grup 1b %23,4 (293 hasta), Grup 2a %3,6 (45 hasta), Grup 2b %10,1 (127 hasta), Grup 3 %14,64 (183 hasta) ve Grup 4 %22,48 (281 hasta).

POSEIDON hastalarının ortanca [çeyrekler arası aralık] yaş değerleri 34 [30-38], AMH değerleri 1,33 [0,65-2,69], toplanan oosit sayıları 4 [2-6] ve yapılan embriyo transfer sayıları 1 [1-2] olarak saptanmıştır. Non-POSEIDON hastalarında ise yaş 30 [27-33], AMH 4,63 [2,93-7,07], toplanan oosit sayısı 13 [11-15] ve yapılan embriyo transfer sayısı 2 [1-3] olarak kaydedilmiştir. Bologna kriterlerine uyan hastalarda yaş 40 [36-42], AMH 0,46 [0,20-0,76], toplanan oosit sayısı 2 [1-3] ve yapılan embriyo transfer sayısı 1 [0-1] iken; Non-Bologna hastalarında yaş 31 [28-36], AMH 2,30 [1,17-4,29], toplanan oosit sayısı 6 [3-9] ve yapılan embriyo transfer sayısı 1 [1-2] olarak belirlenmiştir. Kümülatif canlı doğum oranları Non-POSEIDON grubunda %49,8; POSEIDON Grup 1a'da %24,2; Grup 1b'de %34,1; Grup 2a'da %15,6; Grup 2b'de %27,6; Grup 3'te %20,8; Grup 4'te ise %10,7 olarak tespit edilmiştir. Kümelenmiş GEE analizinde, Non-POSEIDON grubu referans alınarak yapılan hesaplamada, canlı doğum şansı için ods oranları şöyle saptanmıştır: Grup 1a için OR 0,32 [0,18 - 0,60]; Grup 1b için OR 0,52 [0,37-0,74]; Grup 2a için OR 0,19 [0,08-0,43]; Grup 2b için OR 0,38 [0,24-0,61]; Grup 3 için OR 0,26 [0,17-0,41]; Grup 4 için OR 0,12 [0,08-0,19]. Bologna grubu için kümülatif canlı doğum oranları %8,7 (OR: 0,10, 0,06-0,16); Non-Bologna hastaları için kümülatif canlı doğum oranları %32,4 [OR: 0,48, 0,39-0,60] olarak bulunmuştur. Canlı doğum elde etme olasılığı Bologna grubuna kıyasla POSEIDON grubunda yaklaşık 3 kat daha fazladır. POSEIDON grubundaki hastalar, normal yanıt verenlere kıyasla yaklaşık iki kat daha az kümülatif canlı doğum oranına sahipken, Bologna grubundaki hastaların kümülatif canlı doğum oranı, Non-Bologna grubundakilere göre dört kat daha az olarak bulunmuştur. POSEIDON kriterleri, düşük prognozlu hastaları daha kapsamlı bir şekilde kategorize ederken, Bologna kriterleri ise daha kötü prognozlu, daha dar bir hasta grubunu temsil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Zayıf ovaryan yanıt, kümülatif canlı doğum oranı, POSEIDON sınıflaması, Bologna kriterleri

ABSTRACT

TEMİZ.B.E., Retrospective Comparison of the Effects of Fresh and Frozen Embryo Transfers on Cumulative Live Birth Rates in Patients with Poor Ovarian Response According to Bologna Criteria and POSEIDON Subgroups. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Ankara, 2024 This thesis study retrospectively compared the cumulative live birth rates of patients with poor ovarian response according to Bologna and POSEIDON criteria. Patients who initiated their first IVF cycle at Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital between January 2017 and October 2023 were eligible for this study. Those who underwent oocyte retrieval and received treatment through IVF/Intracytoplasmic Sperm Injection (IVF/ICSI) following a standard ovarian stimulation protocol were included. The study encompassed patients who underwent either a fresh embryo transfer or a frozen-thawed embryo transfer (FET), with outcomes measured as either live births or the absence of live births despite the transfer of all embryos. Cycles where oocyte retrieval was not feasible due to inaccessible ovaries, patients with azoospermic partners, those undergoing fertility preservation, individuals with a BMI ≥ 35 kg/m², patients younger than 18 or older than 45 years, those classified within WHO Group 1 (hypogonadotropic hypogonadal anovulatory), patients undergoing preimplantation genetic testing (PGT-M and PGT-SR) cycles, those receiving dual stimulation treatments, and patients diagnosed with premature ovarian insufficiency (POI) were excluded from the study. A total of 1250 patients experiencing their first aspiration cycle at the Hacettepe University IVF Center were included in the final analysis. The Bologna patients have at least two of the following three features; female-age ≥ 40 or prior ovarian surgery, AMH < 1.1 ng/ml or antral-follicle-count (AFC) $< 5-7$, and obtaining ≤ 3 oocytes in prior conventional stimulation. POSEIDON patients were categorized into four groups; younger (< 35) and older (≥ 35) women with AMH ≥ 1.2 / AFC ≥ 5 experiencing an unexpected poor (< 4 oocytes-retrieved) or suboptimal (4–9 oocytes-retrieved) response, along with respective younger and older counterparts with AMH < 1.1 / AFC < 5 . Non-POSEIDON patients were those with AMH ≥ 1.2 / AFC ≥ 5 and > 9 oocytes-retrieved. Each patient was classified according to both the Bologna and POSEIDON criteria, and Generalized Estimating Equations (GEE) analysis was used to compare the categories. The primary outcome measure was defined as the cumulative live birth rate. Out of 1250 patients, 79.6% (995 patients) were classified as POSEIDON, with sub-groups as follows: 5.28% (66 patients) Group 1a, 23.4% (293 patients) Group 1b, 3.6% (45 patients) Group 2a, 10.1% (126 patients) Group 2b, 14.64% (183 patients) Group 3, and 22.48% (281 patients) Group 4. The number of patients meeting

Bologna criteria was 17.4% (218 patients). For POSEIDON patients, median[IQR] values were: age 34 [30-38], AMH 1.33 [0.65-2.69], oocytes retrieved 4 [2-6], and embryo transfers 1 [1-2]. For non-POSEIDON patients: age 30 [27-33], AMH 4.63 [2.93-7.07], oocytes retrieved 13 [11-15], and embryo transfers 2 [1-3]. In Bologna patients: age 40 [36-42], AMH 0.46 [0.20-0.76], oocytes retrieved 2 [1-3], and embryo transfers 1 [0-1]. For non-Bologna patients: age 31 [28-36], AMH 2.30 [1.17-4.29], oocytes retrieved 6 [3-9], and embryo transfers 1 [1-2]. CDR for non-POSEIDON: 49.8%; Group 1a, 24.2%; Group 1b, 34.1%; Group 2a, 15.6%; Group 2b, 27.6%; Group 3, 20.8%; Group 4, 10.7%. In clustered-GEE analysis, using non-POSEIDON as reference, odds ratios (ORs) for live birth were: Group 1a OR 0.32 [0.18 - 0.60]; Group 1b OR 0.52 [0.37-0.74]; Group 2a OR 0.19 [0.08-0.43]; Group 2b OR 0.38 [0.24-0.61]; Group 3 OR 0.26 [0.17-0.41]; Group 4 OR 0.12 [0.08-0.19]. CDR for the Bologna group: 8.7% (OR: 0.10, 0.06-0.16); non-Bologna patients: 32.4% [OR: 0.48, 0.39-0.60]. The odds of achieving live-birth were ~3-fold higher in POSEIDON than in the Bologna group. Patients in the POSEIDON group have a cumulative live birth rate approximately two times lower than normal responders, while those in the Bologna group have a rate four times lower than patients in the Non-Bologna group. . Poseidon criteria cover a broader range of low-prognosis patients, while meeting Bologna criteria indicates a narrower, more specific group with poorer outcomes.

Keywords: Poor ovarian response, cumulative live birth rate, POSEIDON classification, Bologna criteria

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ovaryan Yanıtın Öngörülmesi ve Değerlendirilmesi	4
2.1.1. Maternal Yaş ve Fertilite.....	4
2.1.2. Over Rezerv Testleri ve Fertilite.....	5
2.2. ZAYIF OVARYAN YANITI: PATOFİZYOLOJİ, TANI VE DEĞERLENDİRME... 9	
2.2.1. Zayıf Over Yanıtının Patofizyolojisi.....	9
2.2.2. ZAYIF OVARYAN YANITIN TANI VE DEĞERLENDİRMESİ.....	10
2.2.2.1 Bologna Kriterleri	11
2.2.2.2 POSEIDON Kriterleri	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hasta Seçimi.....	16
3.2. Zayıf Over Yanıtının Tanımlanması	17
3.3. Over Rezerv Testlerinin Değerlendirilmesi	18
3.4. Over Stimülasyon Protokolleri ve Ovulasyon Tetikleme Stratejileri	18

3.5. Reprodüktif Sonuçlar ve Tanımlar	20
3.6. İstatiksel Analiz.....	20
3.7. Etik Kurul Onayı.....	21
4.BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	61
Ek 1. Etik Kurul Kararı	61

KISALTMALAR

TÜİK	:	Türkiye İstatistik Kurumu
IVF	:	In Vitro Fertilizasyon
KOH	:	Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon
OS	:	Ovaryan Stimülasyon
FSH	:	Folikül Stimüle Edici Hormon
HMG	:	Human Menopausal Gonadotropin
E2	:	Estradiol
ESHRE	:	European Society for Human Reproduction and Embryology
AMH	:	Anti-Müllerian Hormon
AFS	:	Antral Folikül Sayısı
POSEIDON	:	Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number
YÜT	:	Yardımcı Üreme Teknolojileri
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
CDC	:	Centers for Disease Control
FET	:	Frozen Embryo Transfer
PGT-M	:	Preimplantasyon Genetik Tanı (Monogenik)
PGT-SR	:	Preimplantasyon Genetik Tanı (Yapısal Kromozomal Düzenlenmeler)
LH	:	Luteinizing Hormon
PCB	:	Poliklorlu Bifeniller
ICMART	:	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies
ICSI	:	Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
OPU	:	Oosit Toplama Ünitesi
OHSS	:	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
GEE	:	Generalized Estimating Equations
ROC	:	Receiver-Operator Characteristic
FORT	:	Foliküler Çıktı Oranı
FOI	:	Folikül Oosit İndeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
NP	:	Non-POSEIDON
NB	:	Non-Bologna

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Transfer Edilen Embriyonun Türüne Ve Hastanın Yaşına Göre Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması.....	5
Şekil 2.2: Yaş ve Ovaryan Rezerv Testlerinin , Zayıf Ovaryen Yanıt ve Devam Eden Gebelik Tahminlerindeki Performans Analizi	7
Şekil 4.3: Bologna Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı	24
Şekil 4.4: Poseidon Ve Bologna Gruplarının Kümülatif Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması	37
Şekil 4.5: Poseidon Ve Bologna Sınıflamalarına Göre Transfer Edilen Embriyo Sayısının Ve Transfer Sayısının Kümülatif Canlı Doğum Oranları Üzerindeki Etkisi.....	38
Şekil 4.6: Poseidon Alt Gruplarında Bologna Kriteri Varlığının Kümülatif Canlı Doğum Oranları Üzerindeki Etkisi	40

TABLolar DİZİNİ

TABLO 4. 1: Çalışma Grubunun Demografik Ve Klinik Özellikleri.....	31
TABLO 4.2 : Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri.....	32
TABLO 4.3 : Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri (Devam Tablosu-1)	33
TABLO 4.4 : Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri (Devam Tablosu-2)	34
TABLO 4.5 : Çalışma Grubunun Gebelik Sonuçları	36
TABLO 4.6 : Poseidon Ve Bologna Gruplarına Göre Bir IVF/ICSI Aspirasyon Siklusunda Elde Edilen Kümülatif Doğum Oranlarına İlişkin Düzeltilmiş Odds Oranları	39

1. GİRİŞ

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, Türkiye Cumhuriyeti'nde 2001 yılında doğum yapan annelerin ortalama yaşı 26,7 iken, 2022 yılında ise ortalama 29,2'ye yükselmiş olup, yıllar içinde annelik yaşının arttığı gözlemlenmektedir. (1) Yaşın ilerlemesi ile birlikte, over rezervinin azalması, hipotalamik-hipofiz-over aksının bozulması, fibroidler, endometriozis ve embriyojenik anöploidi gibi fertilitiyi azaltan faktörlerle karşılaşılma riski artmaktadır. Bu nedenlerle, yaşla birlikte spontan gebelik şansı azalır ve yardımcı üreme teknolojilerine (YÜT), özellikle de in vitro fertilizasyon'a (IVF) başvuran çiftlerin sayısı tüm dünyada artış göstermektedir. (2, 3)

Tüp bebek tedavisinde embriyo gelişimi için gerekli olan maksimum sayıda oositin elde edilmesi amaçlanır. Tedavinin ilk aşaması olarak ovaryan stimülasyon (OS) için ekzojen gonadotropin hormonları ile foliküllerin buyumesi uyarılır ve ovaryan yanıtın maksimize edilmesi amaçlanır. (4) Ovaryan stimülasyona (OS) verilen yanıt, IVF sikluslarında tedavinin başarısı için önemlidir. Hastaların aynı doz ilaç kullanılsa bile OS'ye verilen yanıtları çeşitlilik gösterir. "Zayıf over yanıtı" olması durumunda, transfer edilecek veya dondurulacak embriyo sayısında ve kalitesinde azalma görülür. Bu durumda, tedavi iptali riski artar, canlı doğum oranı azalır. Zayıf over yanıtının tahmini prevalansı, literatürdeki çeşitli çalışmalarda %6 ile %35 arasında değişmektedir. (5) Bu geniş prevalans aralığı, zayıf over yanıtının tanımlanmasının oldukça heterojen olmasından kaynaklanmaktadır. (6)

"Zayıf over yanıtı" terimi, ilk olarak 1983 yılında Garcia ve arkadaşları tarafından, FSH/HMG ile over stimülasyonunu takiben follikül sayısında ve Estradiol (E2) seviyelerinde beklenenden az artış görülen bir hastadan daha az yumurta toplandığının ve daha az embriyo transferi yapıldığının gözlemlenmesiyle kullanıldı. (7) Bu tanımlamadan sonra, birçok çalışmada, zayıf over yanıtı için birçok farklı tanımlama yapılmıştır. 2011 yılında Polyzos ve arkadaşları tarafından yapılan sistemik derlemede, 47 randomize çalışmada 41 farklı zayıf over yanıtı tanımı yapıldığı tespit edilmiştir. Zayıf over yanıtı olan hastaların tanımlanmasında oldukça heterojen tanımlamaların kullanılması, bu hastaların uygun tedavi protokollerinin belirlenmesini zorlaştırmıştır. (8) Bu nedenle, zayıf over yanıtının evrensel olarak daha tutarlı bir şekilde tanımlanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

2011 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) çalışma grubu, zayıf over yanıtının tanımını standardize etmek amacıyla "Bologna Kriterleri"

olarak adlandırılan, sade ve net anlaşılabilen parametreler içeren bir kriter seti yayınladı. "Bologna Kriterleri"ne göre zayıf over yanıtının tanımlanmasında; üç ana kriterden en az ikisinin varlığı veya maksimal ovaryan stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf yanıtın (≤ 4 oosit toplanması) tespit edilmesi ile zayıf over yanıtı tanısı konulabilir. Bu üç kriter; (i) İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerinin bulunması, (ii) Önceden zayıf ovaryan yanıt öyküsünün bulunması, (iii) Anormal over rezerv testi (AMH $<0.5-1.1$, AFS $<5-7$) olarak tanımlanmıştır. (9) Bologna kriterleri, zayıf over yanıtının tanımlanmasındaki heterojenliği azaltma konusundaki temel hedefine kısmen de olsa ulaşmıştır. Sonraki yıllarda, örneğin Temmuz 2011 ile Mart 2017 tarihleri arasında clinicaltrials.gov' da kayıtlı olan 51 zayıf over yanıtı çalışmasının yaklaşık yarısı Bologna kriterlerini kullanmıştır. Bu çalışmalarda zayıf over yanıtı tanısı almış kadınlarda canlı doğum oranlarının % 10 veya daha az olduğu gözlemlenmiştir. (10-12) Bu durum, Bologna kriterlerinin YÜT ile tedavi sırasında kötü sonuçlar elde edilen bir popülasyonu temsil ettiğini düşündürmüştür. Bologna kriterleri; zayıf over yanıtı için risk faktörlerinin belirlemedeki yetersizliği, 40 yaş eşiği olarak belirlenen değerin yeterince bilimsel temele dayandırılmaması ve oosit kalitesi ile ilişkili faktörleri yeterince açıklayamaması gibi nedenlerle eleştirilmiştir. Bologna kriterleri ile zayıf over yanıtına sahip hastalar, çeşitli kombinasyonlarda 13 farklı alt gruba ayrılabilir. Ancak, bu alt grupların her birinin kendine özgü prognostik özellikleri bulunmaktadır. Bu durum, klinik yaklaşımların ve tedavi stratejilerinin etkin bir şekilde belirlenip geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. (13-15) Bu eleştirilere rağmen, 2014 yılında güncellenen raporda, Bologna kriterlerinde önemli bir değişiklik yapılmadı. (16)

2016 yılında, üreme endokrinolojisi ve infertilite uzmanlarından oluşan POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) grubu tarafından yeni bir sınıflandırma tanıtılmıştır. (17) Kadın yaşı, over rezerv testleri ve konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı parametreleri göz önüne alınarak yapılan bu yeni sınıflandırma ile düşük prognozlu hastaların dört alt gruba ayrılması önerilmektedir. (18) POSEIDON kriterlerinin temel amacı, düşük prognoza sahip hastaları tanımlayıp sınıflandırmak ve en az bir öploid embriyo transferi yapabilmek için gereken oosit sayısına ulaşabilmelerine yönelik bireyselleştirilmiş tedavi protokolleri sunmaktır. (17)

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) prognozun en önemli göstergesi, gebelik elde edilip edilememesi olarak kabul edilir. Bu bağlamda yapılan araştırmalar, Bologna kriterlerine uygun hastaların farklı alt grupları arasında benzer canlı doğum oranları olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle yaşa dayalı alt grup analizlerinde, genç hastalarda daha yüksek canlı

doğum oranları tespit edilmiştir. (12) Ayrıca, canlı doğum oranlarının artışı ile doğrudan ilişkilendirilen başka bir önemli faktör, toplanan oosit (yumurta) sayısıdır. (19) POSEIDON tanı kriterlerini ele alan çalışmalarda ise, kümülatif doğum oranlarının POSEIDON hastalarında POSEIDON olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu, POSEIDON grupları arasında ise, <35 yaş olan POSEIDON 1 ve POSEIDON 3'te kümülatif doğum oranlarının, yaşları ≥ 35 olan POSEIDON 2 ve 4'e göre daha fazla olduğu bulunmuştur. (20) POSEİDON sub-gruplarının canlı doğum oranlarını kıyaslayan bir başka çalışmada ise POSEİDON 1 ve 2 de canlı doğum oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek bulmuş ve iyi over rezervinin zayıf over yanıtı olan hastaların IVF başarısında en önemli belirteç olduğu varsayımında bulunmuştur. (21) Literatürde, POSEIDON ve Bologna kriterleri esas alınarak yapılan çeşitli çalışmalarda, alt grupların kümülatif doğum oranlarına ilişkin veriler paylaşılmıştır. Ancak, aynı kohortta Bologna ve POSEIDON kriterleri kullanılarak kümülatif doğum oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu uzmanlık tezi çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İnfertilite kliniğinde IVF tedavisi gören zayıf over yanıtı hastaların, Bologna ve POSEİDON kriterlerine göre kümülatif canlı doğum oranlarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

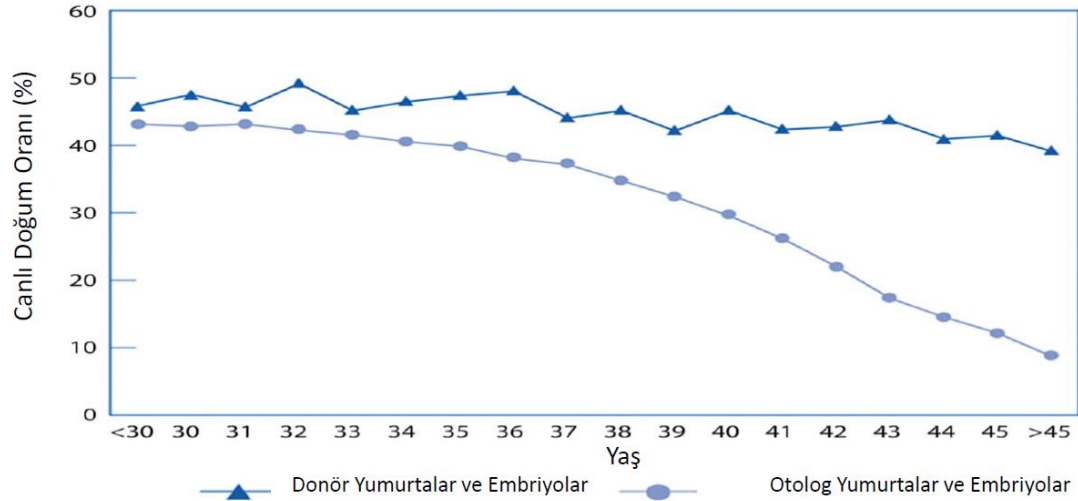
2.1. Ovaryan Yanıtın Öngörülmesi ve Değerlendirilmesi

Ovaryan yanıtın doğru şekilde öngörülmesi, başarısız IVF denemelerinin getirebileceği olumsuzlukların —maddi kayıplar ve çiftler üzerindeki negatif psikolojik etkiler gibi— azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Mevcut tıbbi ilerlemelere rağmen, endokrinolojik hiçbir bozukluğu olmayan, genç kadınlarda bile ovaryan stimülasyon yanıtı güvenilir bir şekilde öngörülememektedir. Bu sebeple, ovaryan yanıtı öngörmeye etkili olabilecek pek çok sayıda parametre önerilmiştir. Bunlar arasında yaş, infertilite nedeni, vücut kitle indeksi (VKİ), antral folikül sayısı (AFS), anti-mullerian hormon (AMH) ve bazal FSH&E2 düzeyi gibi parametreler yer almaktadır. (22)

2.1.1. Maternal yaş ve fertilité

Populasyon tabanlı çalışmalardan elde edilen veriler, kadınlarda doğurganlığın 20 ila 24 yaşları arasında en yüksek rakamlara ulaştığını, 30 yaşına kadar nispeten daha az düşüş gösterdiğini ancak 37 yaşından sonra devamlı olarak dramatik bir şekilde azaldığını göstermektedir. (23) Kadın yaşı IVF başarısında en önemli parametrelerden birisidir. IVF ile elde edilen gebelik oranları, doğal gebe kalma oranlarına benzer olarak yaş ilerledikçe azalır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, ovaryan stimülasyona verilen yanıt azalır, elde edilen oosit ve embriyo sayısı düşer. Ayrıca yaş ilerledikçe toplanan oositlerin kalitesi azalır ve embriyoların anöploidi oranları artar. (24, 25) Kadın yaşının artması sadece fertilitédeki azalmayla değil, aynı zamanda artan gebelik kayıplarıyla da ilişkili olduğu için, yaş ilerledikçe canlı doğum oranları azalmaktadır. (26, 27) Amerika Birleşik Devletleri'nde, Centers for Disease Control [CDC] tarafından 2019 yılında yayımlanan YÜT başarı oranları raporundan elde edilen verilere göre, otolog (kendine ait) oositlerle gerçekleştirilen embriyo transferlerinden başarılı bir doğum elde etme potansiyeli, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda hızla azalmaya başlamaktadır. (28) (ŞEKİL-2.1) Ortalama olarak 34 yaşından sonra, IVF tedavilerinde canlı doğum yapma şansı düzenli olarak azalmakta ve 40 yaşını geçen kadınlarda siklus başına %10'un altına düşmektedir. (29)

Takvim yaşı, stimülasyona over yanıtını belirlemede temel bir gösterge olmasına rağmen, reproduktif organların yaşlanması ve overlerin gonadotropinlere karşı duyarlılığı bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Biyolojik ve takvim yaşı her zaman uyumlu olmayabilir ve ovaryan yanıtı tahmin etmede biyolojik yaş daha önemlidir. (30)



ŞEKİL 2.1: Transfer Edilen Embriyonun Türüne ve Hastanın Yaşına Göre Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması. Amerika Birleşik Devletleri'nde, *Centers for Disease Control [CDC]* tarafından 2019 yılında yayımlanan YÜT başarı oranları raporundan elde edilen verilerin sunulduğu şekilde, otolog (kendine ait) oositlerle gerçekleştirilen embriyo transferlerinden başarılı bir doğum elde etme potansiyeli, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda hızla azalmaya başladığı açıkça görülürken, donör döngülerinde embriyo transferi başına canlı doğum oranınının, alıcı yaşından bağımsız olarak %40'ın üzerinde kaldığı görülmektedir. (31)

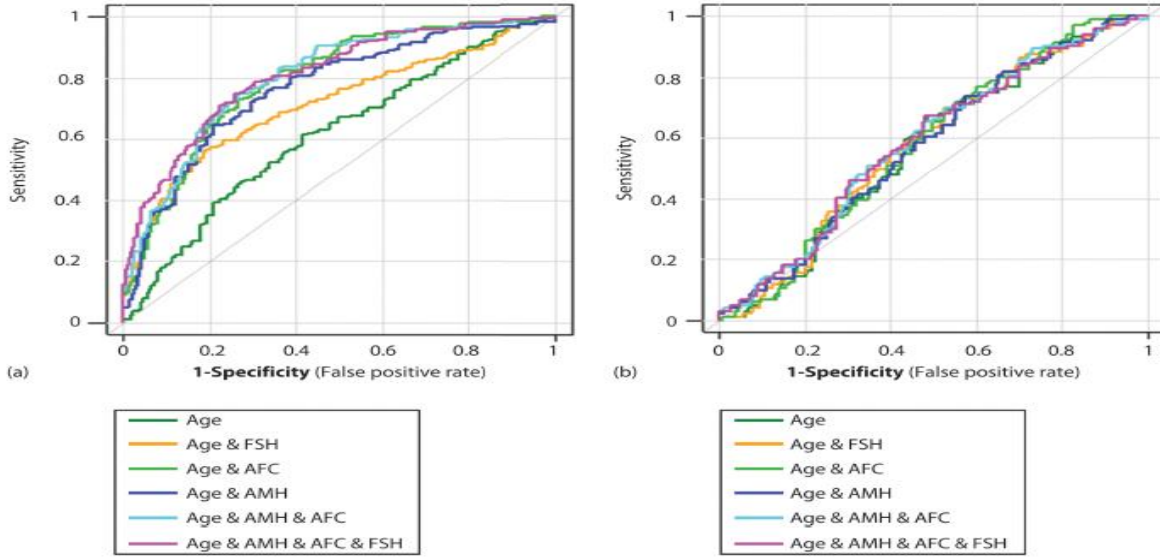
2.1.2. Over rezerv testleri ve fertilité

Over rezervi terimi, (i) kalan over foliküler havuzunun boyutu ve kalitesi ile (ii) yumurtalıkların ekzojen verilen gonadotropin stimülasyonuna yanıt verme yeteneği gibi, birbiriyle ilişkili kavramları ifade eder. Over rezerv testinin iki temel amacı bulunmaktadır: (1) Fertilité potansiyelini tahmin etmek ve (2) infertilité tedavisi gören kadınlarda over yanıtına ilişkin prognostik bilgi sağlamak.

Genel olarak, kadın yaşı, hem over rezerv miktarı, hem de kalitesi hakkında fikir verebilse de, biyolojik yaşlanma bir önceki bölümde bahsedildiği üzere bireysel farklılıklar gösterebilir. Bu yüzden yaş, over rezervini tam olarak öngörmekte yetersizdir. (32) Bu nedenle, 2013 yılında birçok çalışmadaki bireysel hasta veri analizleri bir araya getirilerek, altın standart

bir over rezerv testi belirlenmeye çalışıldı. IVF döngüsünde 5705 kadını içeren bu analizde, Anti Müllerian Hormon (AMH) ve Antral Follikül Sayısının (AFS), bazal FSH' ye kıyasla, zayıf over yanıtını tahmin etmede daha iyi olduğu tespit edilmiştir. (33) (ŞEKİL 2.2) Aynı şekilde 2021 yılında 89000 hastayı içeren metaanalizde bazal FSH, AMH, AFS ve kadın yaşı'nın ovaryan yanıtı öngörme başarıları karşılaştırıldıklarında, AMH ve AFS'nin ovaryan yanıtı tek başına en iyi öngören parametreler oldukları bulunmuştur. AMH ve AFS ' nin tek başına kullanılması yerine kadın yaşı ile kombine edilerek kullanılmasının prediktif değeri iyileştirdiği gösterilmiş ancak tek başına AMH bakılmasına kadın yaşının eklenmesinin prediktif değeri istatistiksel anlamlı ölçüde iyileştirilmediği saptanmıştır. Fakat, AFS' ye kadın yaşı eklenmesi ise ovaryan yanıt prediktif değerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmıştır. Zayıf ovaryan yanıtı tahmin etmede, yaş için 38, AFS için 5, AMH için ise 1,18ng/ml eşik değerleri önerilmiştir. (22)

Bazal FSH değeri 10 IU/L'den yüksek olduğunda, zayıf over yanıtını tahmin etmede özgünlüğü yüksektir (%80-100); ancak, duyarlılığı genellikle düşüktür (%10-30). Dolayısıyla, yüksek FSH seviyesi, zayıf over yanıtını öngörmek için kullanılan bir gösterge olabilir ancak, tek başına kesin bir tanı aracı olarak yeterli değildir. (34) Bazal serum östradiol seviyeleri, tek başına over rezerv testi olarak pek değerli değildir ancak bazal FSH seviyesinin yorumlanmasında ek bilgiler sağlayabilir. Bazal serum östradiol (E2) seviyelerindeki erken bir artış, ileri foliküler gelişimi ve erken bir baskın folikülün seçilmesini yansıtır. Bu erken E2 artışı, FSH konsantrasyonlarını baskılar. Dolayısıyla, bazal FSH seviyeleri normal olsa bile, yüksek bir serum östradiol seviyesi (>60-80 pg/mL), zayıf over yanıtı ihtimali olduğunu gösterebilir. (35, 36)



ŞEKİL 2.2: Yaş ve Ovaryan Rezerv Testlerinin , Zayıf Ovaryen Yanıt ve Devam Eden Gebelik Öngörülerindeki Performansının Receiver-Operator Characteristic (ROC) ile Analizi. (a) Grafiği, zayıf ovaryan yanıtı öngörme yeteneğini gösterirken, (b) grafiği devam eden gebeliği öngörme yeteneğini göstermektedir. Yaş, over rezerv testleri (AMH, AFS ve FSH) ile birleştirildiğinde, zayıf yanıt ve devam eden gebeliği öngörmeye iyi bir kapasiteye sahip oldukları görülüyor. Yaşın tek başına dahi güçlü bir prediktif olduğu, ancak diğer testlerle kombine edildiğinde öngörülebilirliğin daha da arttığı gözlemlenmiştir. (b) grafiğinde, eğrilerin birbirine yakın oluşu, yaş ve ovaryan rezerv testlerinin (AMH, AFS, FSH) kombine halde kullanımının, gebelik öngörüsünde herhangi bir testin veya yaşın tek başına kullanımına kıyasla önemli bir üstünlük sağlamadığını ifade ediyor. (33)

Over rezerv testleri gonadotropin stimülasyonuna verilecek ovaryen yanıtı zayıf, normal ve fazla yanıt olarak sınıflandırmada yardımcıdırlar ancak tek başına klinik gebeliği öngöremediği birçok çalışmada kanıtlanmıştır. (37, 38) Anti-Müllerian Hormon (AMH) ve Antral Folikül Sayısı (AFS) testlerinin, ovaryen yanıtı öngörme yeteneğinin kanıtlanmasıyla birlikte, tedavi sırasında gonadotropin dozlarının bireyselleştirilmiş şekilde ayarlanması uygulanmaya başlamıştır. Bu bağlamda OPTIMIST çalışmasında, zayıf over yanıtı öngörülen (AFS sayısına göre) hastalarda yüksek doz FSH verilmesinin gebelik oranlarını arttırmadığı gösterildi. Aynı çalışmanın bir başka analizinde, aşırı yanıt öngörülen grupta, FSH dozunun azaltılması bildirilen OHSS oranını genel olarak düşürdü ancak maliyetleri değiştirmede. Ciddi OHSS görölme sıklığı ise, FSH dozunun azaltılmasıyla değişmemişti. (39, 40) AMH 'yı baz

arak FSH dozu belirleyen ilk çalışmalarda, ovaryan yanıtta artış tespit edilmiş ancak kümülatif gebelik oranları üzerinde etkili bulunmamıştır. (41) ESTHER-1 çalışmasında ise, ilk IVF sikluslarında stimülasyon için AMH ve vücut ağırlıklarına dayalı bireyselleştirilmiş doz belirlenmesinin daha az zayıf over yanıt ve daha az OHSS görülmesine neden olduğu, aynı zamanda gebelik oranlarının maliyet-etkin şekilde korunduğu bulunmuştur. (42) 2019'da Danimarka'da yapılan bir çalışmada, AMH'ye dayalı olarak (düşük, orta, yüksek AMH düzeyleri) bireyselleştirilmiş dozlama ile AMH'ye bakılmaksızın standart 150 IU dozunun karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışma yayınlandı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ilginç olarak yüksek AMH düzeyine sahip hastalara düşük doz FSH başlanması durumunda istatistiksel olarak daha fazla zayıf over yanıtı görüldü, düşük AMH düzeyine sahip hastalara ise daha yüksek doz FSH başlanmasıyla ise %50 oranında zayıf over yanıtı azaldı. Standart 150 IU doz ile bireyselleştirilmiş doz verilmesi arasında kümülatif gebelik oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. (43) Tüm çalışmalar bir araya getirildiğinde, over rezerv testlerine dayalı doz ayarlamasının OHSS oranını azaltmada başarılı olduğu gösterilmektedir. Ancak, over rezerv testlerinin doğurganlığı öngöremediği saptanmıştır. (44)

Her ne kadar AMH ve AFS over rezervinin değerlendirilmesinde önemli olsalar da, bu testlerin sınırlılıkları ve ovaryan yanıtı tam olarak öngörmedeki zorlukları da göz ardı edilmemelidir. AMH ve AFS over rezervi için çok iyi statik belirteçler olmasına rağmen, ekzojen uygulanan gonadotropinlere yanıt veren foliküllerin dinamik doğasını aynı oranda başarıyla yansıtamayabilir; bazı kadınlar düşük over rezervine sahip olmalarına rağmen gonadotropinlere beklenenden daha iyi yanıt verebilirken, yüksek over rezervine sahip bazı kadınlar ise zayıf yanıt verebilir.

AMH, TGF-beta ailesinin bir üyesidir ve küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküller tarafından üretilir. AMH seviyesi primordiyal folikül havuzunu yansıtır. (45) AMH ölçümlerinin uluslararası olarak standardize edilmesi yönünde devam eden çalışmalar, klinisyenlerin kendi laboratuvarlarının referans aralıklarına dayanarak karar vermelerini gerektirmektedir. Bu, kitlere bağlı olarak ortaya çıkan değerlerin heterojenliği nedeniyle bir dezavantaj oluşturur. (46, 47) AFS, ultrasonografi ile yumurtalıklarda tespit edilen 2-10 mm arasındaki foliküllerin sayısını ifade eder. Histolojik çalışmalar, yumurtalardaki antral folikül sayısının, kalan primordiyal folikül sayısı ile orantılı olduğunu göstermektedir. (48) AFS'nin en büyük dezavantajı, ölçümün büyük ölçüde operatöre bağlı olması ve bu sebeple değişkenlikler gösterebilmesidir. (49)

AMH ve AFS'nin over yanıtını değerlendirme konusundaki eksikliklerinin ortaya çıkmasıyla, 2011 yılında Genro ve arkadaşları, over yanıtının değerlendirilmesinde yeni bir

model olarak Foliküler Çıktı Oranı'nı (FORT) tanıttılar. (50) Bu indeks, gonadotropin stimülasyonuna yanıt olarak elde edilen pre-ovulatuvar folikül sayısı ile önceden var olan küçük antral folikül havuzu arasındaki oranı hesaplayarak, stimülasyona verilen yanıtın değerlendirilmesine olanak tanır. Düşük FORT değeri (%50'den az), stimülasyon sonrasında tespit edilen folikül sayısının, başlangıçtaki antral folikül sayısına göre düşük olduğunu gösterir. Ancak, düşük FORT değerleri, azalmış over rezerv testleri ile ilişkilendirilemez, çünkü over rezerv testi normal olan bir hasta da düşük FORT değerine sahip olabilir.

FORT, zayıf ovaryan yanıtını değerlendirmek için kullanışlı bir indeks olmasına rağmen, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı ile doğrudan ilişkili olmadığı için eleştirilmiştir. Ovaryan yanıtını ve tedavi başarısını belirlemede en önemli gösterge, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısıdır. Bu nedenle, FORT konseptinden esinlenerek folikül oosit indeksi (FOI) geliştirilmiştir. Folikül oosit indeksi (FOI), stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısının stimülasyona başlangıç günü mevcut olan antral folikül sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır. Düşük FOI (\leq %50), stimülasyonun başlangıcında mevcut olan antral foliküllerin sayısı ile karşılaştırıldığında, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısının nispeten düşük olması nedeniyle azalmış over yanıtını göstermektedir. (51) FOI değerlerinin $<$ %50 olması aynı zamanda, antral foliküllerin yeterince aktive edilemediğine dair bir gösterge olarak kullanılabilir de, FOI'nin normal aralığının açıkça tanımlanmamış olması, bu indeksin klinik pratikteki kullanımını kısıtlamaktadır.

2.2. ZAYIF OVARYAN YANITI: PATOFİZYOLOJİ, TANI VE DEĞERLENDİRME

2.2.1. Zayıf over yanıtının patofizyolojisi

Zayıf over yanıtının altında yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, gonadotropin reseptörlerindeki genetik polimorfizm, asenkron foliküler gelişim ve gonadotropin başlangıç dozunun yetersiz olması gibi teoriler öne çıkmaktadır. 2013 yılında yapılan büyük çaplı longitudinal çalışmada, LH beta alt birimi varyantının, ovaryan stimülasyon sırasında artmış FSH tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. (52) Başka bir çalışmada ise, yaygın olarak gözlenen FSH reseptörü (FSHR) polimorfizmi (p.N680SA>G, rs6166) olan G alel taşıyıcılarında zayıf over yanıtı prevalansının wild-type haplotiplere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. (53) 2018 de yayınlanan metaanalizde FSHR polimorfizminin ekzojen gonadotropinlere verilen over yanıtını olumsuz yönde etkileyebileceğini doğrulamıştır. (54)

Genetik özelliklerin yanı sıra, çevresel etkenlerin de overyan yanıtı etkileyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. 2014 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, IVF hastalarında intra-foliküler benzen seviyelerinin yükselmesinin, toplanan oosit ve embriyo sayısının azalmasıyla ilişkili olduğunu gösterildi. Mekanizması net olmasa da makalenin yazarları, benzenin toksik etkisiyle FSHR transdüksiyon bozukluğuna neden olabileceğini hipotez olarak sunmuşlardır. (55) 2017'de gerçekleştirilen retrospektif çalışmada ise, folliküler sıvıda Poliklorlu bifenillerin (PCB) seviyesi arttıkça antral follükül sayısının azaldığı ve gonadotropinlere verilen over yanıtının azaldığı tespit edilmiştir. (56)

Biriken kanıtlar, oksidatif stresin hem folikülogenez hem de spermatogenez üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. (57) Oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri gibi serbest radikallerin, oositlerin, spermatozoaların ve embriyoların kalitesini etkileyebileceği düşünülmektedir. (58) 2020 Cochrane meta-analizi, düşük kalitedeki veriye rağmen antioksidan kullanımının YÜT ile tedavi olan kadınlara fayda sağlayabileceğini göstermektedir. (59) Oksidatif stresin zayıf over yanıtın patogenezindeki rolü net olmayıp daha fazla çalışma gerektirmektedir.

2.2.2. ZAYIF OVARYAN YANITIN TANI VE DEĞERLENDİRMESİ

Yardımcı Üreme Tekniklerinin (YÜT) temel amacı, infertilite sorunu yaşayan çiftlere modern tedavi yöntemleri arayıcılığıyla term tekil canlı bir bebeğin doğumunu sağlamaktır. IVF başarısı, uygun bir ovaryan yanıtı bağlıdır ve zayıf ovaryan yanıt gösteren hastaların klinik yönetimi, hem hastalar hem de klinisyenler için oldukça zordur. (60)

"Zayıf over yanıtı" terimi, ilk olarak 1983 yılında Garcia ve arkadaşları tarafından, FSH/HMG ile over stimülasyonunu takiben follükül sayısında ve Estradiol (E2) seviyelerinde beklenenden az artış görülen bir hastadan daha az yumurta toplandığının ve daha az embriyo transferi yapıldığının gözlemlenmesiyle kullanılmıştır. (7) Bu tanımlamadan sonra, 2011 yılında Polyzos ve arkadaşları tarafından yapılan sistemik derlemede, 47 randomize çalışmada 41 farklı zayıf over yanıtı tanımı yapıldığı tespit edilmiştir. (8) Bazı yazarlar sadece konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonucunda büyüyen follikül sayısını esas alırken, bazıları hem konvansiyonel ovaryan stimülasyona yanıt veren follikül sayısını hem de stimülasyon sonrası ölçülen maksimum serum estradiol seviyesini değerlendirmişlerdir. Ayrıca, bazı yazarlar gonadotropin uyarımı sonrası elde edilen oosit sayısını dikkate alan tanımlamalar

yapmışlar. (61) Zayıf ovaryan yanıtın tanımlanmasında kullanılan parametrelerin heterojenliği, hastalar için uygun tedavi protokollerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, zayıf over yanıtının evrensel olarak daha tutarlı bir şekilde tanımlanması ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

2.2.2.1 Bologna Kriterleri

2011 yılında, zayıf over yanıtının tanımını standardize etme amacıyla, European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) çalışma grubu tarafından "Bologna Kriterleri" adı verilen, sade ve anlaşılır parametreler içeren bir kriter seti yayınlandı. Bologna Kriterleri'ne göre zayıf over yanıtının tanımlanmasında; üç ana kriterden en az ikisinin varlığı veya maksimal ovaryan stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf yanıtın (≤ 4 oosit toplanması) tespit edilmesi ile zayıf over yanıtı tanısı konulabilir. Bu üç kriter; (i) İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerinin bulunması, (ii) Önceden zayıf ovaryan yanıt öyküsünün bulunması, (iii) Anormal over rezerv testi (AMH $<0.5-1.1$, AFS $<5-7$) olarak tanımlanmıştır. (9) (Tablo 2.1)

TABLO 2. 1: Bologna Kriterleri

A) Kriterler (3 kriterden 2'si olmalı)	
1) İleri Maternal Yaş veya Diğer Risk Faktörleri	- Maternal yaşın ≥ 40 olması veya diğer zayıf ovaryan yanıt risk faktörlerinin varlığı
2) Zayıf Over Yanıtı Öyküsü	- Önceki siklusta konvansiyonel stimülasyon protokolü ile ≤ 3 oosit toplanması
3) Anormal Over Rezerv Testi	- Antral Folikül Sayısı (AFS) 5-7 folikül veya Anti-Müllerian Hormon (AMH) 0.5-1.1 ng/ml
B) Maksimum stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf ovaryan yanıt (<4 oosit toplanması) öyküsünün bulunması	

Bologna kriterleri, zayıf over yanıtının tanımlanmasındaki heterojenliği azaltma konusundaki temel hedefine kısmen de olsa ulaşmıştır. Sonraki yıllarda, örneğin Temmuz 2011 ile Mart 2017 tarihleri arasında clinicaltrials.gov' da kayıtlı olan 51 zayıf over yanıtı çalışmasının yaklaşık yarısı Bologna kriterlerini kullanmıştır. (10-12) Bu durum, Bologna kriterlerinin üreme tedavisi sırasında daha kötü sonuçlar elde eden homojen bir popülasyonu temsil ettiğini göstermiştir. Bologna kriterleri; zayıf over yanıt için risk faktörlerinin belirlemesindeki yetersizliği, 40 yaş eşiği olarak belirlenen değerin yeterince bilimsel temele dayandırılmaması ve oosit kalitesi ile ilişkili faktörlerin açıklanmasındaki yetersizlikleri gibi nedenlerle eleştirilmiştir. (13-15) Bologna kriterlerine yönelik bir diğer eleştiri, zayıf over yanıtı tanımının temelde uyarım siklusu sonrası overin verdiği yanıtı dayandırılması gerekirken, Bologna kriterlerinde 40 yaş üzerindeki, over rezervi düşük olan bir hastanın herhangi bir uyarım siklusuna maruz kalmadan zayıf over yanıtı tanısı alabilmesidir. (9)

YÜT' te canlı doğumu etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biri stimülasyon sonrasında elde edilen oosit sayısıdır. Zayıf ovaryan yanıtı sahip hastaların prognozlarını iyileştirmek ve toplanan oosit sayısını artırmak için çeşitli tedavi protokolleri, Bologna kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Gonadotropin dozunun artırılması, hipofizer baskılamada GnRH antagonist veya agonist kullanımı ve tedaviye adjuvan ajanların eklenmesi gibi yöntemler, zayıf ovaryan yanıtı olan hastaların tedavisinde sıkça incelenmiştir. Ancak, bu değişkenlerin hastaların prognozunu iyileştirmede herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bologna kriterleri ile zayıf over yanıtına sahip hastalar, çeşitli kombinasyonlarda 13 farklı alt gruba ayrılabilir. Bologna kriterlerine uygun hastaların farklı alt grupları arasında benzer canlı doğum oranları olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle yaşa dayalı alt grup analizlerinde, genç hastalarda daha yüksek canlı doğum oranları tespit edilmiştir. (12)

2.2.2.2 POSEIDON Kriterleri

Bologna kriterlerinin alt gruplara ayrılmasının ve farklı zayıf ovaryan yanıt tanımlarının getirdiği karmaşıklığı azaltmak, getirilen eleştirilere cevap verebilmek ve hastalara özelleştirilmiş tedavi çözümleri sunabilmek amacıyla, 2016 yılında üreme endokrinolojisi ve infertilite alanında uzman bir grup, POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) sınıflandırmasını geliştirdi. (17) Kadın yaşı, over rezerv testleri ve konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı parametreleri göz önüne

alınarak yapılan bu yeni sınıflandırma ile düşük prognozlu hastaların dört alt gruba ayrılması önerilmektedir. (18) (TABLO 2.2)

	GENÇ	YAŞLI
BEKLENMEYEN	<p>POSEIDON Grup-1</p> <ul style="list-style-type: none"> • <35 yaş • Anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 5 <p>Alt-grup 1a: Zayıf yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı <4</p> <p>Alt-grup 1b: Suboptimal yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı 4- 9</p>	<p>POSEIDON Grup -2</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 35 yaş • Anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 5 <p>Alt-grup 2a: Zayıf yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı <4</p> <p>Alt-grup 2b: Suboptimal yanıt; konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı 4-9</p>
BEKLENEN	<p>POSEIDON Grup-3</p> <ul style="list-style-type: none"> • <35 yaş • Anti-mullerian hormon <1,2 ng/ml veya antral folikül sayısı <5 	<p>POSEIDON Grup-4</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 35 yaş • Anti-mullerian hormon <1,2 ng/ml veya antral folikül sayısı <5

TABLO 2.2: POSEIDON sınıflandırması, düşük prognozlu hastaları daha iyi tanımlamak ve tedavi stratejilerini bireyselleştirmek amacıyla dört ana gruba ayırır. Bu sınıflandırma, hasta yaşı ve embriyo anöploidi oranı gibi kalitatif faktörler ile Antral Folikül Sayısı (AFS) ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri gibi kantitatif over rezervi biyobelirteçlerini içerir. Ayrıca, hastanın ovaryan stimülasyona verdiği yanıt da, toplanan oosit sayısı üzerinden değerlendirilir. (17, 18)

POSEIDON sınıflandırması klinisyenlere pratik bir bakış açısı sağlayarak, yaş, over yanıtı ve over rezerv testlerinin dahil edilerek, “Beklenmeyen” (grup-1 & 2) ve “Beklenen” (grup-3 & 4) olmak üzere zayıf yanıtlı hastaları iki ana kategoriye ayırmaktadır. Grup 1 ve 2, over rezerv test sonuçları iyi olan ancak gonadotropin stimülasyonu sonrasında beklenmedik şekilde az (<4) veya suboptimal (4-9) oosit toplayan hastaları içerirken; Grup 3 ve 4, düşük over rezervine sahip hastaları ve dolayısıyla beklenen şekilde zayıf over yanıtı veren hastaları içermektedir. Hastalar, 35 yaş eşiğine göre "Genç" (Grup 1 ve 3) ve "Yaşlı" (Grup 2 ve 4)

POSEIDON hastaları olarak sınıflandırılırken, iyi over rezervine ve ovaryan stimülasyona normal yanıt veren (yani dokuzdan fazla oosit toplanan) hastalar "Non-POSEIDON" olarak adlandırılır.

Kadın yaşı, POSEIDON sınıflandırmasında kritik bir faktördür, çünkü oosit kalitesi ve öploid embriyo oluşumunu doğrudan etkileyen bir parametredir. 2019 yılında gerçekleştirilen ve IVF/ICSI yöntemiyle tedavi edilen 436 infertil çiftte ait 1296 trofektoderm biyopsisinin yeni nesil dizilimi ile incelendiği bir çalışma, genetik olarak normal embriyoların sayısının yaşla birlikte azaldığını ortaya koymuştur. 35 yaşını aşan kadınlarda, öploid blastokistlere sahip olanların oranı hızlı bir şekilde azalarak, toplamın yaklaşık yarısına düşmüştür. POSEIDON grubu bu bulguyu temel alarak, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda öploid blastokist oluşumundaki belirgin düşüşü dikkate alıp, yaş eşik değerini 35 olarak belirlemiştir.(62)

AMH ve AFS, over yanıtını en iyi öngören parametreler arasında yer aldığı ve klinik pratikte yaygın olarak kullanıldığı için, POSEIDON sınıflandırmasına dahil edilmiştir. AFS için belirlenen 5 folikül ve AMH için 1.2 ng/ml eşik değerleri, kötü veya yeterli over rezervine sahip hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak seçilmiştir. (63-65) AMH eşik değeri ELİSA kullanılarak ölçülen çalışmalardan geldiği için eğer AMH Elecsys testi ile ölçülecekse eşik değer 0.96 ng/ml olarak alınmalıdır. (66)

POSEIDON kriterleri içinde Grup 1 ve Grup 2 'de alt grup olarak, stimülasyon siklusu sonrasında toplanan oosit sayısını dikkate alınmasının sebebi, toplanan oosit sayısının canlı doğum için bağımsız bir prognostik belirteç olmasıdır. 2011 yılında Sunkara ve arkadaşlarının yaptıkları 400.135 siklusu içeren bir meta-analizde, tüm yaş gruplarında oosit sayısı ve canlı doğum oranı arasında olumlu bir ilişki gösterilmiştir. Sonuçlar, canlı doğum oranını en üst düzeye çıkarmak için gereken optimum oosit sayısının yaklaşık 15 olduğunu göstermiştir. (4) 2016 yılında gerçekleştirilen ve 1099 kadının katıldığı bir araştırmada, gonadotropinlerle yapılan stimülasyon sonrasında toplanan oosit sayısına göre hastaları; 1-3 (zayıf yanıt), 4-9 (suboptimal yanıt), 10-15 (normal yanıt), ve >15 (yüksek yanıt) olarak gruplandırma yapılmıştır. Çalışmanın bulgularına göre, suboptimal oosit toplanan hastaların kümülatif canlı doğum oranları, zayıf oosit toplanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (51, 67) Zayıf ve suboptimal yanıt veren hastalar, normal ve yüksek yanıt veren hasta gruplarına kıyasla daha düşük kümülatif gebelik oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak, POSEIDON Grup 1 ve Grup 2, beklenmeyen zayıf yanıt (a) ve beklenmeyen suboptimal yanıt (b) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır.

POSEIDON tanı kriterlerini ele alan çalışmalarda, kümülatif doğum oranlarının POSEIDON hastalarında (33.7%) non-POSEIDON (50.6%) hastalarına göre önemli düşük olduğu, alt grupların arasında ise, <35 yaş olan POSEIDON 1 ve POSEIDON 3'te kümülatif doğum oranlarının, yaşları ≥ 35 olan POSEIDON 2 ve 4'e göre daha fazla olduğu bulunmuştur. (20) POSEIDON hastalarının kümülatif doğum oranlarının non-POSEIDON hastalarına kıyasla daha düşük olması şaşırtıcı değildir. Çünkü bu hastalardan daha az oosit elde edilir ve bir uyarım döngüsü sonrasında daha az embriyo elde edilir. POSEIDON gruplarının farklı doğum oranlarının bulunması, düşük prognoza sahip hastaları tanımlamada başarılı olduğunu göstermektedir. (68)

POSEIDON sınıflamasını oluşturan grubun ana amacı, “bir euploid embriyo elde etmek için gereken oosit sayısını” belirlemektir. Bu amaçla, POSEIDON grubunun klinik veritabanı kullanılarak "ART hesaplayıcı" adlı bir tahmin modeli geliştirilmiştir. Bu model, öploid embriyo gelişim olasılığını değerlendirmek amacıyla 26 değişkeni (kadın yaşı, over rezerv test sonuçları, infertilite nedenleri vb.) içeren lojistik regresyon analizi kullanmaktadır ve analiz sonucunda kadın yaşı, sperm kaynağı (epididim, testis, ejakulat) ve MII oosit sayısı olmak üzere üç temel değişken belirlenmiştir. Bu değişkenlere dayanarak, en az bir öploid blastosist elde etmek için gereken minimum MII oosit sayısını ve bu sayının %95 güven aralığını tahmin eden bir algoritma geliştirilmiştir. ART hesaplayıcı'nın validasyon çalışmalarında da başarılı olduğu tespit edilmiş olup, çiftlere danışmanlık verilirken kullanılabileceği düşünülmektedir. (69) ART hesaplayıcısına <https://groupposeidon.com/art-calculator/> adresinden erişilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, GO 23/334 kayıt numaralı onayıyla, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi infertilite kliniğinde tedavi gören ve belirlenen kriterlere uyan 1250 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma, 1 Ocak 2017 ile 1 Ekim 2023 tarihleri arasındaki dönemi kapsamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların, Bologna ve POSEIDON kriterlerine göre kümülatif canlı doğum oranlarının karşılaştırılması planlandı. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi infertilite kliniğinde ilk kez IVF/ICSI ile tedavi gören infertil kadınlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- . Standart ovaryan stimülasyon protokolü sonrasında IVF/Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) ile tedavi edilen,
- . Oosit elde edilip edilmediğine bakılmaksızın, oosit toplama işlemi gerçekleştirilen,
- . Taze embriyo transferi veya dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (FET) sonrasında, canlı doğum elde edilen veya tüm embriyoların transfer edilmesine rağmen canlı doğum elde edilemeyen hastalar.

Dışlama Kriterleri:

- . Oosit toplamada güçlük yaşanan (her iki overe ulaşamayan) sikluslar
- . Tedavi endikasyonu azospermi olan sikluslar
- . İkinci veya üçüncü uyarım siklusları
- . Fertilite prezervasyon siklusları
- . VKİ ≥ 35 kg/m² olan hastalar
- . Yaşı 18'in altında veya 45'in üzerinde olan hastalar
- . Antral Folikül Sayısı (AFS) ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) ölçümlerine dair verisi bulunmayan hastalar
- . WHO Grup 1 (Hipogonadotropik hipogonadal anovulatuvar) hastalar
- . Preimplantasyon genetik tanı (PGT-M ve PGT-SR) siklusları
- . Siklus iptali nedeniyle yanıt tipi saptanamayan hastalar (covid-19 pandemisi ve hasta uyumsuzluğu gibi sebeplerle)

- . Dual (çift) stimülasyon uygulanan hastalar
- . POY (Prematür Over Yetmezliği) tanısı almış hastalar; 40 yaşın altında, dört hafta arayla yapılan iki FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) (>25 IU/L) ile birlikte dört aydan fazla süren oligo/amenore (az sayıda veya hiç adet görme) dönemleri olanlar

3.2. Zayıf Over Yanıtının Tanımlanması

Hastalar, retrospektif olarak aşağıda detaylandırıldığı üzere, iki ana sınıflandırma sistemi kullanılarak değerlendirildi: POSEIDON sınıflandırması ve Bologna kriterleri. POSEIDON sınıflandırması dört farklı ana gruba ayrılır.

POSEIDON sınıflandırması:

POSEIDON Grup-1 (Genç, Beklenmedik Zayıf Ovaryan Yanıt); <35 yaş, Anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 5 , standar over stimülasyonu ile <10 oosit toplanan hastalar. Bu grup, toplanan oosit sayısına göre iki alt gruba ayrıldı: Eğer <4 oosit toplandıysa, zayıf yanıt olarak Grup 1a'ya, 4 ila 9 arasında oosit toplandıysa, beklenmedik suboptimal yanıt olarak Grup 1b'ye ayrıldı.

POSEIDON Grup-2 (Yaşlı, Beklenmedik Zayıf Ovaryan Yanıt); ≥ 35 yaş, Anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 5 , standar over stimülasyonu ile <10 oosit toplanan hastalar. Bu grup, toplanan oosit sayısına göre iki alt gruba ayrıldı: Eğer <4 oosit toplandıysa, zayıf yanıt olarak Grup 2a'ya, 4 ila 9 arasında oosit toplandıysa, suboptimal yanıt olarak Grup 2b'ye ayrıldı.

POSEIDON Grup-3 (Genç, Beklenen Zayıf Ovaryan Yanıt); <35 yaş, Anti-mullerian hormon <1,2 ng/ml veya antral folikül sayısı <5

POSEIDON Grup-4 (Yaşlı, Beklenen Zayıf Ovaryan Yanıt); ≥ 35 yaş, Anti-mullerian hormon <1,2 ng/ml veya antral folikül sayısı <5

Bologna kriterleri: Aşağıda belirtilen üç kriterden en az ikisinin olması veya maksimum stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf ovaryan yanıt (<4 oosit toplanma) öyküsünün bulunması Bologna grubu olarak sınıflandırıldı. Bologna kriterleri :

- i. Maternal yaşın ≥ 40 olması veya over kistektomi cerrahisi geçirmek
- ii. Önceki konvansiyonel stimülasyon protokolü ile ≤ 3 oosit toplanması
- iii. Antral Folikül Sayısı (AFS) <5 Follikül veya Anti-Müllerian Hormon (AMH) <1.1

Bologna kriterleri, AMH ve AFS parametreleri için belirli aralıkta eşik değerleri (AMH için <0.5ng/ml veya <1.1 ng/ml, AFS için 5 veya 7 follikül) belirlemektedir. Çalışmamızda, POSEIDON kriterleri ile kıyaslanması daha uygun olacağı için, Bologna kriterleri için AMH eşik değeri olarak 1.1 ng/ml'yi, AFS için ise <5 olarak kabul edildi.

POSEIDON kriterlerini karşılamayan hastalar, "Non-POSEIDON" (NP) adını alarak Grup 5 olarak sınıflandırıldı. Bologna kriterini karşılamayan hastalar ise "Non-Bologna" (NB) olarak sınıflandırıldı.

3.3. Over Rezerv Testlerinin Değerlendirilmesi

Over rezerv değerlendirilmesi, stimülasyon siklusuna başlanmasından 1-3 ay önce yapılan AMH ölçümü ve AFS ile gerçekleştirildi. AFS, erken foliküler fazda, 2 boyutlu transvajinal ultrasonografi kullanılarak, standart pratik öneriler doğrultusunda ölçümü yapıldı. (49) Serum AMH ölçümleri Elecsys 88 AMH (Roche Diagnostic International, IN, USA) test kiti kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmamızda, over rezerv testlerinin değerlendirilmesinde, AMH ve AFS değerlerinden herhangi birinin anormal olması durumunda, mevcut literatürde belirtilen bulgulara uygun olarak, anormal over rezerv testi kriterlerinin karşılandığı kabul edilmiştir. (70) Over rezervi değerlendirilirken, AMH ölçümü mevcut olan hastalar AMH değerlerine göre sınıflandırılmıştır; AMH ölçümü bulunmayan durumlarda ise, AFS değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.4. Over Stimülasyon Protokolleri ve Ovulasyon Tetikleme Stratejileri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ovaryen stimülasyon protokolünde rekombinant-FSH (Gonal-F, Merck Serono, Almanya) ve/veya human menopausal gonadotropin(hMG) (Menogon, Ferring, Almanya) tek başına veya kombine edilerek kullanıldı. Doz ayarlamaları, hastanın yaşına, VKİ'sine ve over rezervine göre 150-450 IU arasında olacak şekilde başlandı.

Hipofizer supresyon amacıyla antagonist protokoller, stimülasyonun 6. gününde (sabit protokol) veya önde gelen follikül boyutu 14 mm'e ulaştığında (esnek protokol) GnRH antagonist tedavisi başlanıp, tetik gününe kadar günlük enjeksiyonlar halinde (Cetrotide 0,25 mg/gün, Serono, Germany) uygulandı. Agonist protokollerde kullanılan uzun GnRH-agonist protokolü için, çoğunlukla leuprolid asetat (Lucrin 1 mg/gün, Abbott, Fransa) kullanıldı. Bu protokolda, bir önceki siklusun mid-luteal döneminde 1 mg/gün dozu başlanarak, menstruasyon başlayıncaya kadar yaklaşık 10-14 gün boyunca devam edildi. Ovaryan stimülasyonun başlangıcı ile birlikte doz yarıya indirilerek (0,5 mg/gün) ve tetik gününe kadar günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. "Progestin primed" protokollerde oral progesteron preparatları (Duphaston 20 mg/gün, Abbot, France) uyarım günü başlanarak tetik gününe dek kullanıldı. 2018'den sonra çalışmanın yapıldığı merkezimizde GnRH-agonist protokol uygulanmadı.

Olgular stimülasyonun 5. gününden itibaren 2-4 günde bir transvajinal ultrasonografi ve serum E2 düzeyi ile monitorize edilmeye başlandı, folikül çapları ve endometrium kalınlığı kaydedildi. Gonadotropin dozları ovaryan cevaba göre düzenlendi. Tetikleme için, 17 mm ve üzerinde 3 veya daha fazla folikül tespit edildiğinde; 250 µg recombinant human chorionic gonadotropin (Ovitrelle, Merck-Serono, Germany) ve/veya 0,2mg/ml triptorelin (Decapeptyl, Ferring, Germany) tek başına veya kombine edilerek (dual tetikleme) uygulandı. Tetikleme enjeksiyonundan 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi (OPU) gerçekleştirildi. OPU sonrası elde edilen oosit sayısına göre, hastalar şu şekilde sınıflandırılmıştır: 15'ten fazla oosit toplananlar "aşırı yanıtı", 10 ila 15 arası oosit toplananlar "normal yanıtı", ve 10'dan az oosit toplananlar ise "azalmış yanıtı" olarak tanımlanmıştır. Fertilizasyon için metafaz II oositler seçilerek, klinik politikamız doğrultusunda tüm olgulara ICSI işlemi uygulanmıştır.

Taze sikluslarda oosit alımından 3-5 gün sonra, donma- çözme sikluslarda ise endometrial hazırlık için ekzojen hormon replasmanı (Estrofem, Novo Nordisk, Türkiye; Progestan, Koçak, Türkiye) yapıldıktan sonra Türkiye'deki yönetmelik gereği 35 yaşından küçük hastalara ilk iki uygulamada tek, üçüncü uygulamadan sonra iki embriyoya kadar transfer edilebildi. 35 yaşından büyük hastalarda en fazla iki adet embriyo transfer edilebildi.

3.5. Reprodüktif Sonuçlar ve Tanımlar

Çalışmamızda ana sonuç olarak kümülatif canlı doğum oranı belirlendi. Kümülatif canlı doğum oranının hesaplaması, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) tanımına uygun olarak yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre, ‘‘Yardımcı üreme teknolojilerinde bir aspirasyon siklusunda, bir canlı doğumun gerçekleşene veya tüm embriyolar kullanılana kadar, hem taze hem de dondurulmuş embriyo transferlerinin dahil edilmesiyle, her 100 hasta için elde edilen canlı doğum sayısı’’ olarak ifade edilmiştir. (71) Tekil veya çoğul doğumlar bir doğum olarak hesaplamaya dahil edildi. Yumurta toplama işlemi yapılmasına rağmen oosit veya transfer için uygun embriyo elde edilememesi siklus iptali olarak değerlendirildi. Her hastanın sadece kliniğimizdeki ilk siklusu değerlendirmelere dahil edildi.

Sekonder sonuçlar; transfer başına canlı doğum oranı, klinik gebelik oranı, siklus iptal oranı olarak belirlendi. Canlı doğum, 24.gestasyonel haftadan sonra doğan ve bir aydan uzun yaşayan bir bebek doğumu olarak tanımlandı. Klinik gebelik, transvajinal ultrasonografide gestasyonel kese görülmesi olarak tanımlanırken klinik gebelik kaybı (abortus), 20. gestasyonel haftadan önce intrauterin gebeliğin spontan kaybı olarak tanımlandı.

3.6. İstatiksel Analiz

Hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, Statistical Package for the Social Sciences Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R Version 3.6.1 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılım özellikleri, histogramlar, kutu grafikleri ve Q-Q grafikleri kullanılarak görsel olarak değerlendirildi ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma sahip değişkenler ortalama ve standart sapma olarak rapor edilirken, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler ortanca ve %25 – %75 çeyrekler aralığı olarak ifade edildi. Aynı hastanın hem Bologna hem de POSEIDON kriterlerine göre sınıflandırılması nedeniyle, gözlemlerden bazıları birbirine bağımlı kabul edilerek, kategorilerin karşılaştırılmasında Generalized Estimating Equations (GEE) yöntemi kullanıldı. Çoklu alt kategorilerin karşılaştırılması gerektiği için Tip 1 hata oranını düzeltmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Bu düzeltme sonrası p değerinin 0,05'in altında olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. POSEIDON ve Bologna alt-kategorilerinin kümülatif doğum oranı olasılığı açısından karşılaştırılmasında, odds oranları

(OR) ile birlikte standart hata (SE) ve %95 güven aralığı (CI) gibi istatistiksel ölçütler rapor edilerek analiz yapılmıştır.

3.7. Etik Kurul Onayı

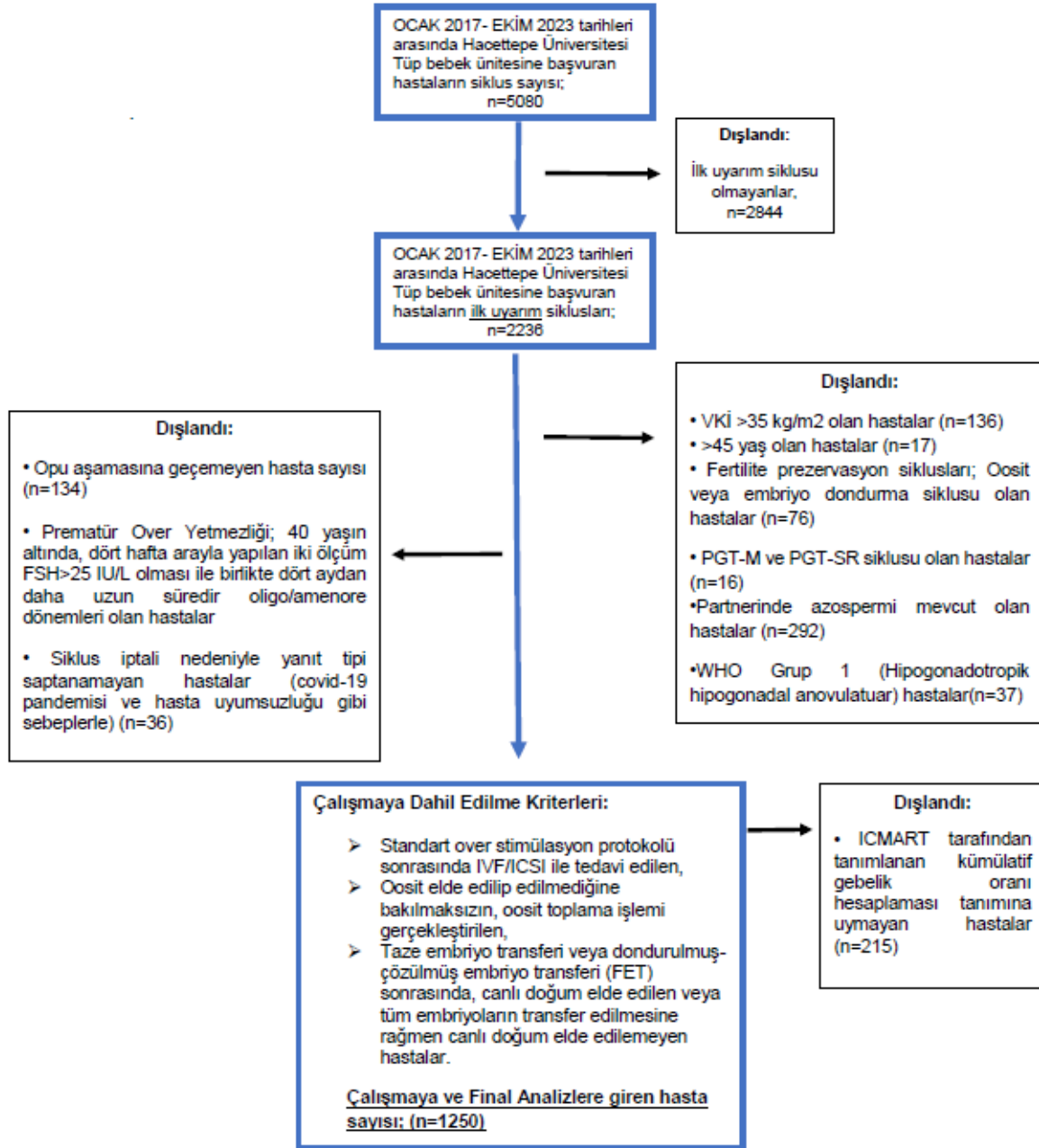
Bu uzmanlık tezi çalışması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18 Nisan 2023 tarihinde GO 23/334 numarası ile onay alındı. (Karar No: 2023/11-31) (Ek 1).

4. BULGULAR

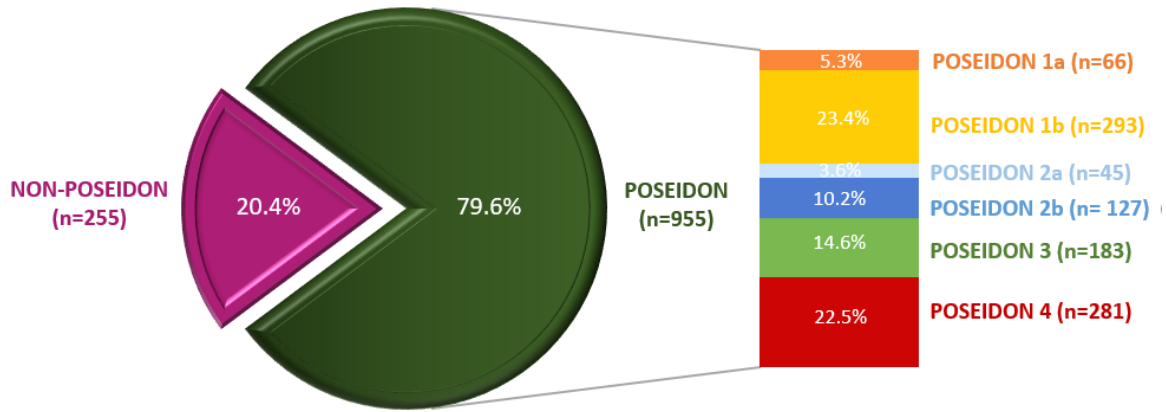
Çalışma için belirlenen tarihler arasında (Ocak 2017 - Ekim 2023) başvuran hastaların kayıt arşivi taranarak 5080 siklus değerlendirildi. Bu siklulardan ilk kez uyarım yapılan siklularda dışında kalan 2844 tane siklus çalışma kapsamına alınmadı. Belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan toplam 1250 hasta, çalışmanın final analizine dahil edildi (Şekil 4.1). Analize dahil edilmeyen hastaların dışlanma nedenleri; 18 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük olan hastalar (n=17), VKİ >35 kg/m² olan (n=136), fertilitte prezervasyon sikluları; oosit veya embriyo dondurma siklusu olan (n=76), PGT-M ve PGT-SR siklusu olan (n=16), partnerinde azospermi mevcut olan (n=270), WHO Grup 1 (Hipogonadotropik hipogonadal anovulatuvar) olan (n=37), yumurta toplama (OPU) aşamasına geçemeyen (n=134), prematür over yetmezliği; 40 yaşın altında, dört hafta arayla yapılan iki ölçüm FSH>25 IU/L olması ile birlikte dört aydan daha uzun süredir oligo/amenore dönemleri olan (n=27), siklus iptali nedeniyle yanıt tipi saptanamayan hastalar (covid-19 pandemisi ve hasta uyumsuzluğu gibi sebeplerle) (n=36) olarak sıralandı. ICMART tarafından belirlenen kümülatif canlı doğum oranı hesaplama tanımına uymayan hastalar (n=215), çalışmaya dahil edilmedi.

Final analizlere alınan hastaların %79.6'sı (n=955) POSEIDON kriterlerine uygun bulunurken, %20.4'ü (n=255) Non-POSEIDON hasta grubuna dahil edilmiştir. POSEIDON alt gruplarının dağılımına bakıldığında; %5.3'ü (n=66) POSEIDON Grup 1a, %23.4'ü (n=293) POSEIDON Grup 1b, %3.6'sı (n=45) POSEIDON Grup 2a, %10.2'si (n=127) POSEIDON Grup 2b, %14.6'sı (n=183) POSEIDON Grup 3 ve %22.5'i (n=281) POSEIDON Grup 4 'e dahildir. (ŞEKİL 4.2)

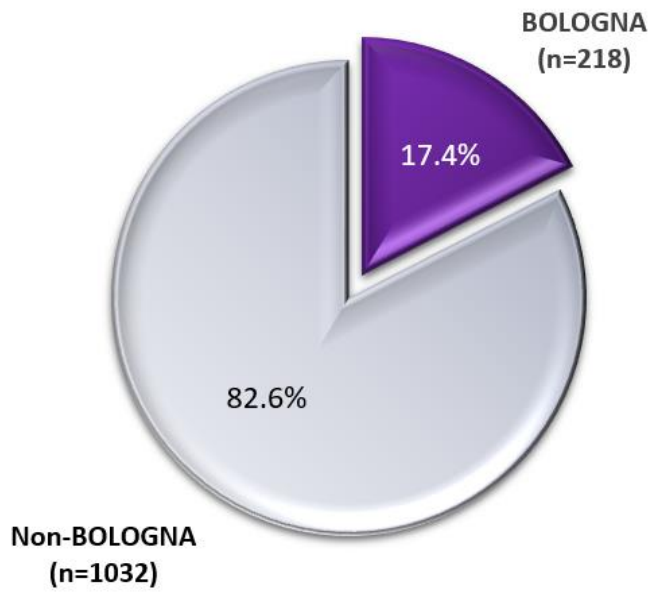
Bologna kriterlerini karşılayan hastaların oranı %17.4 (n=218) olurken, non-Bologna grubuna dahil olan hastaların oranı %82.6 (n=1032) olarak belirlenmiştir. (ŞEKİL 4.3)



ŞEKİL 4.1: Hasta Katılımını Gösteren Diagram



ŞEKİL 4.2: POSEIDON Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı



ŞEKİL 4.3: Bologna Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı

Çalışma grubunun (n=1250) demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de, tedavi karakteristikleri Tablo 4.2’de, gebelik sonuçları Tablo 4.3’te yer almaktadır.

Çalışma grupları incelendiğinde, Bologna grubunda ortanca yaş 40 (çeyrekler arası: 36–42) ile en yaşlı grup olarak bulunmuştur. POSEIDON ve Bologna kriterlerindeki parametrelerle uyumlu olarak, kadınların ortanca yaş değerleri; Non-POSEIDON grubunda 30 (çeyrekler arası: 27–33), POSEIDON Grup 1a'da 31 (çeyrekler arası: 28–32), Grup 1b'de 30 (çeyrekler arası: 27–32), Grup 3'te 30 (çeyrekler arası: 28–32) ve Non-Bologna grubunda 31 (çeyrekler arası: 28–36) olarak belirlenmiş, bu grupların daha genç hasta popülasyonunu temsil ettiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Buna karşılık, Grup 2a'nın 38 (çeyrekler arası: 36–40), Grup 2b'nin 37 (çeyrekler arası: 36–39) ve Grup 4'ün 39 (çeyrekler arası: 37–41) ortanca yaşlarıyla yaşça daha ileri hastaları temsil ettiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Grupların Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortanca değerleri incelendiğinde, en yüksek değer 25,4 kg/m² ile Grup 3'te belirlenmiştir ancak , gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,060$).

Düşük ovaryan rezerv parametrelerine sahip genç kadınları barındıran POSEIDON Grup 3'teki bireyler, 35 ay (çeyrekler arası: 21–54) ile en kısa ortanca infertilite süresine sahip olup, bu durum genç yaşta ovaryan rezerv parametrelerinin düşük tespit edilmesi durumunda daha erken dönemde IVF tedavisine başlama eğilimiyle ilişkilendirilebilir.

Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri, ovaryen rezervin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak, POSEIDON ve Bologna sınıflandırma sistemlerinde yer almaktadır. AMH seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, seviyelerin gruplandırma kriterleriyle uyumlu bir şekilde dağıldığı görülmektedir. AMH seviyeleri, Non-POSEIDON grubunda 4,63 ng/ml'lik (çeyrekler arası: 2,93-7,07 ng/ml) ortanca değeri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde en yüksek seviyeye sahip grup olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Öte yandan, Bologna grubunun 0,46 ng/ml'lik (çeyrekler arası: 0,20-0,76 ng/ml) ortanca AMH seviyesi, diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). POSEIDON Grup 1a'da 2,27 ng/ml (çeyrekler arası: 1,67-4,30 ng/ml), Grup 1b'de 2,98 ng/ml (çeyrekler arası: 0,82-5,08 ng/ml), Grup 2a'da 1,59 ng/ml (çeyrekler arası: 1,42-2,08 ng/ml), Grup 2b'de 2,23 ng/ml (çeyrekler arası: 1,64-3,13 ng/ml) ve Non-Bologna grubunda 2,30 ng/ml (çeyrekler arası: 1,17-4,29 ng/ml) olarak ölçülen ortanca AMH seviyeleri, Non-POSEIDON grubu ile beraber bu grupların yüksek ovaryan rezervine sahip olduklarını göstermektedir. Bununla beraber, POSEIDON Grup 3 ve Grup 4'teki ortanca AMH değerleri, sırasıyla 0,72 ng/ml (çeyrekler arası: 0,20-1,28 ng/ml) ve 0,49 ng/ml (çeyrekler arası: 0,23-0,80 ng/ml) olup, diğer POSEIDON

alt gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$). Suboptimal yanıt veren Grup 1b ve Grup 2b, zayıf yanıt veren Grup 1a ve Grup 2a'ya göre daha yüksek AMH ortanca değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Ancak, bu farklılık yalnızca Grup 2b ile Grup 2a arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,042$).

Çalışma gruplarında over rezerv parametrelerinden Antral Follikül Sayısı (AFS) incelendiğinde, gruplar arasında AMH değerlerine benzer bir şekilde, sınıflandırma sistemlerinin kriterlerine uygun olarak dağıldığı görülmektedir. Ortanca AFS değerleri incelendiğinde, Non-POSEIDON grubu 22 (çeyrekler arası: 14-31) ile en yüksek değeri gösterirken, en düşük ortanca AFS değeri 4 (çeyrekler arası: 2-6) ile Bologna grubunda tespit edilmiştir ($p<0.001$). Suboptimal yanıt veren Grup 1b ve Grup 2b, sırasıyla 11 (çeyrekler arası: 8-16) ve 8 (çeyrekler arası: 5-11) AFS ortanca değerleriyle, zayıf yanıt veren Grup 1a'nın 15 (çeyrekler arası: 8-24) ve Grup 2a'nın 15 (çeyrekler arası: 11-23) değerlerine kıyasla daha yüksek antral follikül sayılarına sahiptir. Bu farklılık, Grup 2b ile Grup 2a arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$). (Tablo 4.1)

Ortanca ovaryan stimülasyon süresinin tüm gruplarda 10 gün olduğu ve gruplar arası bu süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p=0.056$).

Ana gruplar (POSEIDON, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna) arasındaki toplam kullanılan gonadotropin dozları incelendiğinde, Bologna grubunda tespit edilen 3188 IU'lık (çeyrekler arası: 2275-4125) ortanca değer, gruplar içinde en yüksek doz ihtiyacını göstermektedir ($p<0.001$). POSEIDON kriterlerini karşılayan hastaların ortanca toplam gonadotropin dozu ise 2700 IU (çeyrekler arası: 2100-3600) olarak saptanmıştır bu, Non-POSEIDON grubundaki 2063 IU'lık (çeyrekler arası: 1688-2700) ortanca değere kıyasla anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Alt gruplarla yapılan analizde ise, POSEIDON Grup 3'ün ortanca toplam gonadotropin ihtiyacı 3300 IU (çeyrekler arası: 2700-4125) ile tüm gruplar içinde en yüksekken, Non-POSEIDON grubu en az gonadotropin dozuna ihtiyaç duyulan grup olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). (TABLO 4.2)

Non-POSEIDON grubunda toplanan oosit sayısı, POSEIDON grubuna göre yaklaşık 3 kat, Non-Bologna grubuna göre yaklaşık 2,5 kat ve Bologna kriterlerini karşılayan hastalara göre ise yaklaşık 6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). POSEIDON alt grupları incelendiğinde, en fazla oosit toplanan grubun ortanca 13 (çeyrekler arası: 11-15) ile Non-POSEIDON grubu olduğu, en az oosit toplanan grup ise ortanca değeri 1 (çeyrekler arası: 1-2)

ile Bologna grubu olarak tespit edilmiştir. Toplanan oosit sayısına göre suboptimal veya zayıf yanıt alt gruplarına ayrılan POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 incelendiğinde, Grup 1b ve Grup 2b, Grup 1a ve Grup 2a'ya kıyasla üç kat daha fazla oosit toplandığı gözlemlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Ovaryan rezervi azalmış ve genç hastaları içeren Grup 3'te, ortalama toplanan oosit sayısı 3 (çeyrekler arası: 2-4) iken, yaşça ileri ve ovaryan rezervi azalmış olan hastaları içeren Grup 4'te bu sayı 2 (çeyrekler arası: 1-3) olarak bulunmuştur. Ovaryan rezerv testleri normal olan genç hastaları içeren Grup 1'de, ortalama toplanan oosit sayısı 6 (çeyrekler arası: 4-8), yaşça ileri ve ovaryan rezerv testleri normal olan hastaları içeren Grup 2'de ise 5 (çeyrekler arası: 3-7) olarak tespit edilmiştir. Grup 3'teki hastaların, Grup 4'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla oosit topladığı görülmüştür ($p < 0.001$). Ancak, Grup 1 ve Grup 2 arasında toplanan oosit sayısındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.164$).

Ana gruplar (POSEIDON, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna) arasındaki Metafaz 2 (MII) oosit sayıları incelendiğinde, Non-POSEIDON grubunda tespit edilen ortalama 10 (çeyrekler arası: 9-12) değeri, gruplar arasındaki en yüksek MII oosit sayısı olarak bulundu. Bologna grubunda belirlenen ortalama MII oosit sayısı 1 (çeyrekler arası: 1-2) ile gruplar arasında en düşük değer olarak saptandı. POSEIDON grubundaki hastaların ortalama MII oosit sayısı 3 (çeyrekler arası: 2-5) iken, Non-Bologna grubunda ortalama MII oosit sayısı 5 (çeyrekler arası: 2-8) olarak saptanmıştır. POSEIDON Grup 1'de ortalama MII oosit sayısı 4 (çeyrekler arası: 3-6), Grup 2'de ise 4 (çeyrekler arası: 2-6) olarak saptanmıştır. Buna karşın, ovaryan rezerv test sonuçları düşük olan Grup 3'te ortalama MII oosit sayısı 2 (çeyrekler arası: 1-3), Grup 4'te ise 1 (çeyrekler arası: 1-3) olarak belirlenmiştir. Bu durum, Grup 1 ve 2'deki hastaların Grup 3 ve 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla MII oosit topladığını göstermektedir ($p < 0.001$). Suboptimal yanıt veren gruplar, Grup 1b'de ortalama MII oosit sayısı 5 (çeyrekler arası: 4-7) ve Grup 2b'de ortalama MII oosit sayısı 5 (çeyrekler arası: 3-6) olarak saptanmıştır. Zayıf yanıt veren gruplar, Grup 1a'da ortalama MII oosit sayısı, 2 (çeyrekler arası: 1-2) ve Grup 2a'da ortalama MII oosit sayısı, 2 (çeyrekler arası: 1-2) olarak bulunmuştur. Beklenildiği gibi suboptimal yanıt veren gruplar, zayıf yanıt veren gruplara göre MII oosit sayıları anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,001$).

Çalışma gruplarının 2 pronükleus (2PN) sayılarına yönelik karşılaştırmalı analizinde, Non-POSEIDON grubunun ortalama 2PN sayısı 8 (çeyrekler arası: 6-10) ile gruplar arasında en yüksek değere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bologna grubunda ise ortalama 1 (çeyrekler arası: 1-2) ile en düşük 2PN sayısına sahip grup olduğu bulunmuştur. POSEIDON grubunun ortalama

2PN sayısı 3 (çeyrekler arası: 2-4) olurken, Non-Bologna grubunda bu değer 4 (çeyrekler arası: 2-6) olarak saptanmıştır. POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 hastalarında, ortalama 2PN sayıları sırasıyla 4 (çeyrekler arası: 3-5) ve 5 (çeyrekler arası: 3-6) olarak bulunmuştur. POSEIDON Grup 3 ve Grup 4'te ise 2PN sayıları sırasıyla 2 (çeyrekler arası: 1-3) ve 1 (çeyrekler arası: 1-2) olarak tespit edilmiştir. Suboptimal yanıt veren gruplar içerisinde, POSEIDON Grup 1b ve Grup 2b hastalarının ortanca 2PN oosit sayıları sırasıyla 5 (çeyrekler arası: 4-7) ve 5 (çeyrekler arası: 3-6) olarak kaydedilmiştir. Suboptimal yanıt veren gruplar, zayıf ovaryan yanıt gösteren Grup 1a ve Grup 2a hastalarının sırasıyla 2 (çeyrekler arası: 1-2) ve 2 (çeyrekler arası: 1-2) olarak belirlenen ortanca 2PN sayılarıyla kıyaslandığında, beklenildiği gibi anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Çalışma gruplarının embriyo sayıları incelendiğinde, Non-POSEIDON grubu ortanca 2 embriyo (çeyrekler arası: 1-3) ile en yüksek değere sahipken, Bologna grubu ortanca 1 embriyo (çeyrekler arası: 0-1) ile en az embriyo elde edilen grup olarak bulundu. POSEIDON grubunda ortanca embriyo sayısı 1 (çeyrekler arası: 1-2), Non-Bologna grubunda ise 1 (çeyrekler arası: 1-2) olarak tespit edilmiştir, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). POSEIDON Grup 1 ve Grup 2'nin ortanca embriyo sayıları sırasıyla 1 (çeyrekler arası: 1-2) ve 2 (çeyrekler arası: 1-2) iken, POSEIDON Grup 3 ve Grup 4'te bu sayılar sırasıyla 1 (çeyrekler arası: 0-1) ve 1 (çeyrekler arası: 0-1) olarak bulunmuştur. POSEIDON Grup 1 ve 2'de, sırasıyla ortanca 1 (çeyrekler arası: 1-2) ve 2 (çeyrekler arası: 1-2) embriyo elde edilirken, POSEIDON Grup 3 ve 4'te sırasıyla ortanca embriyo sayısı, 1 (çeyrekler arası: 0-1) ve 1 (çeyrekler arası: 0-1) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, iyi ovaryan rezervine sahip olan Grup 1 ve 2'nin, kötü ovaryan rezervlere sahip olan Grup 3 ve 4'e kıyasla daha fazla embriyo sayısına sahip olduklarını ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). İlginç olarak, yaşça ileri hastaları içeren POSEIDON Grup 2, genç hastaları içeren POSEIDON Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla embriyo sayısına sahiptir ($p=0,021$). Alt gruplar incelendiğinde, Suboptimal yanıt veren gruplar içinde, POSEIDON Grup 1b ve Grup 2b'nin hastalarının ortanca embriyo sayıları sırasıyla 1 (çeyrekler arası: 1-2) ve 2 (çeyrekler arası: 1-2) olarak belirlenmiştir. Buna karşın, zayıf ovaryan yanıt gösteren Grup 1a ve Grup 2a hastalarının embriyo sayıları sırasıyla 1 (çeyrekler arası: 1-1) ve 1 (çeyrekler arası: 1-2) olarak tespit edilmiştir. Bu durum, Suboptimal yanıt veren grupların zayıf yanıt veren gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla embriyo sayısına sahip olduğunu göstermektedir ($p<0,001$).

Gruplar toplam transfer sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. POSEIDON Grup 2b'deki hastalara diğer gruplardaki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yaklaşık 1 embriyo daha fazla transfer edildiği bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca, POSEIDON Grup 1a, Grup 2a, Grup 3, Grup 4 ve Bologna Grubu'nda yer alan hastaların toplam transfer sayıları anlamlı şekilde daha düşüktür; bu grupların toplam transfer sayısının ortanca değeri 1'dir (çeyrekler arası: 0-1) ($p<0,001$). (Tablo 4.3)

Non-POSEIDON grubunda gerçekleştirilen toplam transferlerin %91.7'si (222/242) blastosist embriyo aşamasında iken, POSEIDON grubunda %52.8'i (401/760) ve Non-Bologna grubunda %68.8'i (605/880) blastosist aşamasında transfer edilmiştir. Bologna grubunda yapılan blastosist transfer oranı ise sadece %14.8 (18/122 transfer) ile diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha azdır. Öte yandan, Bologna grubunda transferlerin %85.2'si (104/122 transfer) klivaj aşamasındaki embriyolarla gerçekleşmiştir. POSEIDON Grup 1a, Grup 2a, Grup 3, Grup 4 ve Bologna grubunda, blastokist transferleri yerine klivaj evresi embriyo transferlerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$).

Çalışmamızda, siklus iptal oranları gruplar arası karşılaştırıldığında; Bologna grubunda siklus iptali oranı %44,5 (97/218) ile en yüksek grup olarak belirlenmişken, Non-POSEIDON grubunda siklus iptali oranı %5,1 (13/255) ile en düşük grup olarak tespit edilmiştir. POSEIDON grubunda bu oran %23,7 (236/995), Non-Bologna grubunda ise %14,7 (152/1032) olarak kaydedilmiştir ($p<0,001$). POSEIDON alt grupları arasında Grup 4 %40,2 (113/281) ile en fazla siklus iptalinin olduğu grup olarak tespit edilmiştir.

Transfer tiplerinin gruplar arası karşılaştırmasında, Non-POSEIDON grubunda donma-çözme embriyo transfer oranı toplam transferlerin %58,4'ünü (149/255) oluşturarak en yüksek oran olarak tespit edilmiştir. Buna karşın POSEIDON grubunda bu oran %17,5 (174/995), Bologna grubunda %13,3 (29/218) ve Non-Bologna grubunda ise %28,5 (294/1032) olarak belirlenmiştir. Bu veriler, donma-çözme embriyo transferlerinin Non-POSEIDON grubunda diğer gruplara kıyasla daha sık tercih edildiğini, diğer taraftan POSEIDON grubunda %58,2 (579/995) ve Bologna grubunda %42,7 (93/218) oranında taze transferin yapıldığı gösterilmiştir. (Tablo 4.4)

	POSEIDON Grupları					BOLOGNA Grupları		p-değeri		
	Grup 1 n=359		Grup 2 n=172		Grup 3 n=183	Grup 4 n=281	Grup 5 (NP) n=255		Bologna n=218	Non-Bologna n=1032
	Grup 1a n=66	Grup 1b n=293	Grup 2a n=45	Grup 2b n=127						
Kadın yaşı, yıl	31 [28-32] 2a,2b,4,B,NB	30 [27-32] 2a,2b,4,B,NB	38 [36-40] 1a,1b,3,NP,NB	37 [36-39] 1a,1b,3,4,NP,NB	30 [28-32] 2a,2b,4,B,NB	39 [37-41] 1a,1b,2b,3,NP,NB	30 [27-33] 2a,2b,4,B,NB	40 [36-42] 1a,1b,3,NP,NB	31 [28-36] 1a,1b,2a,2b,3,4,B	<0.001
VKİ, kg/m2	25,2 [22,4-29,7]	24,2 [22,0-27,7]	25,4 [22,4-29,8]	24,0 [22,2-28,0]	24,0 [21,45-26,67]	24,1 [21,9-27,4]	23,8 [21,6-26,5]	24,8 [22,3-28,2]	24,1 [21,7-27,4]	0,06
İnfertilite süresi,ay	39 [26-61] 2b	48 [31-75] 3	40 [23-75]	50 [26-99] 1a,3	35 [21-54] 1b,2b,NP,B,NB	36 [14-74]	44 [27-67] 3	38 [18-77] 3	41 [26-68] 3	<0.001
İnfertilite nedeni, n (%)										
Erkek faktörü	9 (13,6%)	75 (25,6%) 2a,2b,3,4,B,NB	2 (4,4%) 1b,NP,NB	14 (11,0%) 1b	25 (13,7%) 1b	36 (12,8%) 1b	55 (21,6%) 2a	29 (13,3%) 1b	187 (18,1%) 1b,2a	<0.001
Endometriozis	0 (0%) B,NB	6 (2%)	2 (4,4%)	3 (2,4%)	8 (4,4%)	6 (2,1%)	4 (1,6%)	13 (6%) 1a	16 (1,6%) 1a	<0.001
Anovulasyon	9 (13,6%)	48 (16,4%)	2 (4,4%)	10 (7,9%)	1 (0,5%)	0 (0%)	49 (19,2%)	0 (0%)	119 (11,5%)	<0.001
Tubal	4 (6,1%)	22 (7,5%) 4,B	3 (6,7%)	6 (4,7%)	10 (5,5%)	5 (1,8%) 1b,NB	14 (5,5%)	3 (1,4%) 1b,NB	61 (5,9%) 4,B	<0.001
Açıklanamayan	44 (66,7%)	142 (48,5%) 2a,2b,3,4,B,NB	36 (80,0%) 1b,NP	94 (74%) 1b,NP	139 (76,0%) 1b,NP,NB	234 (83,3%) 1b,NP,NB	133 (52,2%) 2a,2b,3,4,B,NB	173 (79,4%) 1b,NP,NB	649 (62,9%) 1b,3,4,NP,B	<0.001
Over rezervi										
AMH, ng/ml	2,27 [1,67-4,30] 2a,3,4,NP,B	2,98 [2,08-4,75] 2a,2b,3,4,NP,B,NB	1,59 [1,42-2,08] 1a,1b,2b,3,4,B,NB	2,23 [1,64-3,13] 1b,2a,3,4,NP,B,NB	0,72 [0,39-0,93] 1a,1b,2a,2b,4,NP,NB	0,49 [0,23-0,80] 1a,1b,2a,2b,3,NP,NB	4,63 [2,93-7,07] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	0,46 [0,20-0,76] 1a,1b,2a,2b,NP,NB	2,30 [1,17-4,29] 1b,2a,2b,3,4,NP,B	<0.001
AFS, n	15 [8-24] 2a,2b,3,4,NP,B,NB	15 [11-23] 2a,2b,3,4,NP,B,NB	8 [5-11] 1a,1b,2b,4,B,NB	11 [8-16] 1b,2a,3,4,NP,B	6 [4-9] 1a,1b,2b,4,NP,B,NB	4 [3-7] 1a,1b,2a,2b,3,NP,B,NB	22 [14-31] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	4 [2-6] 1a,1b,2a,2b,3,4,NP,NB	13 [7-21] 1b,2a,3,4,NP,B	<0.001
Daha önce canlı doğum, n (%)	1 (1,5%) 2b	15 (5,1%)	4 (8,9%)	18 (14,2%) 1a	9 (4,9%)	18 (6,4%)	17 (6,7%)	20 (9,2%)	62 (6,0%)	0,008
Önceki siklus sayısı, n	0 [0-1] 4,B	0 [0-1] 4,B	0 [0-2]	0 [0-1] B	0 [0-1] B	0 [0-1] 1a,1b,B,NB	0 [0-1] B	1 [0-2] 1a,1b,2b,3,4,NP,NB	0 [0-1] 4,B	<0.001

VKİ: Vücut kitle indeksi; AMH: Anti-Müllerian Hormon; AFS: Antral Follikül Sayısı; NP: Non-POSEIDON

"1a", "1b", "2a", "2b", "3", "4", "NP", "B", "NB" üst simgeleri, ilgili grupların sırasıyla POSEIDON Grup-1a, Grup-1b, Grup-2a, Grup-2b, Grup-3, Grup-4, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna hastaları ile istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini belirtmektedir.

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

TABLO 4. 1: Çalışma Grubunun Demografik Ve Klinik Özellikleri

	POSEIDON Grupları					BOLOGNA Grupları		p-değeri		
	Grup 1 n=359		Grup 2 n=172		Grup 3 n=183	Grup 4 n=281	Grup 5 (NP) n=255		Bologna n=218	Non-Bologna n=1032
	Grup1a n=66	Grup 1b n=293	Grup 2a n=45	Grup 2b n=127						
Ovaryan stimülasyon süresi, gün	10 [9-12]	10 [9-12]	10 [8-11]	10 [9-12]	11 [9-12]	10 [8-12]	10 [9-11]	10 [8-12]	10 [9-12]	0,056
Hipofiz supresyon tipi, %										
GnRH-antagonist	72,40%	79,9% 3	66,70%	72,50%	63,4% 1b	70,70%	75,40%	66,30%	74,30%	0,03
GnRH-agonist	15,50%	11,70%	20,50%	22% NP	20,3% NP	14,00%	7,9% 2b,3,NB	12,60%	14,7% NP	0,006
Progesteron	12,10%	8,30%	12,80%	5,5% NP	2,6% NP,NB	6,8% NP	16,7% 2b,3,4,NB	8,60%	8,9% 3,NP	<0,001
Microdose Flare Up Agonist	0% 3,4,B,NB	0% 3,4,B,NB	0% 3,4,B,NB	0% 3,4,B,NB	13,7% 1a,1b,2a,2b,NP,NB	8,6% 1a,1b,2a,2b,NP,NB	0% 3,4,B,NB	12,6% 1a,1b,2a,2b,NP,NB	2,1% 1a,1b,2a,2b,3,4,NP,B	<0,001
Toplam Ünite	2663 [2063-3300] 3,NP	2400 [1800-3000] 2a,2b,3,4,B,NB	2700 [2400-3300] 1b,NP	2775 [2250-3375] 1b,3,NP,B	3300 [2700-4125] 1a,1b,2b,NP,NB	3000 [2100-3900] NP,1b,NB	2063 [1688-2700] 1a,2a,2b,3,4,B,NB	3188 [2275-4125] 1b,2b,NP,NB	2588[1995-3300] 1b,3,4,NP,B	<0,001
Gonadotropin tipi, %										
HMG	44,0% NP	25,2% 2a,3,4,B	51,1% 1b,NP	33,1% NP	41% 1b,NP,NB	42,8% 1b,NP,NB	16,5% 1a,2a,2b,3,4,B,NB	44,5% 1b,NP,NB	30,0% 3,4,NP,NB	<0,001
Rec-FSH	39,3% 4,NP	58,4% 2a,2b,3,4,B,NB	20% 1b,NP,NB	37% 1b,4,NP,B	21,9% 1b,NP,NB	18,2% 1a,1b,2b,NP,NB	65,1% 1a,2a,2b,3,4,B,NB	19,7% 1b,2b,NP,NB	45,3% 1b,2a,3,4,NP,B	<0,001
Rec-FSH+HMG	16,7% 3,4,B	16,4% 3,4,B,NB	28,90%	29,90%	37,1% 1a,1b,NP,NB	39% 1a,1b,NP,NB	18,4% 3,4,B	35,8% 1a,1b,NP	24,7% 1b,3,4	<0,001
Tetik günü serum E2 düzeyi, pg/ml	1225,5 [645-2052] 4,NP,B,NB	1854 [1090-2827] 2a,3,4,NP,B	1187 [776-2054] 1b,2b,4,NP,B	2019 [1194-2704] 2a,3,4,NP,B	863,5 [461,5-1461] 1b,2b,NP,NB	626,5 [348-1143] 1a,1b,2a,2b,NP,NB	3036 [1983-4553] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	586 [306-1007] 1a,1b,2a,2b,NP,NB	1739 [862-2866] 1a,2a,3,4,NP,B	<0,001
Tetik günü serum P4 düzeyi, ng/mL	0,6 [0,3-1,1]	0,7 [0,4-1]	0,5 [0,3-0,8]	0,7 [0,5-1,1]	0,4 [0,3-0,8]	0,4 [0,3-0,6]	1 [0,6-1,4]	0,4 [0,3-0,6]	0,7 [0,4-1,1]	0,172

VKİ: Vücut kitle indeksi; AMH: Anti-Müllerian Hormon; AFS: Antral Follikül Sayısı; NP: Non-POSEIDON

"1a", "1b", "2a", "2b", "3", "4", "NP", "B", "NB" üst simgeleri, ilgili grupların sırasıyla POSEIDON Grup-1a, Grup-1b, Grup-2a, Grup-2b, Grup-3, Grup-4, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna hastaları ile istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini belirtmektedir.

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

TABLO 4.2: Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri

	POSEIDON Grupları					BOLOGNA Grupları		p-değeri		
	Grup 1	Grup 2		Grup 3	Grup 4	Grup 5 (NP)	Bologna		Non-Bologna	
	n=359	n=172		n=183	n=281	n=255	n=218		n=1032	
	Grup1a n=66	Grup 1b n=293	Grup 2a n=45	Grup 2b n=127						
Tetikleme yöntemi, %										
hCG	77,3% 3,NP	65,2% 2a,3,4,NP,B	88,9% 1b,NP,NB	78,0% 3,4,B,NP	96,2% 1a,1b,2b,NP,NB	92,5% 1b,2b,NP,NB	35,3% 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	93,1% 1b,2b,NP,NB	68,2% 2a,3,4,NP,B	<0,001
GnRH-agonist	22,7% 3,NP,B	30,0% 2a,2b,3,4,NP,B	8,9% 1b,NP,NB	16,5% 1b,3,NP,NB	2,2% 1a,1b,2b,NB	5,7% 1b,NP,NB	62,7% 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	5,1% 1a,1b,NP,NB	28,8% 2a,2b,3,4,NP,B	<0,001
Double trigger	0% 1b,NB	4,8% 1a	2,20%	5,50%	1,60%	1,80%	2,00%	1,80%	3% 1a	<0,001
Toplanan oosit sayısı, n	2 [2-3] 1b,2b,3,NP,NB	7 [5-8] 1a,2a,3,4,NP,B	2 [2-3] 1b,2b,3,NP,NB	6 [5-8] 1a,2a,3,4,NP,B,NB	3 [2-4] 1a,1b,2a,2b,4,NP,B,NB	2 [1-3] 1b,2b,3,NP,NB	13 [11-15] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	2 [1-3] 1b,2b,3,NP,NB	6 [3-9] 1a,2a,2b,3,4,NP,B	<0,001
Toplanan metafaz-2 oosit sayısı, n	2 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	5 [4-7] 1a,2a,3,4,NP,B	2 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	5 [3-6] 1a,2a,3,4,NP,B	2 [1-3] 1a,1b,2a,2b,4,NP,B,NB	1 [1-3] 1b,2b,3,NP,NB	10 [9-12] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	1 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	5 [2-8] 1a,2a,3,4,NP,B	<0,001
2PN sayısı, n	2 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	4 [3-5] 1a,2a,3,4,NP,B,NB	2 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	4 [3-5] 1a,2a,3,4,NP,B,NB	2 [1-3] 1a,1b,2a,2b,4,NP,B,NB	1 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	8 [6-10] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	1 [1-2] 1b,2b,3,NP,NB	4 [2-6] 1a,1b,2a,2b,3,4,NP,B	<0,001
Toplam embriyo sayısı, n	1 [0-1] 1b,2b,NP,NB	1 [1-2] 1a,2b,3,4,NP,B,NB	1 [0-2] 2b,NP,NB	2 [1-2] 1a,1b,2a,3,4,NP,B	1 [0-1] 1b,2b,NP,NB	1 [0-2] 1b,2b,NP,NB	2 [1-3] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	1 [0-1] 1b,2b,4,NP,NB	1 [1-2] 1a,1b,2a,3,4,NP,B	<0,001
Transfer edilen embriyo sayısı, n	1 [1-1] 2a,2b,4,NP,B,NB	1 [1-1] 2b,3,4,NP,NB	1 [1-2] 1a,2b,3	2 [1-2] 1a,1b,2a,3,4,NP,B,NB	1 [1-1] 1b,2a,2b,4,NP,B,NB	1 [1-2] 1a,1b,2b,3,B	1 [1-2] 1a,1b,2b,3	1 [1-2] 1a,2b,3,4	1 [1-2] 1a,1b,2b,3	<0,001
Toplam transfer sayısı, n	1 [0-1] 1b,2b,NP,NB	1 [1-1] 1a,2a,3,4,NP,B	1 [0-1] 1b,2b,NP,NB	1 [1-1] 1a,2a,3,4,NP,B	1 [0-1] 1b,2b,4,NP,B,NB	1 [0-1] 1b,2b,3,NP,NB	1 [1-1] 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	1 [0-1] 1b,2b,3,NP,NB	1 [1-1] 1a,2a,3,4,NP,B	<0,001

AMH: Anti-Müllerian Hormon; AFS: Antral Follikül Sayısı; hCG: Human Chorionic Gonadotropin; NP: Non-POSEIDON; PN: ProNükleus; VKİ: Vücut kitle indeksi;

"1a", "1b", "2a", "2b", "3", "4", "NP", "B", "NB" üst simgeleri, ilgili grupların sırasıyla POSEIDON Grup-1a, Grup-1b, Grup-2a, Grup-2b, Grup-3, Grup-4, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna hastaları ile istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini belirtmektedir.

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

TABLO 4.3: Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri (Devam Tablosu-1)

POSEIDON Grupları

BOLOGNA Grupları

	POSEIDON Grupları				Grup 3 n=183	Grup 4 n=281	Grup 5 (NP) n=255	Bologna n=218	Non-Bologna n=1032	p-değeri
	Grup 1 n=359	Grup 2 n=172	Grup 3 n=183	Grup 4 n=281						
	Grup1a n=66	Grup 1b n=293	Grup 2a n=45	Grup 2b n=127						
Transfer edilen embriyo evresi, n (%)										
Klivaj	29(61,7%) 1b,NP,NB	54(20,3%) 1a,2a,3,4,B,NB	27(87,1%) 1b,2b,3,NP,NB	41(36,3%) 2a,4,NP,B	69(51,1%) 1b,2a,4,NP,B,NB	139(82,7%) 1b,2b,3,NP,NB	20(8,3%) 1a,2a,2b,3,4,B,NB	104(85,2%) 1b,2b,3,NP,NB	275(31,3%) 1a,1b,2a,3,4,NP,B	<0,001
Blastokist	18(38,3%) 1b,NP,NB	212(79,7%) 1a,2a,3,4,B,NB	4(12,9%) 1b,2b,3,NP,NB	72(63,7%) 2a,4,NP,B	66(48,9%) 1b,2a,4,NP,B,NB	29(17,3%) 1b,2b,3,NP,NB	222(91,7%) 1a,2a,2b,3,4,B,NB	18(14,8%) 1b,2b,3,NP,NB	605(68,8%) 1a,1b,2a,3,4,NP,B	<0,001
Transfer tipi, n (%)										
Donma-çözme	11(16,7%) NP	75(25,6%) 3,4,NP,B	5(11,1%) NP,NB	25(19,7%) NP	18(9,8%) 1b,NP,NB	40(14,2%) 1b,NP,NB	149(58,4%) 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	29(13,3%) NP,1b,NB	294(28,5%) 2a,3,4,NP,B	<0,001
Taze transfer	36(54,5%)	186(63,5%) 3,4,NP,NB	26(57,8%)	87(68,5%) 4,NP,B,NB	117(63,9%) 4,NP,B	127(45,2%) 1b,2b,3,NB	89(34,9%) 1b,2b,3,NB	93(42,7%) 1b,2b,3,NB	575(55,7%) 1b,2b,4,NP,B	<0,001
Taze+Donma-çözme	0(0%)	5(1,7%)	0(0%)	1(0,8%)	0(0%)	1(0,4%)	4(1,6%)	0(0%)	11(1,1%)	-
Siklus iptal	19(28,8%) 1b,NP	27(9,2%) 1a,3,4,B,NB	14(31,1%) NP	14(11%) 3,4,B	48(26,2%) 1b,2b,NP,B,NB	113(40,2%) 1b,2b,NP,NB	13(5,1%) 1a,2a,3,4,B,NB	96(44%) 1b,2b,3,NP,NB	152(14,7%) 1b,3,4,NP,B	<0,001
Birden fazla ET siklusu olan hastalar, n (%)	2 (3%)	17 (5,8%)	2 (4,4%)	4 (3,1%)	7 (3,8%)	1 (0,3%)	62 (24,3%)	2 (0,9%)	90 (8,7%)	-
PGT-A yapılan siklus oranı, n (%)	0(0%)	3 (1%)	1 (2,2%)	1 (0,8%)	1 (0,6%)	0(0%)	3(1,2%)	1/ 218 (0,5%)	8/ 1032 (0,8%)	0,246
Blastokist morfolojisi*, n, (%)										
Çok iyi	5(35,7%)	74(40,9%) 2a,NP	0(0%) 1b,2b,3,4,NP,NB	25(42,4%) 2a	20(40%) 2a	7(41,2%) 2a	80(62%) 1b,2a,NB	3(33,3%)	208(46,7%) 2a,NP	<0,001
İyi	1(7,1%)	15(8,3%)	0(0%)	5(8,5%)	3(6%)	0(0%)	10(7,8%)	0(0%)	34(7,6%)	
Orta	4(28,6%)	44(24,3%) B	3(75%) B	10(16,9%) B	13(26%) B	3(17,6%)	24(18,6%) B	0(0%) 1b,2a,2b,3,NP,NB	101(22,7%) B	<0,001
Kötü	4(28,6%)	48(26,5%) NP	1(25%)	19(32,2%)	14(28%)	7(41,2%)	15(11,6%) 1b,B,NB	6(66,7%) NP	102(22,9%) NP	0,001

AMH: Anti-Müllerian Hormon; AFS: Antral Follikül Sayısı; ET:Embriyo Transferi; NP: Non-POSEIDON; PGT-A: Preimplantasyon Genetik Test-Anöploid için, VKİ: Vücut kitle indeksi

"1a", "1b", "2a", "2b", "3", "4", "NP", "B", "NB" üst simgeleri, ilgili grupların sırasıyla POSEIDON Grup-1a, Grup-1b, Grup-2a, Grup-2b, Grup-3, Grup-4, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna hastaları ile istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini belirtmektedir.

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

*Blastokist morfolojisi derecelendirmesi, Çok iyi (3AA, 4AA, 5AA), İyi (3,4,5,6 AB veya BA), Orta (3,4,5,6 BB veya AC veya CA) ve Kötü (3,4,5,6 BC veya CC) olarak yapılmıştır. Birden fazla embriyo transfer edildiği takdirde en iyi morfolojide olan embriyo dikkate alınarak derecelendirme yapılmıştır.

TABLO 4.4: Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri (Devam Tablosu-2)

Çalışmamız gebelik sonuçları yönünden değerlendirildiğinde, Non-POSEIDON grubunda klinik gebelik oranı %58 (148/255), devam eden gebelik oranı %51 (130/255) ve kümülatif canlı doğum oranı %49,8 (127/255) olarak saptanmıştır. Non-POSEIDON diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla gebelik oranlarına sahiptir ($p<0,001$). Bologna grubunda klinik gebelik oranı %10,6 (23/218), devam eden gebelik oranı %8,7 (19/218) ve kümülatif canlı doğum oranı %8,7 (19/218) ile en düşük gebelik oranlarına sahip grup olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). POSEIDON grubunda klinik gebelik oranı %26,6 (265/995), devam eden gebelik oranı %23 (229/995) ve kümülatif canlı doğum oranı %22,7 (226/995) olarak tespit edilmiştir. Non-Bologna grubunda, klinik gebelik oranı %37,8 (390/1032), devam eden gebelik oranı %32,9 (340/1032), ve kümülatif canlı doğum oranı %32,4 (334/1032) olarak bulunmuştur. Bu oranlar, Non-POSEIDON grubundan daha düşük olmakla birlikte, Bologna ve POSEIDON gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p<0,001$).

Non-POSEIDON grubu, POSEIDON grubuna kıyasla iki kat; Non-Bologna grubu ise Bologna grubuna kıyasla dört kat daha yüksek kümülatif canlı doğum oranına sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). POSEIDON alt grupları arasında yapılan incelemede, Grup 1'in %32,3 (116/359) ile en yüksek kümülatif canlı doğum oranına, Grup 4'ün ise %10,7 (30/281) ile en düşük orana sahip olduğu belirlenmiştir. Grup 3'ün kümülatif canlı doğum oranı %20,8 (38/183) iken, Grup 2'de bu oran %24,4 (42/172) olarak saptanmıştır; ancak, bu iki grup arasında kümülatif canlı doğum oranları açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Suboptimal ovaryan yanıtı sahip Grup 1b ve Grup 2b'deki kümülatif canlı doğum oranları sırasıyla %34,1 (100/293) ve %27,6 (35/127) olup, zayıf yanıtı sahip Grup 1a ve Grup 2a'da bu oranlar %24,2 (16/66) ve %15,6 (7/45) olarak kaydedilmiştir. Bu gruplar arasındaki oran farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4.5)

	POSEIDON Grupları					BOLOGNA Grupları		p-değeri		
	Grup 1		Grup 2		Grup 3	Grup 4	Grup 5 (NP)		Bologna	Non-Bologna
	n=359		n=172		n=183	n=281	n=255		n=218	n=1032
	Grup1a n=66	Grup 1b n=293	Grup 2a n=45	Grup 2b n=127						
Klinik gebelik oranı, n (%)	22 (33,3%) NP	142 (48,5%) 3,4,NP,B	13 (28,9%) NP	56 (44,1%) 4,NP,B	51 (27,9%) 1b,NP,NB	51 (18,1%) 1b,2b,NP,NB	148 (58%) 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	23 (10,6%) 1b,2b,NP,NB	390 (37,8%) 3,4,NP,B	<0,001
Devam eden gebelik oranı, n (%)	17 (25,8%) NP	102 (34,8%) 3,4,NP,B	7 (15,6%) NP,NB	35 (27,6%) 4,NP,B	38 (20,8%) 1b,NP,B,NB	30 (10,7%) 1b,2b,NP,NB	130 (51%) 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	19 (8,7%) 1b,2b,3,NP,NB	340 (32,9%) 2a,3,4,NP,B	<0,001
Taze transfer transfer başına canlı doğum oranı, n/n (%)	11/36 (30.6%)	66/186 (35.5%) 4,B	5/26 (19.2%)	22/87 (25.3%)	29/117 (24.8%)	22/127 (17.3%) 1b,NP,NB	40/89 (44.9%) 4,B	13/93 (14.0%) 1b,NP,NB	182/575 (31.7%) 4,B	<0,001
Donma çözme transfer başına canlı doğum oranı, n/n (%)	6/13 (46.2%)	35/97 (36.1%)	2/7(28.6%)	11/30 (36.7%)	15/25 (60%) 4,B	8/41 (19.5%) 3,NP,NB	96/215 (44.7%) 4	7/31 (22.6%) 3	165/395 (41,8%) 4	0,008
Kümülatif doğum oranı, n (%)	16 (24,2%) NP	100 (34,1%) 3,4,NP,B	7 (15,6%) NP	35 (27,6%) 4,NP,B	38 (20,8%) 1b,NP,B,NB	30 (10,7%) 1b,2b,NP,NB	127 (49,8%) 1a,1b,2a,2b,3,4,B,NB	19 (8,7%) 1b,2b,3,NP,NB	334 (32,4%) 3,4,NP,B	<0,001

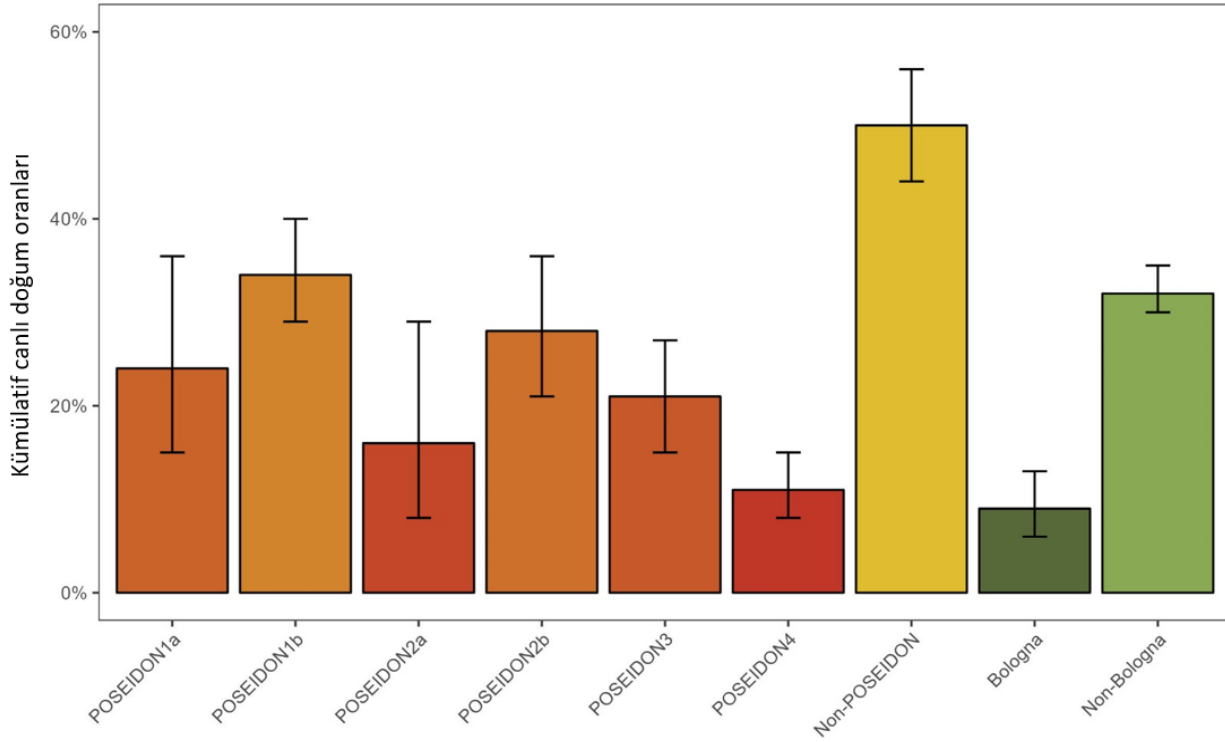
VKİ: Vücut kitle indeksi; AMH: Anti-Müllerian Hormon; AFS: Antral Follikül Sayısı; NP: Non-POSEIDON

"1a", "1b", "2a", "2b", "3", "4", "NP", "B", "NB" üst simgeleri, ilgili grupların sırasıyla POSEIDON Grup-1a, Grup-1b, Grup-2a, Grup-2b, Grup-3, Grup-4, Non-POSEIDON, Bologna ve Non-Bologna hastaları ile istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiğini belirtmektedir.

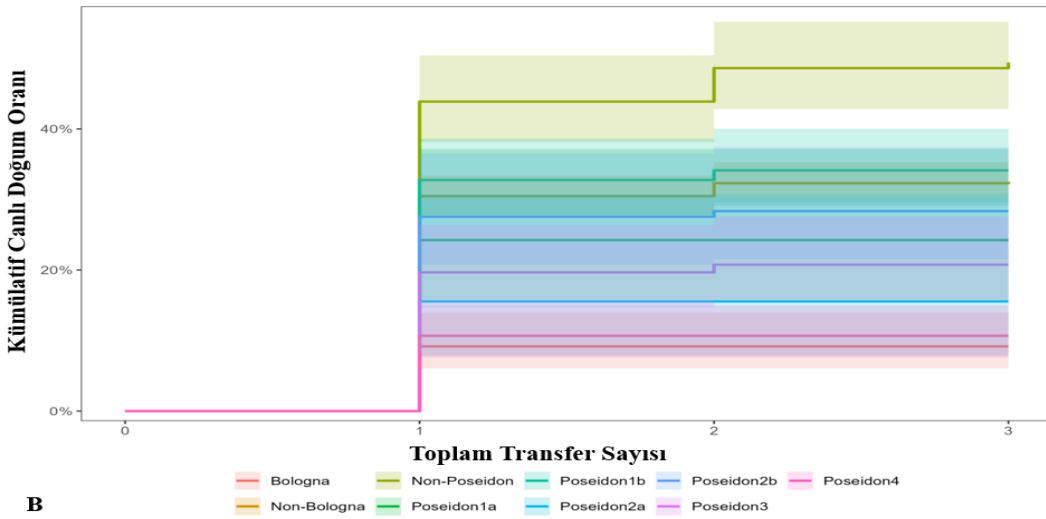
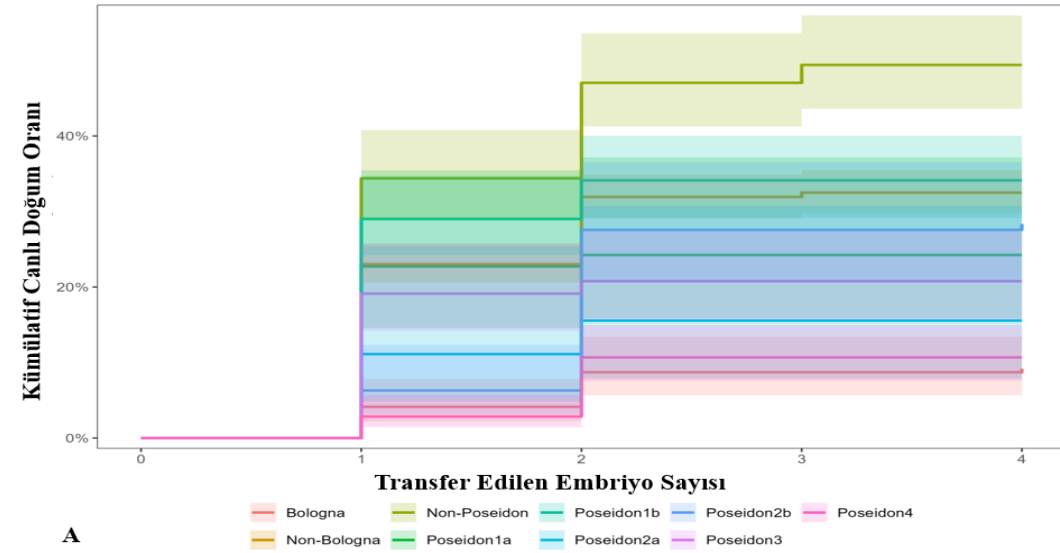
Veriler aksi belirtilmedikçe medyan (%25 – %75; çeyrekler açıklığı), sayı (n) veya yüzde (%) olarak sunulmuştur.

TABLO 4.5: Çalışma Grubunun Gebelik Sonuçları

POSEIDON ve Bologna alt gruplarının kümülatif canlı doğum oranlarının karşılaştırması Şekil 4.4'te gösterilmektedir. Ayrıca, POSEIDON ve Bologna kriterlerine göre sınıflandırılan hasta gruplarının, transfer edilen embriyo sayısına ve transfer sayısına göre sağ kalım oranları Şekil 4.5'te sunulmaktadır.



ŞEKİL 4.4: POSEIDON ve Bologna Gruplarının Kümülatif Canlı Doğum Oranlarının Karşılaştırılması



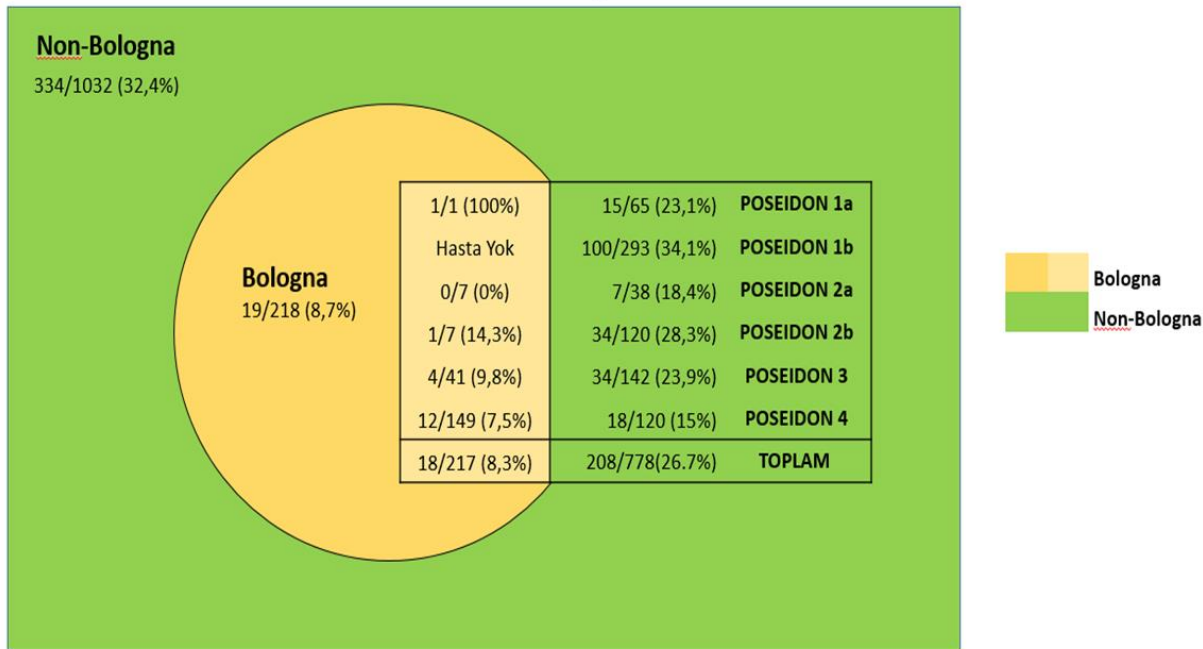
ŞEKİL 4.5: POSEIDON ve Bologna Sınıflamalarına Göre Transfer Edilen Embriyo Sayısının ve Transfer sayısının Kümülatif Canlı Doğum Oranları Üzerindeki Etkisi: Yukarıda gösterilen grafiklerde, canlı doğum oranları, sansürlenmemiş verilere dayanarak non-parametrik Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmıştır. 'Zaman' değişkeni olarak, (A) grafiğinde transfer edilen embriyo sayısı, (B) grafiğinde ise toplam transfer sayısı (donma-çözme transferleri ve taze transferler dahil) x ekseninde görülmektedir. Her iki durumda da y eksenindeki 'olay', canlı doğum vakası olarak tanımlanmıştır. Grafiklerdeki çizgiler, tedavi sürecinin başından itibaren, belirlenen zaman noktasına kadar canlı doğum elde edilen hastaların kümülatif oranlarını göstermektedir. Aynı zamanda, bu çizgilerin çevresindeki renkli alanlar, ilgili oranların istatistiksel güven aralıklarını temsil etmektedir.

Çalışmamızda, kümülatif canlı doğum oranlarının Non-POSEIDON grubu referans alınarak hesaplanan düzeltilmiş odds oranları TABLO 4.4'te gösterilmiştir. Bologna grubu, 0,096'lık odds oranıyla (95% CI: 0,057-0,163) incelenen tüm gruplar arasında en düşük doğum ihtimaline sahiptir. Tüm POSEIDON gruplarının toplam odds oranı 0,296 (95% CI: 0,222-0,396) olarak hesaplanmıştır, bu durum POSEIDON ve Bologna kriterlerini karşılayan hastaların genel olarak daha az canlı doğum ihtimaline sahip olduğunu göstermektedir. POSEIDON Grup 4 için odds oranı 0,12 (95% CI: 0,077-0,189) olarak hesaplanmış ve bu oran, POSEIDON grupları arasında en düşük canlı doğum ihtimali olduğu saptanmıştır. Ayrıca, Non-Bologna grubunun odds oranı 0,482 (95% CI: 0,391-0,595) olup POSEIDON Grup 1'in odds oranı 0,481 (95% CI: 0,385-0,671) ile benzerdir.

Hasta Grupları	Odds oranı	95% CI	p-değeri
Non-POSEIDON (GRUP5)*	1	-	-
POSEIDON Grup 1a	0,323	0,175-0,596	<0,001
POSEIDON Grup 1b	0,522	0,369-0,739	<0,001
POSEIDON Grup 1 (1a+1b)	0,481	0,385-0,671	<0,001
POSEIDON Grup 2a	0,186	0,080-0,433	<0,001
POSEIDON Grup 2b	0,383	0,242-0,608	<0,001
POSEIDON Grup 2 (2a+2b)	0,326	0,212-0,500	<0,001
POSEIDON Grup 3	0,264	0,171-0,408	<0,001
POSEIDON Grup 4	0,120	0,077-0,189	<0,001
Tüm POSEIDON Grupları	0,296	0,222-0,396	<0,001
Bologna	0,096	0,057-0,163	<0,001
Non-Bologna	0,482	0,391-0,595	<0,001
*Referans kategori.			

TABLO 4.6: POSEIDON ve Bologna Gruplarına Göre Bir IVF/ICSI Aspirasyon Siklusunda Elde Edilen Kümülatif Doğum Oranlarına İlişkin Düzeltilmiş Odds Oranları

POSEIDON alt gruplarında Bologna kriteri varlığının kümülatif canlı doğum oranlarına etkisi Şekil 4.6' te gösterilmektedir. POSEIDON Grup 1a, 1b, 2a ve 2b alt gruplarında, Bologna kriterini sağlayan hasta sayısı oldukça az olması, bu gruplardaki etkinin istatistiksel olarak güvenilir bir şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bologna kriterlerini sağlayan hastaların, aynı zamanda POSEIDON sınıflandırma sisteminde Grup 3 ve Grup 4 kriterlerini daha fazla sayıda sağladıkları gözlemlenmiştir. Hem POSEIDON hem de Bologna kriterlerini sağlayan hastalardaki kümülatif canlı doğum oranı %8,3 (18/217) olduğu gözlemlenmiştir. POSEIDON kriterlerini sağlayan ancak Bologna kriterlerini karşılamayan hastalardaki %26,7 (208/778) oranına göre dikkate değer derecede düşüktür.



ŞEKİL 4.6: Poseidon Alt Gruplarında Bologna Kriteri Varlığının Kümülatif Canlı Doğum Oranları Üzerindeki Etkisi: Şekilde sunulan rakamlar n/N (%) formatında verilmiştir. Burada 'n', kümülatif canlı doğumların sayısını ifade ederken; 'N', o grup için toplam hasta sayısını belirtirken, elde edilen oranlar yüzdelerle (%) ifade edilmektedir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, zayıf over yanıtını tanımlamak için kullanılan Bologna ve POSEIDON kriterlerini temel alarak, IVF sikluslarının sonuçlarını ve kümülatif canlı doğum oranlarını karşılaştırdık. Literatürde, POSEIDON kriterleriyle yapılan çalışmalarda genellikle çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık yarısının zayıf over yanıtı tanısı aldığı görülmekteyken, çalışmamızda POSEIDON kriterlerine göre zayıf over yanıtı tanısı konulan hasta oranı %79,6 (955/1250) olarak tespit edilmiştir. (20, 72) Bu oran, literatürdeki çalışmalara kıyasla yüksektir, dolayısıyla kliniğimizin hasta popülasyonunun, POSEIDON kriterlerine göre zayıf over yanıtı alan hasta sayısında önemli ölçüde yüksek bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda Poseidon Grup 1 ve Grup 2'ye dahil edilen hastaların oranı %42,5 (531/1250) olarak belirlenmiş, bu da çalışmamızda her on hastadan dört tanesinin beklenmedik zayıf ovaryan yanıt gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Yardımcı üreme teknolojilerinin (YÜT) temel hedefi, term tekil canlı bir bebeğin doğumunu sağlamak olduğundan, çalışmamızın ana odak noktası; kümülatif canlı doğum oranlarının karşılaştırılmasıdır. Bologna kriterlerini karşılayan hastalar, tüm gruplar içinde en düşük kümülatif canlı doğum oranına sahipken; Non-Bologna grubu, Bologna grubuna kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksek bir kümülatif canlı doğum oranına sahiptir. Tüm gruplar içinde en yüksek kümülatif canlı doğum oranı Non-POSEIDON grubunda gözlemlenmiş olup, bu oran POSEIDON grubuna kıyasla iki kat daha fazladır. Bu bulgular ışığında, Bologna kriterleri, en kötü prognozlu hastaları içerirken, Bologna kriterlerine uymayan hastaların olduğu Non-Bologna grubunun, Non-POSEIDON grubundaki hastalara göre daha az kümülatif canlı doğum oranlarının olduğu görülmektedir. Bu durum, Non-Bologna grubunda hâlâ kötü prognozlu hastaların var olduğunu gösterirken, Bologna kriterlerinin kötü prognozlu hastaları etkin bir şekilde sınıflandıramadığını ve farklı prognoz gruplarını ayırtmada yetersiz kaldığını net bir şekilde göstermektedir.

POSEIDON alt grupları arasında yapılan incelemede, genç ve over rezervi normal olup, 4-9 arasında oosit toplanan Grup 1b'nin en yüksek kümülatif canlı doğum oranına sahip olduğu bulunmuştur. Beklenildiği üzere, yaşça ileri ve over rezervi azalmış olan Grup 4 ise en düşük kümülatif canlı doğum oranına sahip grup olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, yaşça ileri olmalarına rağmen over rezervi normal olan Grup 2'nin, genç fakat over rezervi azalmış olan Grup 3'e kıyasla daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğunu tespit ettik. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen, Grup 3'ün daha yüksek oranlarda canlı doğum sergilemesi beklenirken, elde edilen sonuçlar bu beklentinin aksine çıkmıştır. Bu sonuçların altında yatan nedenleri araştırmak amacıyla Grup 2'nin alt grupları incelendiğinde, 4'ten az oosit toplanan Grup 2a'nın, Grup 3'ten daha düşük kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu; ancak 4-9 oosit

toplanan Grup 2b'nin, Grup 3'e kıyasla daha yüksek kümülatif canlı doğum oranları sergilediği gözlemlenmiştir. Grup 2b'nin daha yüksek hasta sayısına sahip olması, bu grubun sonuçları üzerinde daha ağır basmasına ve dolayısıyla Grup 2'nin genel sonuçlarını yükseltmesine neden olabilir. Ayrıca, ülkemizdeki mevzuat gereği Grup 3 hastalarına uygulanan tek embriyo transferi politikası, bu grubun Grup 2'ye kıyasla düşük kümülatif canlı doğum oranları göstermesine neden olan başka bir faktör olabilir. Ayrıca, POSEIDON Grup 1 ve Grup 2 içinde, 4-9 oosit toplanarak suboptimal yanıt gösteren Grup 1b ve Grup 2b'nin, 4'ten daha az oosit toplanarak zayıf yanıt gösteren Grup 1a ve Grup 2a'ya kıyasla daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, toplanan oosit sayısının canlı doğum için bağımsız prognostik belirteç olduğunu belirten literatürdeki çalışmalarla uyumludur. (4, 67, 73)

Çalışmamızda, POSEIDON Grup 1'in Grup 2'ye göre ve Grup 3'ün Grup 4'e göre daha yüksek kümülatif canlı doğum oranları sergilemesi gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, over rezervleri benzer olan gruplar arasında, yaşı kümülatif canlı doğum oranları üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Literatüre uygun olarak, bu bulgular kadın yaşının, yüksek implantasyon kapasitesine sahip kaliteli embriyolar elde etmede niceliksel olarak önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir. (41, 74)

Çalışmamızda, Bologna kriterlerine uyan hastaların, POSEIDON Grup 1b, Grup 2b, Grup 3, Non-POSEIDON ve Non-Bologna gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, POSEIDON sınıflamasında Grup 1a, Grup 2a ve Grup 4 ile Bologna kriterlerine uyan hastalar arasında kümülatif canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, POSEIDON sınıflamasındaki Grup 1a, Grup 2a ve Grup 4'ün, Bologna kriterlerine uygun düşük prognozlu hastaları benzer şekilde temsil ettiğini göstermektedir. Bu, Bologna kriterlerinin dar bir spektrumda kötü prognozlu hastaları sınıflandırdığını göstermektedir. Ancak, POSEIDON sınıflaması, zayıf over yanıtı gösteren hastaları daha detaylı olarak inceleyerek, daha spesifik gruplarla daha kesin prognozlar sunma kapasitesine sahip olduğunu çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde ortaya koymaktadır. (60, 75, 76)

2019 yılında Leijdekkers ve arkadaşları (77), Hollanda'da gerçekleştirilen çok merkezli gözlemsel OPTIMIST kohort çalışmasından alınan verileri kullanarak, ilk defa POSEIDON kriterlerine göre belirlenen hastalarda kümülatif canlı doğum oranlarını incelemişlerdir. Çalışmada, Anti-Müller Hormonu (AMH) değerleri kullanılarak hasta sınıflandırması yapılmış ve POSEIDON hastaları için %56'lık bir kümülatif canlı doğum oranı bildirilmiştir. Bu oran, bizim çalışmamızda elde edilen %22,7'lik orandan belirgin şekilde yüksektir. Ancak, Leijdekkers ve ekibinin kümülatif canlı doğum oranlarını hesaplama yöntemi, bizim ICMART tanımına dayalı yöntemimizden farklıdır. Onlar, tedaviyi yarıda bırakan hastaların tedaviye devam edenlerle benzer gebelik oranlarına sahip olduğunu varsayan 'optimal' ve tedaviyi bırakanların hiç gebe kalmadığını öngören 'konservatif' olmak üzere iki farklı hesaplama metodunu kullanmışlardır. Bu metodolojik

yaklaşımlar, kümülatif canlı doğum oranlarının hesaplanmasında önemli farklar oluşturur. Ayrıca, elde edilen yüksek kümülatif gebelik oranlarının bir diğer nedeni olarak, 18 ay boyunca gerçekleştirilen birden fazla stimülasyon siklusundan elde edilen kümülatif sonuçların değerlendirilmesi gösterilebilir. Bu metodolojik farklılık, Leijdekkers ve meslektaşlarının çalışmasını, tek bir stimülasyon siklusundan elde edilen canlı doğum oranlarını değerlendiren çalışmamızdan temelde ayırmaktadır.

2019 yılında Li ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen (78), 26 bin 697 siklus içeren geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada, POSEIDON hastalarında siklus başına %43 kümülatif canlı doğum oranı saptanmıştır. Bu oran bizim çalışmamızdakine benzer olarak Grup 1'den Grup 4'e doğru azalan bir eğilim göstermektedir. Çalışma, üç ardışık siklustan sonra Grup 1, 2 ve 3'teki hastaların prognozlarının iyileştiğini göstermekte ve bu bilginin hastalarla paylaşılmasının önemini vurgulamaktadır. Çalışmanın kümülatif canlı doğum oranlarını hesaplama yöntemi Leijdekkers ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer metodolojidedir, bizim çalışmamızda kullandığımız ICMART tanımına uyan yöntemden farklıdır. Ayrıca, çalışmanın Non-POSEIDON gibi bir kontrol grubu eksikliği, POSEIDON alt gruplarının olmaması ve birden fazla aspirasyon siklusunu içermesi gibi önemli farklar, çalışmayı bizim araştırmamızdan ayırmaktadır.

Shi ve arkadaşları tarafından 2019'da gerçekleştirilen ve Çin'de tek merkezde geniş bir hasta grubunu kapsayan retrospektif araştırma, POSEIDON kriterlerine göre sınıflandırılmış gruplarda kümülatif canlı doğum oranlarını detaylı bir şekilde incelemektedir. Genç Grup 1 ve 3'ün, yaşça ileri Grup 2 ve 4 'e göre daha fazla kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu belirtmişlerdir. Çalışmada, Grup 2'de elde edilen oosit miktarının Grup 3'ünkinden fazla olmasına rağmen, Grup 2'deki hastaların, Grup 3'tekilere kıyasla daha düşük kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu üzerinde durulmuş ve oosit sayısının kümülatif canlı doğum oranlarını belirlemede yeterli bir faktör olmadığını belirtmişlerdir. Bu bulgu nedeniyle araştırmacılar, özellikle Grup 2'de oosit sayısını artırma stratejilerinden ziyade, canlı doğum oranlarını iyileştirebilecek yöntemlere odaklanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak, söz konusu çalışmada, Grup 1 ve 2'nin alt grupları olan 4'ten az oosit toplanan Grup 1a ve 2a ile 4-9 oosit toplanan Grup 1b ve 2b'nin incelenmemiş olması, oosit sayısı ile kümülatif canlı doğum oranları arasındaki ilişkiyi netleştirmekte eksiklik oluşturmaktadır. Çalışmamızda 4-9 oosit toplanan Grup 1b ve 2b'nin, 4'ten az oosit toplanan Grup 1a ve 2a'ya göre daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğunu belirledik. Bu bulgular, Shi ve arkadaşlarının önerilerinin aksine, Grup 2 hastalarının yönetiminde oosit sayısını artırma stratejilerinin kümülatif canlı doğum oranlarını iyileştirmede etkili olabileceğine işaret etmektedir. (79)

2020 yılında Yang ve arkadaşları (80), retrospektif olarak POSEIDON kriterlerine göre değerlendirilmiş hastaların kümülatif canlı doğum oranları incelemişlerdir. Bulgular, Grup 1 ve Grup 3'ün Grup 2 ve Grup 4'e göre daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, toplanan oosit sayısına göre, POSEIDON Grup 1b ve 2b'nin Grup 1a ve 2a'ya kıyasla daha yüksek kümülatif

canlı doğum oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Genç yaşın ve toplanan oosit miktarının kümülatif canlı doğum oranlarını arttırdığını göstermişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızla uygun olsada POSEIDON kriterleri kullanılırken, AMH veya AFS'nin over rezerv belirteci olarak hangisinin tercih edildiğinin net olmaması, çok çeşitli ovaryan stimülasyon protokollerinin çalışmaya dahil edilmesi, üçüncü gün embriyolarıyla ilgili detayların paylaşılırken beşinci gün embriyoları hakkında veri sunulmaması ve özellikle yalnızca taze transfer gebelik oranlarının verilmesi, kümülatif canlı doğum oranlarını kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

Esteves ve arkadaşları tarafından 2021 yılında gerçekleştirilen ilk kez çok merkezli yapılan çalışmada (20), POSEIDON kriterlerine göre hastalar sınıflandırılmış ve ICMART tanımına uygun olarak tek bir aspirasyon siklusundan elde edilen verilere göre kümülatif canlı doğum oranları karşılaştırılmıştır. Çalışmada, POSEIDON hastalarının kümülatif canlı doğum oranı %33 olarak bulunurken, POSEIDON olmayan hastalar için bu oran %50,6 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, POSEIDON grupları içerisinde en yüksek kümülatif canlı doğum oranları Grup 1 için %45,7 ve Grup 3 için %29,4 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, POSEIDON grubunda kümülatif canlı doğum oranı %22,7 ile daha az olarak bulunmuş , buna karşın POSEIDON olmayan grubun oranı %49,8 ile benzerdir. Çalışmalarında en yüksek kümülatif canlı doğum oranları Grup 1 ve Grup 3'te tespit edilmişken , bizim çalışmamızda bu oranlar Grup 1 ve Grup 2'de gözlemlenmiştir. Çalışmamızda, Grup 2'nin istatistiksel olarak Grup 3'ten anlamlı bir farklılık göstermemesine rağmen daha yüksek oranlar sergilemesi, birden fazla embriyo transferinin mümkün olması ve buna bağlı olarak kümülatif canlı doğum oranlarının artması gibi olası faktörlerle daha öncesinde tartışılmıştır. Esteves ve arkadaşlarının çalışmasının çok merkezli yapısı, Antral Follikül Sayısı (AFS) bazında POSEIDON gruplandırması yapılması ve 42-45 yaş arasındaki hastaları dışlamaları nedeniyle bizim çalışmamıza göre POSEIDON grubundaki hastalarda saptanan daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarının muhtemel nedenleri olabilir.

2023 yılında Yan ve arkadaşları (81), POSEIDON kriterlerine göre genç gruplar olan Grup 1 ve Grup 3 ile kontrol grubu olan Non-POSEIDON gruplarının kümülatif canlı doğum oranlarını ve gebelik sonuçlarını, birden fazla oosit aspirasyon siklusunda değerlendirdiler. Araştırma, dört oosit toplama siklusunun ardından POSEIDON Grup 1 ve 3'ün konservatif kümülatif canlı doğum oranlarının (CLBR) sırasıyla %67,9 ve %51,9 olduğunu, Non-POSEIDON grubunun ise %79,6'ya ulaştığını bildirmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, genç yaşta olmalarına rağmen POSEIDON kriterlerini karşılayan hastaların Non-POSEIDON hastalara göre daha düşük kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmada, yalnızca genç hasta popülasyonunu (Grup 1 ve Grup 3) içermesi, birden fazla oosit aspirasyon siklusundan elde edilen verileri değerlendirmesi, kümülatif canlı doğum hesaplamalarında ICMART tanımını kullanmaması ve Grup 1'in

toplanan oosit sayısına göre alt gruplarını değerlendirmemesi gibi özelliklerle bizim çalışmamızdan önemli ölçüde farklılık göstermektedir.

2023 yılında Bansawal ve arkadaşları (82), retrospektif olarak Hindistanlı hastalarda POSEIDON kriterlerinin kümülatif canlı doğum oranları üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Araştırmanın bulguları, Non-POSEIDON hastalarının, POSEIDON kriterlerini karşılayan hastalara göre yaklaşık iki kat daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur, çalışmamızda elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Ancak, POSEIDON grubunun kümülatif canlı doğum oranı %17,33 olarak raporlanmıştır, bu oran bizim çalışmamızdaki POSEIDON grubu oranından daha düşüktür. Araştırma ekibi, bu düşüklüğü farklı protokoller, etnik farklılıklar ve çalışma popülasyonundaki sosyo-demografik faktörlerin etkisine bağlamıştır. Çalışmanın 2011-2020 yılları arasındaki zaman dilimi, IVF teknolojisinde, özellikle vitrifikasyon gibi dondurma ve çözme tekniklerinde önemli gelişmelere sahne olmuştur. Bu gelişmeler, canlı doğum oranlarını artıran önemli etkenler arasında yer almaktadır. (83, 84) Bansawal ve arkadaşlarının çalışmasının final analizine dahil edilen hastalardaki taze transfer oranının, donma-çözme transfer oranına kıyasla üç kat daha fazla olması da POSEIDON grubunda düşük kümülatif canlı doğum oranlarının potansiyel sebeplerini açıklayabilir. Çalışma sonuçlarında, final analize dahil edilen hastalardaki taze transfer oranının, donma-çözme transfer oranına kıyasla üç kat daha fazla olması, POSEIDON grubunda düşük kümülatif canlı doğum oranlarının potansiyel sebeplerini açıklayabilir. Bu durum, donma-çözme tekniklerindeki ilerlemelerin, kümülatif canlı doğum oranlarını olumlu yönde etkileyebileceğini desteklemektedir. Ancak, çalışmanın taze ve donma-çözme transfer başına düşen gebelik oranları hakkında somut veri sunmaması, bu sonuçların kesin nedenlerini doğrudan bu duruma bağlamamızı engellemektedir. Araştırma sonuçlarına göre, Grup 1 ve 3'teki hastaların, Grup 2 ve 4'tekilere göre daha yüksek kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olduğu bulunmuşlar. Yazarlar bu nedenle yaşın kümülatif canlı doğum oranlarını ve oosit verimliliğini en fazla etkileyen parametre olduğunu vurgulamaktalar. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, en düşük kümülatif canlı gebelik oranının Grup 2a'da olduğu tespit edilmiştir; çalışma yazarlarının bu bulgu hakkında herhangi bir açıklaması veya ek analizi bulunmamaktadır. Çalışmada Final analize katılan Grup 4 hastalarının sayısının oldukça az olduğu ve bu grubun, Grup 2a'ya kıyasla daha fazla sayıda embriyoya sahip olduğu, bu faktörlerin sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir.

Bologna kriterlerini esas alarak yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi siklus başına canlı doğum oranı % 10'dan daha az olarak rapor edilmiştir. (10, 85-87) Bologna kriterleri ile 13 farklı alt grup oluşturulabilmektedir. Bu alt gruplar ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda (10, 85) alt gruplar arasında canlı doğum oranları açısından bir fark gözlenmemiştir. Ancak, 2017 yılında Bozdağ ve arkadaşları tarafından 1257 siklusu içeren çalışmada, genç yaşta olan Bologna alt grubunun diğer gruplara kıyasla daha yüksek canlı doğum oranları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir ve yaşın canlı doğum oranları üzerindeki etkisi vurgulanmıştır.

(12) Çalışmalar arasında ortaya çıkan farklı sonuçlar, Bologna kriterlerine göre tanı koyarken kullanılan over rezerv test parametrelerindeki geniş aralıklardan kaynaklanmaktadır. Özellikle, AMH için 0,5 ile 1,1 ng/ml ve AFS için 5 ile 7 arasında belirlenen geniş aralıklar, farklı çalışmalarda metodolojik olarak çeşitli eşik değerlerin kabul edilmesine ve sonuç olarak farklı grupların oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum, zayıf over yanıtı veren hastaların yönetiminde önerilerin tüm hastaları kapsayamamasına ve farklı alt grupların karşılaştırılmasında farklı sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır. Ayrıca, mevcut Bologna kriterleri zaten oldukça kötü prognozlu bir hasta grubunu yansıtmaktadır. (88) Bu nedenlerle çalışmamızda Bologna kriterlerine ait alt gruplar oluşturmadık. Bunun yerine, daha önce hiçbir çalışmada karşılaştırılmamış bir şekilde, POSEIDON tanı kriterlerini karşılayan hastaların, Bologna kriterlerini de karşılayıp karşılamadıklarına göre kümülatif canlı doğum oranlarını inceledik. Beklenildiği gibi, POSEIDON alt gruplarındaki hastalar, eğer aynı zamanda Bologna kriterlerini de karşılıyorsa, yalnızca POSEIDON kriterlerine uyan hastalara kıyasla daha kötü bir prognoza sahip olduğunu belirledik. Bu sonuçlar, Bologna kriterlerini karşılayan hastaların büyük bir kısmının 40 yaş üzeri olması nedeniyle, POSEIDON ve Bologna kriterlerini eş zamanlı olarak karşılayan hasta grubunun genellikle ileri yaşlarda olduğunu ve bu nedenle daha kötü prognoza sahip olduklarını göstermektedir. Bu durum, kadın yaşının kümülatif canlı doğum oranlarını belirlemede oldukça etkili olduğunu göstermektedir. (33, 89)

Mashayekhy ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı retrospektif çalışmada (90), 812 hasta Bologna ve POSEIDON alt gruplarına ayrılarak canlı doğum oranları açısından değerlendirilmiştir. Araştırmada, ilginç bir şekilde, POSEIDON Grup 1'deki hastaların diğer gruplara göre daha az toplam oosit ve MII oosit sayısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, POSEIDON Grup 3'ün diğer gruplara göre daha yüksek canlı doğum oranlarına sahip olduğu gözlemlenmiş, bu durum hem bizim çalışmamızla hem de mevcut literatürle çelişmektedir. Çalışma, Bologna ve POSEIDON gruplarını ayrı ayrı analiz etmiş ancak bu grupları birbirleriyle karşılaştırmamış ve sadece canlı doğum oranlarını rapor etmiştir. Transfer başına canlı doğum oranları ve taze veya donma çözme transferleri için gebelik oranları detaylandırılmamış, kümülatif canlı doğum oranları hesaplanmamıştır. Tanı kriterlerinde kullandıkları over rezerv test parametreleri hakkında bilgi verilmemiş, AMH veya AFS kullanımı ve tercih edilen eşik değerler belirtilmemiştir. POSEIDON alt gruplarının oosit sayısına göre sub-gruplara ayrılmamış ve Bologna ile POSEIDON kriterlerine uymayan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu önemli farklılıklar, çalışmayı bizim araştırmamızdan metodolojik ve kapsam açısından net bir şekilde ayırtmaktadır.

2023 yılında Reig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PGT-A uygulanan 6889 siklusta POSEIDON ve Bologna kriterlerine göre öploid embriyo oranları karşılaştırılmıştır. (72) Çalışmanın bulgularına göre, tüm siklularda en düşük öploid embriyo oranları Bologna grubunda görülürken, POSEIDON grupları arasında ise Grup 4 en kötü sonuçlara sahip olarak bulunmuştur. Dikkat çekici olarak, POSEIDON Grup I olarak

sınıflandırılan siklusların, MII oosit, öploid embriyo oranı ve siklus başına en az bir öploid embriyo transfer oranı gibi tüm önemli sonuçlarda Non-POSEIDON sikluslarıyla benzerlik göstermesidir. Bu nedenle, araştırmacılar Grup I'in zayıf over yanıtı olarak değerlendirilmemesini önermektedirler. Bu çalışma, gebelik oranları hakkında bilgi içermediği ve tüm siklusa PGT-A ile yapıldığı için bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir, bu yüzden doğrudan kıyaslama zordur. Ancak, Reig ve arkadaşlarının bulgularının yorumlanmasında dikkate alınması gereken önemli metodolojik ayrıntılar bulunmaktadır. Araştırmacılar, mevcut siklusta over rezervi normal ve 35 yaşın altında olan hastaları, bir önceki siklusta 10'dan az oosit toplanmışsa Grup 1 olarak değerlendirmişlerdir. Bu durum, geçmiş siklustaki düşük oosit sayıda oosit toplanıldığı bilinen hastaların mevcut siklusta yüksek doz gonadotropin tedavisi veya dual triger gibi müdahalelerle oosit sayısının önemli ölçüde artırılması sağlanmış olabilir. Bu durum bias yaratarak, önceki siklustaki oosit sayısına bakılarak Grup 1 olarak sınıflandırılan hastaların değerlendirilen mevcut siklusta ise toplanan oosit sayısı 10'dan fazla olabilir, bu da Grup 1'in Non-POSEIDON gruplarına benzer sonuçlar elde edilmesine neden olup POSEIDON sınıflamasının prognostik değerinin sorgulanmasına yol açabilir. Bu tanımlamadaki farklılığın getirdiği sonuca bağlı olarak, POSEIDON Grup 1'in Non-POSEIDON hastalarından farklı olmadığı sonucuna varıldığını düşünmekteyiz. Kendi araştırmamızda, POSEIDON kriterlerini tanımlayan grubun yaptığı çalışmalarda ki metodolojilerini ve literatürdeki çalışmalardaki yaygın olarak benimsenen metodolojileri dikkate alarak, mevcut çalışmalarla doğru bir kıyaslama yapabilmek amacıyla, uygulanan siklusta elde edilen oosit sayısına göre gruplandırma yapmayı tercih ettik.

Çalışmamız, literatürde Bologna ve POSEIDON kriterlerini aynı kohort üzerinde değerlendirerek kümülatif canlı doğum oranlarını doğrudan karşılaştıran ilk çalışmadır. Diğer çalışmalara göre avantajları, tek bir aspirasyon siklusundan elde edilen veriler üzerinden ICMART tanımına uygun olarak kümülatif canlı doğum oranlarının hesaplanması, hem Bologna hem de POSEIDON kriterlerine göre zayıf over yanıtı gösteren hastaların kapsamlı olarak değerlendirilmesi, POSEIDON kriterlerinin tüm alt grupları ile yapılan detaylı analizler ve kontrol grupları olarak Non-POSEIDON ile Non-Bologna gruplarının sonuçlarının incelenmesidir. POSEIDON kriterleri ile daha uygun kıyaslamalar gerçekleştirebilmek amacıyla, Bologna kriterleri için Anti-Müllerian Hormon (AMH) eşik değeri olarak 1.1 ng/ml ve Antral Folikül Sayısı (AFS) için <5 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerlerin belirlenmesi ile, Bologna ve POSEIDON grupları arasında gerçekleştirilen kümülatif canlı doğum oranları karşılaştırmasında potansiyel bias'ı minimize edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve antral folikül sayımının farklı operatörler tarafından 2D ultrasonografi ile yapılması, bu araştırmanın önemli kısıtlamalarını oluşturmaktadır. Bulgularımız, toplanan oosit sayısının artması ile hastaların prognozlarının iyileştiğini desteklemektedir. Ancak, çalışmanın verileri yalnızca tek bir aspirasyon siklusuna dayanmakta ve retrospektif doğası gereği, hangi tedavi rejimlerinin oosit

sayısını artırabileceği konusunda spesifik önerilerde bulunulamamaktadır. Bu nedenle, Bologna ve POSEIDON kriterlerine göre hastaların gruplandırıldığı ve farklı tedavi rejimlerinin etkinliğinin değerlendirildiği prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamız, literatürde Bologna ve POSEIDON kriterlerini aynı hasta kohortu üzerinde değerlendirerek kümülatif canlı doğum oranlarını doğrudan karşılaştıran ilk araştırmadır. Bulgularımıza göre, Bologna kriterlerine uyan hastalar, tüm gruplar arasında en düşük kümülatif canlı doğum oranlarına sahip olup, zayıf over yanıtı olan hastalarda en kötü prognoza sahip olan hasta grubunu temsil etmektedir. Buna karşın, en yüksek kümülatif canlı doğum oranları Non-POSEIDON grubunda gözlemlenmiştir. Bologna kriterlerine uymayan Non-Bologna grubunun, Non-POSEIDON grubuna kıyasla daha düşük canlı doğum oranları sergilemesi, Non-Bologna grubunda hâlâ kötü prognozlu hastaların bulunduğunu işaret etmektedir. Bu durum, Bologna kriterlerinin, POSEIDON kriterlerine kıyasla kötü prognozlu hastaları etkin bir şekilde sınıflandıramadığını ve farklı prognoz gruplarını ayırt etmede yetersiz kaldığını göstermektedir. POSEIDON kriterleri, düşük prognozlu hastaları daha kapsamlı bir şekilde kategorize ederken, Bologna kriterleri ise daha kötü prognozlu, daha dar bir hasta grubunu temsil etmektedir. Zayıf over yanıtı gösteren kadınlar için, kadın yaşı, over rezervi ve toplanan oosit sayısı gibi kritik faktörleri temel alan sınıflandırma sistemleri, klinisyenlerin hastalarına IVF başarısı konusunda doğru ve güvenilir bilgiler sunmasına imkan tanırken, aynı zamanda hasta yönetimi ve tedavi öncesi danışmanlık süreçlerinde gerçekçi beklentilerin oluşturulmasında da önemlidir. Konu ile ilgili kanıt düzeyi daha yüksek önerilerde bulunabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum> Istatistikleri-2022-49673
2. Borini A, Bafaro G, Violini F, Bianchi L, Casadio V, Flamigni C. Pregnancies in postmenopausal women over 50 years old in an oocyte donation program. *Fertil Steril.* 1995;63(2):258-61. PubMed PMID: 7843427.
3. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* 2014;101(3):633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032. PubMed PMID: 24559617.
4. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768-74. Epub 20110510. doi: 10.1093/humrep/der106. PubMed PMID: 21558332.
5. Patrizio P, Vaiarelli A, Levi Setti PE, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(6):581-92. Epub 20150316. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.03.002. PubMed PMID: 25892496.
6. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):1-11. Epub 20111010. doi: 10.1093/humupd/dmr037. PubMed PMID: 21987525.
7. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G, Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril.* 1983;39(2):174-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)46815-9. PubMed PMID: 6401635.
8. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril.* 2011;96(5):1058-61.e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.048. PubMed PMID: 22036048.
9. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24. Epub 20110419. doi: 10.1093/humrep/der092. PubMed PMID: 21505041.
10. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2015;30(2):315-22. Epub 20141128. doi: 10.1093/humrep/deu319. PubMed PMID: 25432927.

11. Ke H, Chen X, Liu YD, Ye DS, He YX, Chen SL. Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(3):418-22. Epub 20130617. doi: 10.1007/s11596-013-1134-7. PubMed PMID: 23771670.
12. Bozdag G, Polat M, Yarali I, Yarali H. Live birth rates in various subgroups of poor ovarian responders fulfilling the Bologna criteria. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(6):639-44. Epub 20170321. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.03.009. PubMed PMID: 28366519.
13. Boza A, Oguz SY, Misirlioglu S, Yakin K, Urman B. Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril.* 2018;109(1):104-9.e2. Epub 20171129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.024. PubMed PMID: 29198846.
14. Papanthanasidou A. Implementing the ESHRE 'poor responder' criteria in research studies: methodological implications. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1835-8. Epub 20140610. doi: 10.1093/humrep/deu135. PubMed PMID: 24916434.
15. Younis JS. The Bologna criteria for poor ovarian response; has the job been accomplished? *Hum Reprod.* 2012;27(6):1874-5; author reply 5-6. Epub 20120403. doi: 10.1093/humrep/des118. PubMed PMID: 22473398.
16. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? *Hum Reprod.* 2014;29(9):1842-5. Epub 20140709. doi: 10.1093/humrep/deu139. PubMed PMID: 25008235.
17. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1452-3. Epub 20160226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.005. PubMed PMID: 26921622.
18. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res.* 2016;5:2911. Epub 20161223. doi: 10.12688/f1000research.10382.1. PubMed PMID: 28232864; PubMed Central PMCID: PMC5302217.
19. Chai J, Lee VC, Yeung TW, Li HW, Ho PC, Ng EH. Live birth and cumulative live birth rates in expected poor ovarian responders defined by the Bologna criteria following IVF/ICSI treatment. *PLoS One.*

2015;10(3):e0119149. Epub 20150306. doi: 10.1371/journal.pone.0119149. PubMed PMID: 25748478; PubMed Central PMCID: PMC4351960.

20. Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, Carvalho JF, Özbek İ Y, Polat M, et al. Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients. *Hum Reprod*. 2021;36(8):2157-69. doi: 10.1093/humrep/deab152. PubMed PMID: 34179973; PubMed Central PMCID: PMC8289325.

21. Eftekhari M, Mirhashemi ES, Tabibnejad N. Outcome of assisted reproductive technology in different subgroups of poor ovarian responders fulfilling the POSEIDON criteria. *Middle East Fertility Society Journal*. 2018;23(4):399-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2018.06.002>.

22. Wang X, Jin L, Mao YD, Shi JZ, Huang R, Jiang YN, et al. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation-A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:702061. Epub 20210830. doi: 10.3389/fendo.2021.702061. PubMed PMID: 34526967; PubMed Central PMCID: PMC8435745.

23. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994;6(2):115-20. PubMed PMID: 8193249.

24. Ata B, Kaplan B, Danzer H, Glassner M, Opsahl M, Tan SL, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):614-20. Epub 20120225. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.02.009. PubMed PMID: 22503277.

25. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1996;65(4):783-90. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58214-4. PubMed PMID: 8654639.

26. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *Bmj*. 1991;302(6789):1361-5. doi: 10.1136/bmj.302.6789.1361. PubMed PMID: 2059713; PubMed Central PMCID: PMC1670055.

27. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*. 1985;70(1):11-7. doi: 10.1007/bf00389450. PubMed PMID: 3997148.

28. CDC. 2019 National ART Summary. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/art/reports/archive.html>.

29. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986;233(4771):1389-94. doi: 10.1126/science.3755843. PubMed PMID: 3755843.
30. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:101. Epub 20090922. doi: 10.1186/1477-7827-7-101. PubMed PMID: 19772632; PubMed Central PMCID: PMC2764709.
31. CDC. 2019 National ART Summary. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/art/reports/archive.html>.
32. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 1996;348(9039):1402-6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)05291-9. PubMed PMID: 8937279.
33. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):26-36. Epub 20121127. doi: 10.1093/humupd/dms041. PubMed PMID: 23188168.
34. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718. Epub 20060804. doi: 10.1093/humupd/dml034. PubMed PMID: 16891297.
35. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1010-4. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00080-6. PubMed PMID: 9627285.
36. 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*. 1995;64(6):1136-40. PubMed PMID: 7589666.
37. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):Cd012693. Epub 20180201. doi: 10.1002/14651858.CD012693.pub2. PubMed PMID: 29388198; PubMed Central PMCID: PMC6491064.
38. Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EGW, Torrance HL, Macklon NS, Fauser B, et al. Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in

vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2015;104(4):891-8.e2. Epub 20150718. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.030. PubMed PMID: 26196233.

39. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Koks CAM, Verhoeve HR, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2496-505. doi: 10.1093/humrep/dex318. PubMed PMID: 29121326.

40. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2506-14. doi: 10.1093/humrep/dex319. PubMed PMID: 29121269.

41. Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1633-40.e5. Epub 20140923. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.013. PubMed PMID: 25256937.

42. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017;107(2):387-96.e4. Epub 20161129. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.033. PubMed PMID: 27912901.

43. Friis Petersen J, Løkkegaard E, Andersen LF, Torp K, Egeberg A, Hedegaard L, et al. A randomized controlled trial of AMH-based individualized FSH dosing in a GnRH antagonist protocol for IVF. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(1):hoz003. Epub 20190227. doi: 10.1093/hropen/hoz003. PubMed PMID: 30895268; PubMed Central PMCID: PMC6396645.

44. Depmann M, Broer SL, Eijkemans MJC, van Rooij IAJ, Scheffer GJ, Heimensem J, et al. Anti-Müllerian hormone does not predict time to pregnancy: results of a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(8):644-8. Epub 20170410. doi: 10.1080/09513590.2017.1306848. PubMed PMID: 28393651.

45. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85. Epub 20140114. doi: 10.1093/humupd/dmt062. PubMed PMID: 24430863.

46. Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1766-72.e1. Epub 20140414. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.046. PubMed PMID: 24726216; PubMed Central PMCID: PMC4334563.
47. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3085-91. Epub 20120709. doi: 10.1093/humrep/des260. PubMed PMID: 22777530.
48. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;81(1):35-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.06.011. PubMed PMID: 14711542.
49. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010;94(3):1044-51. Epub 20090708. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.040. PubMed PMID: 19589513.
50. Genro VK, Matte U, De Conto E, Cunha-Filho JS, Fanchin R. Frequent polymorphisms of FSH receptor do not influence antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration as assessed by the Follicular Output RaTe (FORT). *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(7):657-63. Epub 20120414. doi: 10.1007/s10815-012-9761-7. PubMed PMID: 22527896; PubMed Central PMCID: PMC3401262.
51. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:589. Epub 20181017. doi: 10.3389/fendo.2018.00589. PubMed PMID: 30386293; PubMed Central PMCID: PMC6199413.
52. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:51. Epub 20130601. doi: 10.1186/1477-7827-11-51. PubMed PMID: 23725475; PubMed Central PMCID: PMC3694457.
53. Alviggi C, Conforti A, Caprio F, Gizzo S, Noventa M, Strina I, et al. In Estimated Good Prognosis Patients Could Unexpected "Hyporesponse" to Controlled Ovarian Stimulation be Related to Genetic Polymorphisms of FSH Receptor? *Reprod Sci*. 2016;23(8):1103-8. Epub 20160222. doi: 10.1177/1933719116630419. PubMed PMID: 26902430.

54. Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(5):599-614. doi: 10.1093/humupd/dmy019. PubMed PMID: 29924306.
55. Alviggi C, Guadagni R, Conforti A, Coppola G, Picarelli S, De Rosa P, et al. Association between intrafollicular concentration of benzene and outcome of controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles: a pilot study. *J Ovarian Res*. 2014;7:67. Epub 20140618. doi: 10.1186/1757-2215-7-67. PubMed PMID: 24991235; PubMed Central PMCID: PMC4078932.
56. Bloom MS, Fujimoto VY, Storm R, Zhang L, Butts CD, Sollohub D, et al. Persistent organic pollutants (POPs) in human follicular fluid and in vitro fertilization outcomes, a pilot study. *Reprod Toxicol*. 2017;67:165-73. Epub 20170109. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.01.004. PubMed PMID: 28089717.
57. Velthut A, Zilmer M, Zilmer K, Kaart T, Karro H, Salumets A. Elevated blood plasma antioxidant status is favourable for achieving IVF/ICSI pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(4):345-52. Epub 20130116. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.12.012. PubMed PMID: 23415995.
58. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003;79(4):829-43. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04948-8. PubMed PMID: 12749418.
59. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):Cd007807. Epub 20200827. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4. PubMed PMID: 32851663; PubMed Central PMCID: PMC8094745.
60. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health*. 2020;14:2633494120941480. Epub 20200731. doi: 10.1177/2633494120941480. PubMed PMID: 32844159; PubMed Central PMCID: PMC7416136.
61. Fénichel P, Grimaldi M, Olivero JF, Donzeau M, Gillet JY, Harter M. Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1989;51(5):845-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60677-5. PubMed PMID: 2495994.
62. Esteves SC, Carvalho JF, Martinhago CD, Melo AA, Bento FC, Humaidan P, et al. Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction

model. *Panminerva Med.* 2019;61(1):3-10. Epub 20180628. doi: 10.23736/s0031-0808.18.03507-3. PubMed PMID: 29962186.

63. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009;91(3):705-14. Epub 20080305. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.013. PubMed PMID: 18321493.

64. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:281. Epub 20190508. doi: 10.3389/fendo.2019.00281. PubMed PMID: 31139145; PubMed Central PMCID: PMC6517840.

65. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):124-40. Epub 20130929. doi: 10.1093/humupd/dmt037. PubMed PMID: 24077980.

66. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril.* 2013;99(4):963-9. Epub 20130108. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051. PubMed PMID: 23312225.

67. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod.* 2016;31(2):370-6. Epub 20160102. doi: 10.1093/humrep/dev316. PubMed PMID: 26724797.

68. 6th Edition Textbook of Assisted Reproductive Techniques

69. Esteves SC, Yarali H, Ubaldi FM, Carvalho JF, Bento FC, Vaiarelli A, et al. Validation of ART Calculator for Predicting the Number of Metaphase II Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:917. Epub 20200124. doi: 10.3389/fendo.2019.00917. PubMed PMID: 32038484; PubMed Central PMCID: PMC6992582.

70. Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, Carvalho JF, Özbek İ Y, Polat M, et al. Antral follicle count and anti-Müllerian hormone to classify low-prognosis women under the POSEIDON criteria: a classification agreement study of over 9000 patients. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1530-41. doi: 10.1093/humrep/deab056. PubMed PMID: 33822057.

71. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786-801. doi: 10.1093/humrep/dex234. PubMed PMID: 29117321; PubMed Central PMCID: PMC5850297.
72. Reig A, Garcia-Velasco JA, Seli E. Bologna vs. POSEIDON criteria as predictors of the likelihood of obtaining at least one euploid embryo in poor ovarian response: an analysis of 6,889 cycles. *Fertil Steril.* 2023;120(3 Pt 2):605-14. Epub 20230513. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.05.007. PubMed PMID: 37187313.
73. Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, Pellicer A, Santos-Ribeiro S, Tournaye H, et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. *Fertil Steril.* 2018;110(4):661-70.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.039. PubMed PMID: 30196963.
74. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2007;22(4):980-8. Epub 20070104. doi: 10.1093/humrep/del484. PubMed PMID: 17204525.
75. Esteves SC, Andersen CY, Fischer R, Humaidan P, Alviggi C. Editorial: POSEIDON's Stratification of 'Low Prognosis' Patients in ART: The WHY, the WHAT, and the HOW. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:719647. Epub 20210629. doi: 10.3389/fendo.2021.719647. PubMed PMID: 34267730; PubMed Central PMCID: PMC8276236.
76. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:461. Epub 20180817. doi: 10.3389/fendo.2018.00461. PubMed PMID: 30174650; PubMed Central PMCID: PMC6107695.
77. Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, van Golde RJT, Hoek A, et al. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. *Hum Reprod.* 2019;34(6):1030-41. doi: 10.1093/humrep/dez051. PubMed PMID: 31125412; PubMed Central PMCID: PMC6555622.
78. Li Y, Li X, Yang X, Cai S, Lu G, Lin G, et al. Cumulative Live Birth Rates in Low Prognosis Patients According to the POSEIDON Criteria: An Analysis of 26,697 Cycles of in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:642. Epub 20190919. doi: 10.3389/fendo.2019.00642. PubMed PMID: 31608011; PubMed Central PMCID: PMC6761219.

79. Shi W, Zhou H, Tian L, Zhao Z, Zhang W, Shi J. Cumulative Live Birth Rates of Good and Low Prognosis Patients According to POSEIDON Criteria: A Single Center Analysis of 18,455 Treatment Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:409. Epub 20190626. doi: 10.3389/fendo.2019.00409. PubMed PMID: 31293519; PubMed Central PMCID: PMC6606694.
80. Yang R, Zhang C, Chen L, Wang Y, Li R, Liu P, et al. Cumulative live birth rate of low prognosis patients with POSEIDON stratification: a single-centre data analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(5):834-44. Epub 20200810. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.08.003. PubMed PMID: 32978073.
81. Yan E, Li W, Jin H, Zhao M, Chen D, Hu X, et al. Cumulative live birth rates and birth outcomes after IVF/ICSI treatment cycles in young POSEIDON patients: A real-world study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1107406. Epub 20230330. doi: 10.3389/fendo.2023.1107406. PubMed PMID: 37065757; PubMed Central PMCID: PMC10098357.
82. Bansawal R, Mahey R, Malhotra N, Singh N, Saini M, Bhatt A, et al. Comparison of Cumulative Live Birth Rate (CLBR) According to Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number (POSEIDON) Stratification Among Low Prognosis Women Undergoing IVF-ICSI Cycles. *J Reprod Infertil*. 2023;24(2):117-31. doi: 10.18502/jri.v24i2.12497. PubMed PMID: 37547574; PubMed Central PMCID: PMC10402454.
83. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2020;113(2):241-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.009. PubMed PMID: 32106970.
84. Wang A, Santistevan A, Hunter Cohn K, Copperman A, Nulsen J, Miller BT, et al. Freeze-only versus fresh embryo transfer in a multicenter matched cohort study: contribution of progesterone and maternal age to success rates. *Fertil Steril*. 2017;108(2):254-61.e4. Epub 20170601. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.007. PubMed PMID: 28579411.
85. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento C, et al. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(6):931-7. Epub 20150501. doi: 10.1007/s10815-015-0476-4. PubMed PMID: 25925345; PubMed Central PMCID: PMC4491085.
86. Yakin K, Oktem O, Balaban B, Urman B. Bologna criteria are predictive for ovarian response and live birth in subsequent ovarian stimulation cycles. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(2):571-7. Epub 20181127. doi: 10.1007/s00404-018-4987-y. PubMed PMID: 30483887.

87. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3481-6. Epub 20120830. doi: 10.1093/humrep/des318. PubMed PMID: 22940767.
88. Boots CE, Bernardi LA. Bologna criteria: clinically or academically relevant? *Fertil Steril.* 2018;109(1):59-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.022. PubMed PMID: 29307403.
89. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:327. Epub 20180629. doi: 10.3389/fendo.2018.00327. PubMed PMID: 30008696; PubMed Central PMCID: PMC6033961.
90. Mashayekhi M, Barabi F, Arabipoor A, Zolfaghari Z. Live birth rates in different subgroups of poor ovarian responders according to Bologna and POSEIDON group classification criteria. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(9):102169. Epub 20210524. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102169. PubMed PMID: 34044136.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı



Tarih: 17/07/2023 12:57
Sayı: E-16969557-050.01.04-
00002922856
00002922856

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
20.06.2023	2023/11	2023/11-31
Araştırma Numarası : GO 23/334		Değerlendirme Tarihi : 18.04.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Bilal Esat TEMİZ'in uzmanlık tezi olan, GO 23/334 kayıt numaralı "Zayıf Over Yanıtına Sahip Hastaların Bologna Kriterlerine ve POSEIDON Alt Gruplarına Göre Taze Embriyo Transferi veya Donmuş Embriyo Transferi Yapılanların Canlı Doğum Oranlarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2014 – 01 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 15 Temmuz 2023 - 15 Kasım 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

İZİNLI
Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

İZİNLI
Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

İZİNLI
Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

İZİNLI
Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten İŞİK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi