



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON (GNRH) AGONİST
TETİKLEMESİ UYGULANAN IN-VİTRO FERTİLİZASYON
(IVF) SIKLUSLARINDA OOSİT VERİMİ VE OOSİT
MATURASYONUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Beste Özge ÖZGEN

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2026



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON (GNRH) AGONİST
TETİKLEMESİ UYGULANAN IN-VİTRO FERTİLİZASYON
(IVF) SIKLUSLARINDA OOSİT VERİMİ VE OOSİT
MATURASYONUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Beste Özge ÖZGEN

TEZ DANIŞMANI
Öğr. Üyesi. Dr. Onur İNCE

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2026

TEŞEKKÜR

Başta, bizlere çağdaş, bilimsel ve özgür düşüncenin ışığında eşit haklar sunan; bugün bir kadın hekim olarak bu mesleği icra edebilmemde ve bu noktaya gelebilmemde en büyük payın sahibi olan Cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü saygı, minnet ve özlemle anıyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince yalnızca akademik ve mesleki anlamda yol gösteren bir eğitimci değil, zor dönemlerde gösterdiği güven, destek ve anlayışla bana güç veren; bilgi, deneyim, duruşu ve insani yaklaşımıyla örnek aldığım, meslek hayatımda özel bir yere sahip olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer'e;

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve yol göstericiliğini benimle paylaşan; yalnızca tez sürecinde değil, asistanlık eğitimim boyunca da desteğini, sabrını ve yapıcı yaklaşımını her zaman hissettiren tez danışmanım Öğr. Üyesi Dr. Onur İnce'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince klinik yaklaşım ve cerrahi deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum; bilimsel yaklaşımı, tez sürecindeki değerli katkıları ve yol göstericiliğiyle eğitimime önemli katkılar sağlayan Prof. Dr. Sezcan Mümüşoğlu'na;

Üreme Tıbbı ve İnfertilite Bilim Dalı bünyesinde bu tez çalışmasını yürütmemi mümkün kılan; bilgi, deneyim ve destekleriyle eğitimime katkı sağlayan başta Prof. Dr. İbrahim Esinler, Öğr. Üyesi Dr. Gonca Özten Dere, Öğr. Üyesi Dr. Alican Güneş ve tüp bebek biriminde görev yapan tüm hastane personeline;

Uzmanlık eğitimim süresince klinik yaklaşım ve cerrahi deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum; perinatoloji alanındaki bilgi birikimi ve deneyimleriyle eğitimime değer katan başta Prof. Dr. Özgür Deren olmak üzere tüm değerli perinatoloji hocalarımıza ve yandal araştırma görevlilerimize;

Uzmanlık eğitimim süresince klinik yaklaşım ve cerrahi deneyimlerinden faydalanma fırsatı buldum; jinekolojik onkoloji alanındaki bilgi birikimi ve deneyimleriyle eğitimime değer katan başta Prof. Dr. Murat Gültekin olmak üzere tüm değerli jinekolojik onkoloji hocalarımıza ve yandal araştırma görevlilerimize;

4 yıllık asistanlık sürem boyunca yataklı servislerde, ameliyathanelerde, doğumhanede, poliklinikte birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her döneminde yanımda olan; bana sevgiyi, emeği ve insanın sevdiği şeyler uğruna gösterebileceği özveriyi ilk öğreten, bu mesleğe duyduğum bağlılığın ve bugün bulunduğum noktaya ulaşabilmek için gösterdiğim çabanın en önemli nedenlerinden biri olan annem Songül Özgen'e;

Hayatım boyunca varlığıyla bana güven veren, en zor zamanlarımda bile arkamda olduğunu bilmenin gücünü hissettiren; zorluklar karşısında pes etmemeyi, mücadele etmeyi ve kararlılıkla yoluma devam etmeyi öğreten babam Yusuf Özgen'e;

Hayat yolculuğumu ve meslek serüvenimi birlikte paylaştığım; geçmişim, bugünüm ve geleceğimde her zaman yeri olacak değerli meslektaşım ve biricik kardeşim Dr. Burcu Başak Özgen'e;

Bu uzun ve zorlu süreç boyunca bana inanan, en zor zamanlarımda dahi desteğini esirgemeyen, dostluğu ve güveniyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren en yakın arkadaşım Onurhan Tuncel'e;

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Özgen, B.Ö., Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonist Tetiklemesi Uygulanan In-Vitro Fertilizasyon (IVF) Sikluslarında Oosit Verimi ve Oosit Matürasyonunu Belirleyen Faktörler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026. Bu çalışmada, oosit maturasyonu için GnRH agonist tetiklemesi uygulanan ovaryan stimülasyon sikluslarında oosit elde edilme oranını (ORR), oosit matürasyon oranını (OMR) ve aspire edilen folikül başına matür oosit oranını (MPA) etkileyen klinik, hormonal ve stimülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Tıbbi ve İnfertilite Ünitesi'nde gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmaya, GnRH agonist tetiklemesi uygulanmış 282 hastanın ilk IVF/ICSI siklusu dahil edildi. ORR, OMR ve MPA'yı etkileyen faktörler beta-binomial regresyon modeli ile analiz edildi; ayrıca bu etkilerin hipofiz supresyonu amacıyla kullanılan GnRH antagonist ve progestin-primed ovaryan stimülasyon (PPOS) protokollerine göre farklılık gösterip göstermediği değerlendirildi. Çok değişkenli analizde kadın yaşındaki artışın daha düşük ORR ile ilişkili olduğu saptandı (aOR=0,97; %95 GA: 0,94–0,99; p=0,013). Toplam gonadotropin dozundaki artış ORR'de azalma ile ilişkili bulundu (1000 IU artış başına aOR=0,74; %95 GA: 0,60–0,92; p=0,006). Trigger günü düşük progesteron düzeyi ($\leq 1,01$ ng/mL), orta progesteron tertiline (1,01–1,58 ng/mL) kıyasla daha düşük ORR ile ilişkili bulundu (aOR=0,74; %95 GA: 0,55–1,00; p=0,052). PPOS ve antagonist protokoller arasında ORR, OMR ve MPA açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca bazal LH düzeyi, VKİ, bazal E2, trigger günü E2, AMH, PCOS varlığı, stimülasyon süresi ve supresyon protokolü ORR için bağımsız belirleyici olarak saptanmadı. OMR açısından bağımsız anlamlı bir belirleyici saptanmazken, MPA için yalnızca düşük trigger günü progesteron düzeyi anlamlı bulundu. Etkileşim analizlerine göre, toplam gonadotropin dozunun ORR üzerindeki etkisinin supresyon protokolüne göre değiştiği gösterildi (p=0,0092). Antagonist sikluslarda düşük bazal LH düzeyleri (OR=0,57; %95 GA: 0,38–0,88; p=0,0428) ve yüksek bazal LH düzeyleri (OR=0,55; %95 GA: 0,32–0,92; p=0,0351) daha düşük MPA ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak, GnRH agonist tetiklemesi uygulanan IVF/ICSI sikluslarında ileri kadın yaşı ve yüksek toplam gonadotropin dozu daha düşük ORR ile ilişkilidir. Bazal LH düzeyi genel popülasyonda bağımsız bir belirleyici olarak saptanmamış olmakla birlikte, antagonist sikluslarda MPA ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, toplam gonadotropin dozunun ORR üzerindeki olumsuz etkisinin PPOS sikluslarında daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu bulgular, oosit veriminin hasta özellikleri, stimülasyon parametreleri ve kullanılan supresyon protokolünden etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: GnRH agonist trigger, IVF, oosit verimi, oosit matürasyonu, kontrollü ovaryan stimülasyon

ABSTRACT

Özgen, B.Ö., Factors Affecting Oocyte Yield and Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization (IVF) Cycles Triggered with a Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Residency Thesis, Ankara, 2026. The aim of this study was to evaluate the clinical, hormonal, and stimulation-related factors affecting the oocyte retrieval rate (ORR), oocyte maturation rate (OMR), and mature oocyte-to-aspirated follicle ratio (MPA) in ovarian stimulation cycles triggered with GnRH agonist for final oocyte maturation. This retrospective study was conducted at the Reproductive Medicine and Infertility Unit of Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, and included the first IVF/ICSI cycle of 282 patients who underwent GnRH agonist triggering. Factors associated with ORR, OMR, and MPA were analyzed using beta-binomial regression models. In addition, potential differences in these associations according to the pituitary suppression protocol, namely GnRH antagonist and progestin-primed ovarian stimulation (PPOS), were evaluated. In multivariable analysis, increasing female age was associated with lower ORR (aOR=0.97; 95% CI: 0.94–0.99; p=0.013). Higher total gonadotropin dose was also associated with decreased ORR (aOR=0.74 per 1000 IU increase; 95% CI: 0.60–0.92; p=0.006). Low trigger-day progesterone levels (≤ 1.01 ng/mL) were associated with lower ORR compared with the middle progesterone tertile (1.01–1.58 ng/mL) (aOR=0.74; 95% CI: 0.55–1.00; p=0.052). No significant differences were observed between PPOS and antagonist protocols with respect to ORR, OMR, or MPA. In addition, basal LH level, BMI, basal estradiol, trigger-day estradiol, AMH, presence of PCOS, stimulation duration, and suppression protocol were not identified as independent predictors of ORR. No independent significant predictor of OMR was identified, whereas low trigger-day progesterone level was the only significant predictor of MPA. Interaction analyses demonstrated that the effect of total gonadotropin dose on ORR varied according to the suppression protocol (p=0.0092). In antagonist cycles, both low basal LH levels (OR=0.57; 95% CI: 0.38–0.88; p=0.0428) and high basal LH levels (OR=0.55; 95% CI: 0.32–0.92; p=0.0351) were associated with lower MPA. In conclusion, advanced female age and higher total gonadotropin dose were associated with lower ORR in IVF/ICSI cycles triggered with GnRH agonist. Although basal LH level was not identified as an independent predictor in the overall study population, it was associated with MPA in antagonist cycles. Furthermore, the negative effect of increasing gonadotropin dose on ORR was more pronounced in PPOS cycles. These findings suggest that oocyte yield may be influenced by patient characteristics, stimulation-related parameters, and the suppression protocol used.

Keywords: GnRH agonist trigger, IVF, oocyte yield, oocyte maturation, controlled ovarian stimulation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kadın Üreme Fizyolojisi	5
2.1.1. Hipotalamohipofizer Aks	5
2.1.2. Folikülogenez	6
2.1.3. LH Surge ve Ovulasyon	7
2.1.4. Prematür LH Surge	9
2.2. Ovaryan Stimülasyon Rejimleri	9
2.2.1. Doğal Siklus	10
2.2.2. Minimal Ovaryan Stimülasyon	10
2.2.2.1. Klomifen Sitrat	10
2.2.2.2. Aromataz İnhibitörleri	11
2.3. Hipofizer Supresyon Protokolleri	12
2.3.1. Konvansiyonel Protokoller	12
2.3.1.1. GnRH Agonisti ile Down-Regülasyon ve Gonadotropin Stimülasyonu: “Uzun Protokol”	12
2.3.1.2. GnRH Agonisti “Flare” Gonadotropin Stimülasyon Protokolü	16
2.3.1.3. GnRH Antagonisti Gonadotropin Stimülasyon Protokolü	17
2.3.2. Progestin-Primed Ovaryan Stimülasyon (PPOS)	19
2.4. Konvansiyonel Olmayan Ovaryan Stimülasyon	21
2.5. Oosit Maturasyonu Tetiklenmesi	22
2.5.1. Hcg Trigger ile Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi	22

2.5.2. GnRH Agonisti ile Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi	23
2.5.3. Dual Trigger ile Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi	25
2.6. Oosit Toplama	26
2.7. Oosit Maturasyonu	28
2.8. Oosit Verimini ve Matürasyonunu Gösteren Parametreler	29
2.9. Literatürdeki Boşluk	31
2.10. Çalışmanın Amacı	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta Seçimi	33
3.2. Ovaryan Stimülasyon Protokolleri ve Ovulasyon Tetikleme Stratejileri	36
3.3. Reprodüktif Sonuçlar ve Tanımlar	37
3.4. İstatistiksel Analiz	37
3.5. Etik Kurul Onayı	39
4. BULGULAR	40
4.1. ORR Analiz Sonuçları	40
4.2. OMR Analiz Sonuçları	43
4.3. MPA Analiz Sonuçları	45
4.4. Etkileşim Analizleri (Interaction Analizleri)	47
4.4.1. ORR için Etkileşim Analizleri	47
4.4.2. OMR için Etkileşim Analizleri	49
4.4.3. MPA için Etkileşim Analizleri	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	89
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	89

KISALTMALAR

AI	Aromataz İnhibitörleri
AMH	Anti-Müllerian Hormon
ART	Yardımcı Üreme Teknolojileri
BMI	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
BMP15	Bone Morphogenetic Protein 15
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CL	Korpus Luteum
COS	Kontrollü Ovaryan Stimülasyon
CTP	C-Terminal Peptid
E2	Estradiol
EFS	Empty Follicle Syndrome
EGF	Epidermal Growth Factor
FET	Frozen Embryo Transfer
FSH	Folikül Stimülan Hormon
GDF9	Growth Differentiation Factor 9
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GnRHa	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti
GV	Germinal Vezikül
GVBD	Germinal Vezikül Yıkımı
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
hMG	Human Menopausal Gonadotropin
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IVF	In-vitro Fertilizasyon
KS	Klomifen Sitrat
LH	Lüteinizan Hormon
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MII	Metafaz II
MPA	Aspire Edilen Folikül Başına Matür Oosit Oranı (Mature Oocyte Per Aspirated Follicle)
OHSS	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

OMR	Oosit Matürasyon Oranı (Oocyte Maturation Rate)
OPU	Oosit Toplama İşlemi
ORR	Oosit Elde Edilme Oranı (Oocyte Retrieval Rate)
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PGT-A	Preimplantasyon Genetik Test – Anöploidi
PGT-M	Preimplantasyon Genetik Test – Monogenik Hastalıklar
PI3K	Fosfoinozid 3-Kinaz
PKA	Protein Kinaz A
PPOS	Progestin-Primed Ovaryan Stimülasyon
rFSH	Rekombinant Folikül Stimülan Hormon
RIA	Radyoimmünoassay
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
StAR	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
uFSH	Üriner Folikül Stimülan Hormon

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Hipotalamo-hipofizer-over aksı	5
2.2. İki hücre- iki gonadotropin modeli	7
3.1. Çalışma popülasyonunun seçimine ait akış diyagramı	34

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri	40
4.2. ORR için beta-binomial regresyon analiz sonuçları	42
4.3. OMR için beta-binomial regresyon analiz sonuçları	44
4.4. MPA için beta-binomial regresyon analiz sonuçları	46
4.5. ORR için beta-binomial etkileşim analiz sonuçları	48
4.6. OMR için beta-binomial etkileşim analiz sonuçları	50
4.7. MPA için beta-binomial etkileşim analiz sonuçları	52

1. GİRİŞ

Yardımcı üreme teknolojilerine (ART) başvuran hastaların büyük çoğunluğunda kontrollü ovaryan stimülasyon (COS) uygulanmaktadır. COS sürecinde, fizyolojik menstrual siklusta yalnızca tek bir dominant folikülün ovulasyona ulaşmasını sağlayan doğal geri bildirim mekanizmalarını aşmak amacıyla farmakolojik dozlarda ekzojen gonadotropinler kullanılır. Bu sayede aynı siklusta birden fazla folikülün eş zamanlı gelişimi sağlanır ve ART başarısını artırmak amacıyla daha fazla sayıda oosit elde edilmesi mümkün hale gelir.(1) Bununla birlikte, çoklu folikül gelişiminin indüklenmesi bazı komplikasyon risklerini de beraberinde getirmektedir. Özellikle çoğul gebelikler ve over hiperstimülasyon sendromu (OHSS), kontrollü ovaryan stimülasyonun en önemli klinik riskleri arasında yer almaktadır.(1) Ekzojen gonadotropinlerin klinik pratiğe girmesinden bu yana, kontrollü ovaryan stimülasyonun temel hedefi, optimal sayıda olgun folikül gelişimini sağlarken aşırı sayıda küçük ve immatür folikül oluşumunu sınırlamak olmuştur. Aşırı foliküler yanıtın, ovulasyon indüksiyonuna bağlı OHSS gibi komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(2, 3) Bu komplikasyonları önlemek veya azaltmak amacıyla çeşitli klinik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Özellikle aşırı ovaryan yanıt bulguları saptanan hastalarda, ovulasyon tetikleyicisi olarak hCG kullanımından kaçınılması veya alternatif trigger stratejilerinin uygulanması önerilmiştir.(4)

LH ile benzer biyolojik etki göstermesine rağmen, hCG endojen LH surge ile oluşan fizyolojik stimülasyonu tam olarak taklit edemez. hCG'nin LH'ye kıyasla daha uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle, luteal faz boyunca sürekli luteotropik etki ortaya çıkar. Bu durum çoklu korpus luteum gelişimi ile birlikte serum estradiol (E2) ve progesteron düzeylerinin fizyolojik sınırların üzerine çıkmasına yol açabilir. hCG verilmeden önce çoklu foliküler gelişim ve yüksek serum E2 düzeyleri (>1.500 pg/mL) gösteren hastalar, gonadotropin tedavisiyle ilişkili en ciddi komplikasyon olan over hiperstimülasyon sendromu gelişme eğilimindedir.(5) Sendromun patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte, çoklu CL varlığı ve hCG'nin sürdürülen luteotropik etkisi ile açıkça ilişkilidir. hCG enjeksiyonunun kesilmesi veya yerine başka bir alternatif tedavi uygulanması over hiperstimülasyon sendromunun gelişmesini önleyebilir. (6)

1977 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nün bir yarısı, peptid hormonların radyoimmünoassay (RIA) yöntemleriyle ölçülmesine yönelik katkılarından dolayı Rosalyn Yalow'a, diğer yarısı ise hipotalamik peptid hormonların keşfine ilişkin çalışmaları nedeniyle Roger Guillemin ve Andrew Victor Schally'ye verilmiştir.(7) Bu keşifler, hipotalamo-hipofizer aksın daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve 1980'li yıllarda gonadotropin salgılatıcı hormon agonistlerinin (GnRHa) geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

GnRH agonistlerin final oosit maturasyonu amacıyla kullanımı, yardımcı üreme teknolojileri alanında paradigma değişikliğine yol açan önemli gelişmelerden biridir. Bu yaklaşımın temeli, GnRH agonist uygulamasının hipofizden ani ve kısa süreli bir luteinizan hormon (LH) ve follikül stimülan hormon (FSH) salınımına yol açması ve böylece doğal siklustaki preovulatuvar LH surge'u taklit edebilmesine dayanmaktadır.(6)

GnRH agonist ile oosit tetiklenmesine ilişkin ilk klinik gözlemler 1990'lı yılların başında yayımlanmıştır. Itskovitz ve ark. tarafından 1991 yılında yayımlanan çalışmada, GnRH agonist uygulamasının antagonist sikluslarda preovulatuvar LH surge'u indükleyebildiği ve özellikle over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azaltılabileceği gösterilmiştir.(6)

Bununla birlikte, GnRH agonist trigger sonrası oluşan LH surge'un doğal siklusa benzer olmakla birlikte daha kısa süreli olduğu ve luteal fazda erken luteolizise yol açabildiği kısa sürede anlaşılmıştır. (8) hCG'nin uzun yarı ömrü ve güçlü luteotropik etkisi ile karşılaştırıldığında, agonist tetik sonrası luteal faz desteğinin yetersiz kalabildiği ve taze embriyo transferlerinde gebelik oranlarının düşebildiği bildirilmiştir.(9) Bu durum başlangıçta GnRH agonist triggerın rutin kullanımı önünde önemli bir engel oluşturmuştur.

2000'li yılların ortalarından itibaren antagonist protokollerin yaygınlaşması ve OHSS riskine ilişkin farkındalığın artmasıyla birlikte GnRH agonist trigger yeniden gündeme gelmiştir. Özellikle yüksek yanıtlı hastalarda OHSS'nin önlenmesi amacıyla agonist trigger kullanımı önem kazanmıştır. Engmann ve ark. tarafından 2008 yılında

yayımlanan çalışmada, yüksek riskli hastalarda GnRH agonist ile tetikleme yapılmasının OHSS insidansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir.(10) Bu bulgu, agonist triggerın güvenlik avantajını güçlü biçimde desteklemiştir. Takip eden yıllarda luteal faz desteğinin modifiye edilmesi ve “freeze-all” stratejisinin yaygınlaşması, GnRH agonist triggerın klinik sonuçlarını belirgin şekilde iyileştirmiştir. Yoğun luteal destek protokolleri veya embriyoların dondurularak transferin ertelenmesi sayesinde canlı doğum oranlarının hCG trigger ile karşılaştırılabilir düzeylere ulaşabileceği gösterilmiştir.(8, 11, 12) Aynı dönemde, GnRH agonist trigger sonrası LH ve FSH surge dinamiklerinin ayrıntılı olarak incelendiği çalışmalar yayımlanmıştır. Humaidan ve ark., agonist tetik sonrası oluşan LH ve FSH surge’un doğal siklustaki çift fazlı paterni kısmen taklit ettiğini ancak süresinin daha kısa olduğunu göstermiştir. (8) Bu fizyolojik farklılık, luteal faz yetmezliğinin temel mekanizmasını açıklamaktadır.

Son yıllarda ise GnRH agonist triggerın bireyselleştirilmesi ve suboptimal yanıtın öngörülmesi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bazal LH ve post-trigger LH düzeylerinin oosit verimi ve maturasyon oranları ile ilişkili olabileceği gösterilmiş, belirli eşik değerlerin klinik karar verme süreçlerinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. (13-15) Bu yaklaşım, hipofizer rezerv ve LH surge kalitesinin klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesi açısından yeni bir araştırma alanı oluşturmuştur.

Ayrıca “dual trigger” olarak adlandırılan, GnRH agonist ile birlikte düşük doz hCG kullanımını içeren stratejiler geliştirilmiş ve özellikle düşük maturasyon oranı öyküsü olan hastalarda oosit kalitesinin artırılabilceği bildirilmiştir.(16) Bu yöntem, agonist triggerın fizyolojik avantajlarını korurken luteotropik desteği güçlendirmeyi amaçlamaktadır.

Sonuç olarak, GnRH agonist ile final oosit maturasyonu yaklaşımı, başlangıçta OHSS’yi önlemeye yönelik bir güvenlik stratejisi olarak ortaya çıkmış; zaman içinde luteal faz desteğinin optimize edilmesi, freeze-all stratejisinin benimsenmesi ve hormonal kinetiğin daha iyi anlaşılması ile birlikte geniş hasta gruplarında uygulanabilir hale gelmiştir. Günümüzde agonist trigger, özellikle antagonist protokoller ve yüksek ovaryan yanıtı hastalar için önemli bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, GnRH agonist tetikleme hipofizer LH rezervine

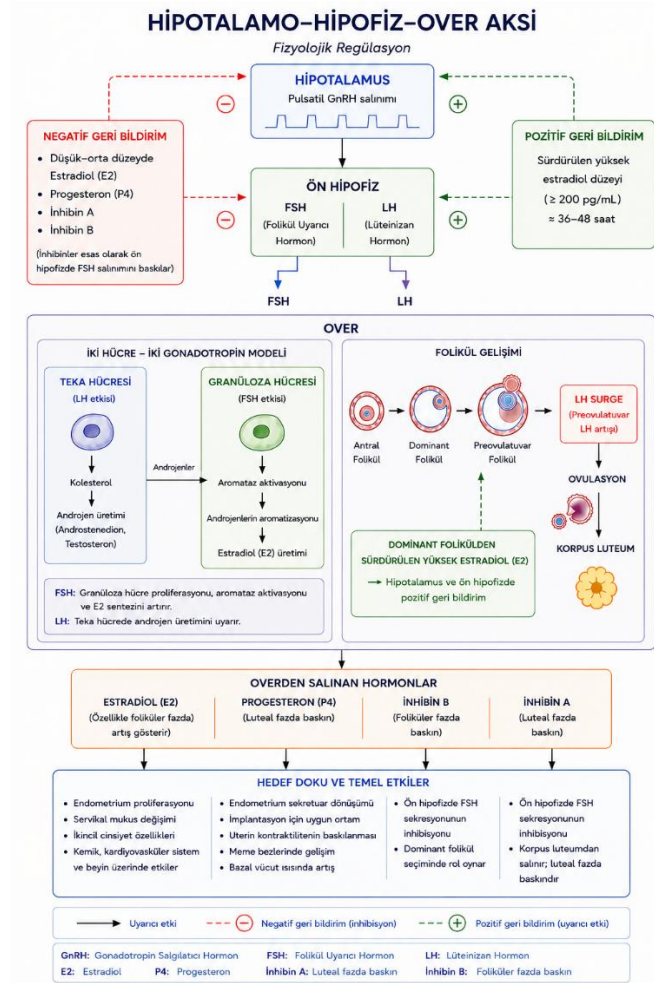
bağımlı olduğundan, bazı hastalarda suboptimal LH surge gelişebilmektedir. Bu durum oosit elde edilme oranı ve oosit maturasyonu üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, GnRH agonist tetiklemesi uygulanan yardımcı üreme teknolojisi sikluslarında oosit elde edilme oranı ve oosit maturasyonunu etkileyen klinik, stimülasyon ve hormonal parametrelerin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kadın Üreme Fizyolojisi

2.1.1. Hipotalamohipofizer Aks

Kadın üreme fizyolojisi, hipotalamus, hipofiz ve over arasında yüksek derecede senkronize bir geri bildirim sistemi ile düzenlenir. Hipotalamustan pulsatile olarak salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), ön hipofizde luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH) sekresyonunu kontrol eder. (17) GnRH puls frekansı ve amplitüdü, LH ve FSH sekresyonunun oranını belirler; hızlı pulslar LH ağırlıklı yanıt oluştururken daha yavaş pulslar FSH sekresyonunu destekler.(18)

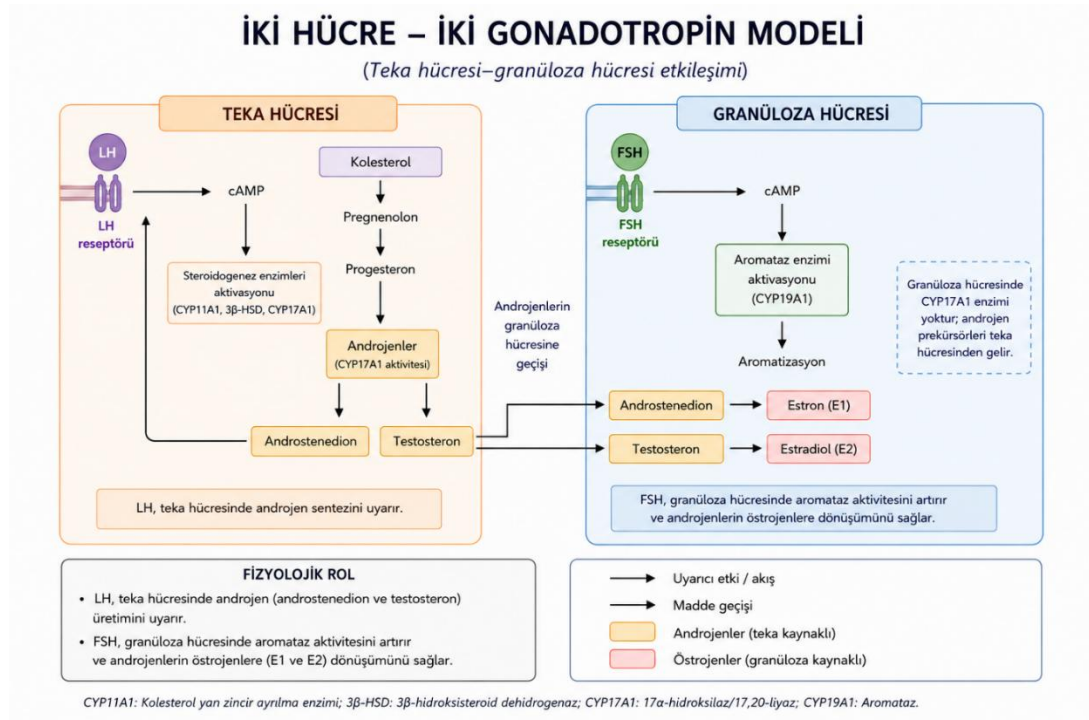


Şekil 2.1. Hipotalamo-hipofizer-over aksı

2.1.2. Folikülogenez

Folikülogenez, primordiyal foliküllerin aktivasyonu ile başlayan, preantral ve antral gelişim evreleri ile devam eden ve dominant folikülün seçilerek preovulatuvar olgunlaşmaya ulaşmasıyla sonuçlanan dinamik bir süreçtir. (19) Bu süreç sırasında folikül havuzundaki çok sayıda folikül atreziye uğrarken yalnızca az sayıda folikül ovulasyona ulaşabilmektedir. Folikül gelişiminin erken evreleri büyük ölçüde intraovaryan parakrin ve otokrin faktörlerin kontrolü altındadır. Primordiyal folikül aktivasyonu başta PI3K/PTEN/AKT sinyal yolu olmak üzere çeşitli hücre içi mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. (20) Bu evrede oosit ve çevresindeki pregranüloza hücreleri arasındaki iletişim, folikülün büyüme potansiyelini belirleyen temel faktörlerden biridir. Preantral evre boyunca oosit büyümesi ve granüloza hücre proliferasyonu belirginleşir. Oosit kaynaklı büyüme faktörleri, özellikle GDF9 ve BMP15 gibi TGF- β ailesi üyeleri, granüloza hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynar. (21) Antral folikül evresine geçişle birlikte gonadotropin bağımlılığı belirgin şekilde artar. (21) Granüloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonunun artmasıyla birlikte FSH etkisi folikül gelişiminde belirleyici hale gelir. Bu aşamada FSH, aromataz aktivitesini artırarak androjenlerin estradiole dönüşmesini sağlar ve foliküler steroidogenez hızlanır. (22) Dominant folikül seçilimi, küçük antral foliküller arasındaki FSH duyarlılığı farklılıkları ve lokal parakrin faktörlerin etkisiyle gerçekleşir. Aktivin, inhibin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi bu süreçte önemli düzenleyici mekanizmalar olarak tanımlanmaktadır. (23) Foliküler gelişimin antral fazında FSH ve LH hormonları birlikte folikül gelişimini düzenler. Bu dönemde FSH ve LH hormonlarının sinerjik etkisi steroidogenez, oosit maturasyonu ve kumulus hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu düzenleme “iki hücre–iki gonadotropin modeli” olarak adlandırılan fizyolojik mekanizma ile açıklanmaktadır. (Şekil 2.2) Bu modele göre LH başlıca teka hücrelerinde androjen üretimini uyarırken, FSH granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini artırarak bu androjenlerin estradiole dönüşmesini sağlar. (24) (25) FSH reseptörü granüloza hücrelerinde yoğun olarak bulunurken, LH reseptörü antral evrenin başına kadar esas olarak teka hücrelerinde lokalizedir. Ancak dominant folikül gelişimi sırasında FSH'ın etkisiyle granüloza

hücrelerinde de LH reseptör ekspresyonu başlar ve preovulatuvar folikül LH sinyaline yanıt verebilir hale gelir. (26) FSH reseptörü G proteinine bağlı reseptör ailesine ait olup aktivasyonu sonrası hücre içinde cAMP artışı ve protein kinaz A (PKA) aktivasyonu meydana gelir. Bu sinyal yolunun aktivasyonu steroidogenez, granüloza hücre proliferasyonu ve foliküler farklılaşma süreçlerini düzenler. (22) Bunun yanında MAPK ve PI3K/Akt gibi diğer hücre içi sinyal yolları ile çapraz etkileşimler de foliküler gelişimin düzenlenmesinde rol oynar. (23)



Şekil 2.2. İki hücre- iki gonadotropin modeli

2.1.3. LH Surge ve Ovulasyon

Foliküler faz boyunca FSH, granüloza hücre proliferasyonu ve aromataz aktivitesi üzerinden estradiol üretimini artırır; estradiol düzeylerinin belirli eşikleri aşmasıyla negatif geri bildirim pozitif geri bildirime dönüşür ve siklus ortasında preovulatuvar ani ve yüksek amplitüdlü bir LH surge meydana gelir.(27)

Siklus ortası LH yükselmesi, ovulasyonun temel endokrin tetikleyicisidir ve final oosit maturasyonunun başlatılmasında kritik rol oynar.(1, 27) Bu LH surge olmaksızın dominant folikül gelişimi tamamlanamaz ve oosit mayoz I arrestinden

metafaz II aşamasına geçemez.(28) LH artışı ile birlikte oosit içinde germinal vezikül yıkımı (GVBD) gerçekleşir ve mayoz I tamamlanarak oosit metafaz II (MII) evresine ilerler.(29) LH surge, kumulus hücrelerinde cAMP artışına neden olurken, oosit ve kumulus hücreleri arasındaki gap-junction (özellikle connexin 43) iletişimini kapatır. Bu durum oosite giren cAMP akışını durdurur ve oosit içi cAMP seviyelerinin hızla düşmesine neden olur. cAMP düzeyindeki bu düşüş, PKA aktivitesini azaltarak meiotik arrestin çözülmesini ve germinal vezikül yıkımını (GVBD) tetikler. LH surge ile tetiklenen bu süreçler steroidogenez, EGF-benzeri faktör ekspresyonu ve oosit-kumulus iletişiminin düzenlenmesi ile sonuçlanır.(30) LH surge sonrası granüloza hücrelerinde progesteron sentezi ve progesteron reseptör ekspresyonu belirgin şekilde artar. Progesteron aracılı sinyalizasyon; prostaglandin sentezi, kumulus ekspansiyonu ve follikül duvarı yeniden şekillenmesi gibi ovulasyona özgü süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle PTGS2 aracılı prostaglandin üretimi ve EGF-benzeri ligand aktivasyonu, ovulatuvar yanıtın koordinasyonunda kritik basamaklar olarak kabul edilmektedir. (31, 32) LH surge sonrası granüloza hücrelerinde amphiregulin, epiregulin ve betacellulin gibi EGF-benzeri ligandlar artar.(29) Bu faktörler cumulus hücrelerinde MAPK yolunu aktive ederek kumulus ekspansiyonunu başlatır. Epidermal growth factor (EGF)-benzeri ligandların indüksiyonu yoluyla kumulus hücrelerinde hyaluronan sentezini arttırarak kumulus ekspansiyonunu başlatır ve oosit çevresindeki hücrel mikroyevreyi maturasyon için hazırlar. (29) Bu süreç, oosit-kumulus kompleksinin folikül duvarından ayrışmasını kolaylaştırarak doğal ovulasyonun gerçekleşmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda LH aracılı proteolitik enzim aktivasyonu (özellikle matriks metalloproteinazlar ve plazmin sistemi) folikül duvarında yeniden yapılanmayı başlatır ve foliküler rüptür ile ovulasyon meydana gelir.(33, 34) Bu biyolojik olayların yeterli düzeyde gerçekleşmemesi durumunda oositin hem doğal siklusta hem de kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında aspire edilebilirliği etkilenebilir. LH surge ile birlikte granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi baskılanırken, StAR proteini ve 3 β -HSD enzim aktivasyonu ile östrojen üretiminden progesteron sentezine geçiş (luteinizasyon) tetiklenir.(35) Dolayısıyla LH surge hem oosit hem de luteal faz açısından merkezi bir role sahiptir. Doğal siklusta LH surge iki fazlıdır: ilk pik ve plato fazı. Toplam süresi yaklaşık 48 saat olan bu surge sürecinde ovulasyon, LH

artışının başlangıcından 34-36 saat sonra, pik değerinden ise yaklaşık 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu süre ve amplitüd, hem oosit matürasyonu hem de sağlıklı bir korpus luteum oluşumu için gereklidir.(36) LH surge'un süresi ve yoğunluğu luteal fazın kalitesini doğrudan etkiler. (36) Bu fizyolojik süreçlerin yeterli düzeyde gerçekleşmesi, hem doğal sikluslarda ovulasyonun oluşması hem de kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında oosit maturasyonu ve oosit elde edilme verimliliği açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.4. Prematür LH Surge

Kontrollü ovaryan stimülasyon (COS) protokolleri, yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) başarısını artıran temel yaklaşımlardan biridir. (37) COS sırasında birden fazla gelişen folikülün ürettiği artmış estradiol düzeyleri, prematür luteinizan hormon (LH) yükselmesine yol açabilmekte olup bu durumun önlenmesi tedavi başarısı açısından kritik önem taşımaktadır.(38, 39) Planlanan zamandan önce meydana gelen LH surge'un kontrol edilememesi spontan ovulasyona, oosit veriminde azalmaya ve endometrium-embriyo asenkronizasyonuna neden olabilecek erken progesteron yükselmesine yol açabilmektedir. (27, 40, 41) Bu nedenle kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında prematür LH yükselmesini önlemek amacıyla farklı farmakolojik yaklaşımlar geliştirilmiş ve çeşitli COS protokolleri klinik uygulamada yer bulmuştur.

2.2. Ovaryan Stimülasyon Rejimleri

İn vitro fertilizasyon (IVF) için ideal ovaryan stimülasyon rejimi; düşük siklus iptal oranına sahip olmalı, ilaç maliyetlerini, riskleri ve yan etkileri en aza indirmeli, pratik kullanım açısından sınırlı izlem gerektirmeli ve tek bir oosit toplama işleminden elde edilen tüm taze ve dondurulmuş embriyolar kullanıldığında bir veya daha fazla canlı doğum elde etme olasılığını ifade eden kümülatif canlı doğum oranını en üst düzeye çıkarmalıdır. Yardımcı üreme tekniklerinin (ART) nihai amacı, termde gerçekleşen tekil gebelik elde edilmesidir.(42)

2.2.1. Doğal Siklus

IVF ile elde edilen ilk başarılı gebelik, doğal sıklusta aspire edilen tek bir oositin elde edilmiştir.(43)

Stimüle edilmiş IVF sikluları ile karşılaştırıldığında doğal siklus IVF bazı önemli avantajlar sunar. Bu yöntemde yalnızca spontan siklus izlenir ve orta siklus LH artışı gerçekleşmeden önce tek bir oosit toplanır. Bu yöntem minimal ilaç kullanımı gerektirmesi nedeniyle hasta açısından daha az yük oluşturur, maliyetleri düşürür ve çoğul gebelik ile OHSS riskini belirgin ölçüde azaltır.(44, 45) Bununla birlikte doğal siklus IVF'nin bazı önemli dezavantajları bulunmaktadır. Prematür LH artışı ve ovulasyon nedeniyle yüksek siklus iptal oranları görülür ve başarı oranı nispeten düşüktür. (46)Oosit toplama zamanlaması LH yükselmesinin saptanmasına dayanıyorsa dikkatli ve sık izlem gerekir ve işlemlerin planlanması zorlaşır. (45) Elde edilen oosit sayısı gebelik oranları ile pozitif ilişki gösterdiğinden, doğal veya modifiye doğal sikluslar gonadotropin stimülasyonu ile çok sayıda folikül geliştirebilen kadınlar için ilk tercih değildir. (47) Gonadotropin stimülasyonuna rağmen yalnızca bir veya iki folikül gelişmesi beklenen kadınlar için makul bir alternatif olabilir.

2.2.2. Minimal Ovaryan Stimülasyon

2.2.2.1. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat (KS), selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup ovülasyon indüksiyonu ve ovaryan stimülasyon amacıyla uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan bir ajandır (48, 49) Yapısal olarak östrojene benzer özellikler gösteren KS, hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanarak negatif geri bildirimi bloke eder ve bu durum hipotalamus tarafından östrojen düzeylerinin düşük algılanmasına neden olur. Sonuçta GnRH puls frekansı artar ve hipofizden FSH ve LH salınımı uyarılarak foliküler gelişim desteklenir.(50) Klomifen genellikle siklusun erken foliküler fazında başlanır ve ortalama 5–8 gün süreyle günde 50-100 mg dozunda uygulanarak çoğu hastada birden fazla folikül gelişimini uyarır. (51-53) Bununla birlikte elde edilen oosit

sayısı genellikle sınırlı olup (çoğunlukla 1–3), doğal sıkluslara göre hafif bir artış sağlasa da gonadotropinlerle uyarılan sıkluslara kıyasla daha düşüktür.(53-55) Siklus iptal oranları doğal sıkluslara göre daha düşüktür ve elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve gebelik oranları daha yüksektir. Doğal sıkluslarda olduğu gibi dominant folikül maturiteye ulaştığında ekzojen hCG uygulanır. Klomifen (günde 50 mg, 5 gün) ile başlayan ve ardından 150–225 IU ekzojen gonadotropinlerin (klomifen tedavisinin son günü veya ertesi gün başlanan) kullanıldığı ardışık tedavi, yalnızca klomifen kullanımına göre multifoliküler gelişimi daha etkili şekilde uyarır. (56-58)

Klomifen sitrat, ovaryan stimülasyondaki yaygın kullanımının yanı sıra IVF sıkluslarında prematür LH yükselmesini baskılamada da etkili olabilir. Minimal ovaryan stimülasyon protokollerini inceleyen retrospektif serilerde prematür ovulasyon oranlarının düşük olduğu bildirilmiş ve bu bulgu klomifenin LH yükselmesini kontrol etmedeki etkinliğini desteklemiştir.(59)

2.2.2.2. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri (AI), ovaryan stimülasyonda kullanılan alternatif ajanlar olup, klinik pratikte en sık üçüncü kuşak non-steroid bir inhibitör olan letrozol tercih edilmektedir. Bu ajanlar, androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek sistemik östrojen düzeylerini azaltır. Östrojen düzeylerindeki bu azalma, hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki negatif geri bildirimi ortadan kaldırarak endojen FSH salınımını artırır. (60) Ayrıca, intraovaryan androjen düzeylerinde relatif artışa yol açarak foliküllerin FSH duyarlılığını artırabileceği ve bu yolla folikülogenezi destekleyebileceği düşünülmektedir.(61)

Letrozol genellikle sıklusun erken foliküler fazında (2–3. gün) başlanır ve yaklaşık 5 gün süreyle uygulanır. Tek başına kullanıldığında sınırlı sayıda folikül gelişimi sağlarken, düşük doz gonadotropinlerle kombine edildiğinde multifoliküler gelişim elde edilebilir.(62) Bu nedenle özellikle minimal ovaryan stimülasyon protokollerinde sıklıkla tercih edilmektedir.

Aromataz inhibitörlerinin en önemli klinik avantajlarından biri, serum östrojen düzeylerini düşük tutarak özellikle östrojene duyarlı malignitesi olan hastalarda daha güvenli bir stimülasyon seçeneği sunmasıdır. (63) Ayrıca OHSS riskinin düşük olması ve ilaç maliyetinin daha az olması diğer avantajlarıdır.(64)

Bununla birlikte, elde edilen oosit sayısı genellikle konvansiyonel stimülasyon protokollerine kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle kullanım alanı daha çok fertilité korunması, polikistik over sendromu veya düşük over rezervi olan hastalarla sınırlıdır. (65) Klinik sonuçlar açısından bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda canlı doğum oranlarının klomifen sitrat'a göre daha yüksek olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, genel IVF popülasyonu için kanıtlar sınırlıdır. (66)

2.3. Hipofizer Supresyon Protokolleri

2.3.1. Konvansiyonel Protokoller

2.3.1.1. GnRH Agonisti ile Down-Regülasyon ve Gonadotropin Stimülasyonu: “Uzun Protokol”

1980'lerin sonlarından itibaren GnRH agonistlerinin klinik kullanıma girmesi, yardımcı üreme tekniklerinde ovaryan stimülasyon stratejilerinde önemli bir değişime yol açmıştır. Bu ajanlar, hipofizer gonadotropin sekresyonunu baskılayarak kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında prematür LH yükselmesini önlemeyi mümkün kılmıştır. Ayrıca GnRH agonistlerinin kullanımı, sık serum LH takibi gereksinimini azaltmış ve prematür luteinizasyona bağlı siklus iptali oranlarında belirgin bir azalma sağlamıştır.(67-69)

GnRH agonisti ile down-regülasyon sonrasında prematür LH yükselmesi nadir görülmekte olup (<%2), stimülasyonun daha ileri foliküler gelişim sağlanana kadar sürdürülmesine olanak tanır.(70) Daha sonra yapılan çok sayıda klinik çalışma, yalnızca ekzojen gonadotropin kullanılan sikluslarla karşılaştırıldığında, bu yaklaşımla daha fazla oosit elde edildiğini ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. (71, 72) Ayrıca siklus planlamasında esneklik sağlaması

nedeniyle uzun yıllar yaygın olarak kullanılmıştır. Bu protokolün temel dezavantajı, GnRH agonisti tedavisinin bazı hastalarda gonadotropin stimülasyonuna verilen yanıtı azaltması ve foliküler gelişim için gerekli gonadotropin dozunu ve tedavi süresini artırmasıdır. Ek gonadotropinler ve agonistin kendisi tedavi maliyetini belirgin biçimde yükseltmektedir. (73)

GnRH agonisti tedavisi, ovulasyondan yaklaşık 1 hafta sonra, orta luteal fazda başlatılır. (74, 75) Tedavi siklusun 21. gününde başlayacak şekilde planlanabilir; ancak serum progesteron düzeyini ölçülerek ovulasyonun gerçekleştiğini doğrulamak da bir seçenektir. Siklusları düzensiz olan kadınlarda, menstruasyon başlangıcını kontrol etmek amacıyla oral kontraseptifler kullanılabilir ve GnRH agonisti tedavisine bunların kesilmesinden 1 hafta önce başlanabilir. GnRH agonisti türleri subkutan enjeksiyonla uygulanan leuprolid asetat, subkutan enjeksiyon veya intranazal sprey şeklinde uygulanabilen buserelin asetat ile subkutan uygulanan triptorelindir ve tümü benzer etkinlik göstermektedir. (76) Leuprolid için tipik tedavi şeması, yaklaşık 10 gün boyunca veya menstruasyon başlayana ya da gonadotropin stimülasyonu başlanana kadar günde 1,0 mg ile başlar; daha sonra ovulasyon tetiklenene kadar doz günde 0,5 mg'a düşürülür. GnRH agonisti tedavisi başladıktan sonra yaklaşık 10-14 gün sonra hipofizer baskılama değerlendirilir. Gonadotropin stimülasyonu, hipofizer baskılanmanın yeterli olduğunun doğrulanmasından sonra başlatılır (serum estradiol düzeyi <30–40 pg/mL, çapı >10 mm olan folikül olmaması). (42)

Ekzojen gonadotropinlerin başlangıç dozu, hastanın bireysel özelliklerine göre ayarlanır. Yaş, over rezerv testleri, vücut ağırlığı ve daha önceki stimülasyon sikluslarında gözlenen yanıt dikkate alınarak, üriner FSH (uFSH), rekombinant FSH (rFSH) veya üriner menotropinler (hMG) için tipik başlangıç dozu günlük 150–300 IU arasında değişir. (77-80) Doz seçiminde AMH, vücut ağırlığı veya hedeflenen oosit sayısı gibi ek değişkenleri içeren modellerin sonuçları iyileştirebileceği veya OHSS riskini azaltabileceği öne sürülmüştür.(81-83) Yapılan bazı çalışmalara göre; uFSH, rFSH ve hMG ile gerçekleştirilen stimülasyon sonuçlarını karşılaştırmış ve farklı gonadotropin preparatları arasında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir.(84, 85) Bununla birlikte bazı veriler hMG lehine daha yüksek canlı doğum oranları bildirmiştir.(86)

GnRH agonisti ile hipofizer baskılama sonrasında LH düzeyleri belirgin şekilde azalabilir.(87, 88) Bununla birlikte, yalnızca FSH ile tedavi edilen bazı kadınlarda LH düzeyi belirgin şekilde baskılanır ve bu düzey yetersiz olabilir.(89, 90) Bu tür sikluslarda, gerekli gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi artar, pik estradiol düzeyleri daha düşük olur ve elde edilen oosit ile embriyo sayısı azalabilir. (91, 92) Çok düşük LH düzeylerinin gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebileceği de bildirilmiştir.(39, 93-96) LH aktivitesinin eklenmesinin klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediği ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rekombinant LH eklenmesinin klinik gebelik oranlarında küçük bir artış sağlayabileceğini bildirmiş olsa da, elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. (97, 98)

Ovaryan stimülasyon sürecinde yanıt, serum estradiol ölçümleri ve transvajinal ultrasonografi ile izlenir. İzlem genellikle 1–3 gün aralıklarla yapılır ve stimülasyon, en az iki folikül 17–18 mm'ye ulaşana kadar sürdürülür. Çoğu hastada toplam stimülasyon süresi 7–12 gün arasındadır. GnRH agonisti tedavisi tetikleme gününe kadar düşük dozda devam ettirilir ve yeterli gelişim sağlandığında ovulasyon tetiklenir.(42)

Stimülasyon sırasında endometriyum ultrasonografi ile izlenir. Endometrial kalınlık ve paternin ART sonuçları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte bu ilişkinin gücü sınırlıdır. (99, 100) Genel olarak ≥ 8 –9 mm ve trilaminar patern daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilirken, kesin bir eşik değer gösterilememiştir. (101) Bu nedenle yalnızca endometrial özelliklere dayanarak tedavi değişikliği veya siklus iptali önerilmemektedir.(102)

Foliküler kohort yeterli maturite düzeyine ulaştığında, final oosit maturasyonunu sağlamak amacıyla hCG uygulanır (5.000–10.000 IU). Rekombinant hCG preparatlarının klinikte kullanılan eşdeğer dozu 250 µg'dır.(103) Oosit maturasyonu, hipofizer down-regülasyon uygulanmamış sikluslarda tek doz GnRH agonisti ile de tetiklenebilir. GnRH agonisti enjeksiyonu, doğal siklusta olduğu gibi endojen bir LH yükselmesi oluşturur ve buna eşlik eden endojen bir FSH artışı da görülür. (8) GnRH agonisti ile oluşan LH yükselmesi, doğal LH surge'undan daha kısa sürelidir; korpus luteumu desteklemek için yetersiz kalır ve hCG trigger'ına kıyasla

daha düşük implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranları ile ilişkilidir. Bu nedenle agonist trigger, ya OHSS'yi önlemek amacıyla tek başına ya da doğal siklustaki eşzamanlı LH ve FSH yükselmelerini taklit ederek oosit kalitesini iyileştirme potansiyeli nedeniyle, dual trigger olarak adlandırılan şekilde hCG ile birlikte kullanılmaktadır. (8, 104) Bununla birlikte, dual trigger ın IVF sonuçlarını gerçekten iyileştirip iyileştirmediği halen tartışmalıdır. (12, 105-113)

Bununla birlikte, kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında tedavi sonuçlarını etkileyebilecek diğer hormonal değişiklikler de bulunmaktadır. Bunlardan biri ovulasyon tetikleme gününde progesteron düzeyinin yükselmesidir. Ovulasyon tetikleme gününde serum progesteron düzeyinin yükselmesi ile gebelik oranlarında azalma arasında açık bir ilişki vardır. (114-117) Progesteron yüksekliği, özellikle yüksek ovaryan yanıtı hastalarda daha sık görülmekte olup, gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu etkinin, ovaryan yanıt düzeyine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda, ovulasyon tetikleme gününde progesteron düzeyinin belirli eşiklerin üzerine çıkmasının gebelik oranlarında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(117) Bu nedenle foliküler fazda progesteron yüksekliği saptanan siklularda, embriyoların dondurularak transferin sonraki bir siklusa ertelenmesi önerilmektedir. (118)

Overlerin belirgin biçimde büyüdüğü, farklı boyutlarda çok sayıda folikül içerdiği ve serum estradiol düzeylerinin belirgin şekilde arttığı durumlarda (>5.000 pg/mL), OHSS riski anlamlı biçimde yükselir. (119-121) Yüksek yanıtı hastalarda OHSS riskini azaltmaya yönelik çeşitli stratejiler uygulanabilir. Bu yaklaşımlar arasında siklusun iptal edilmesi, dopamin agonistlerinin kullanımı, geçici olarak gonadotropin stimülasyonunun kesilmesi ("coasting"), GnRH antagonist sikluslarında agonist trigger uygulanması, embriyoların dondurularak transferin ertelenmesi ve gerekli durumlarda luteal fazın baskılanmasına yönelik ek tedaviler yer almaktadır.(42) GnRH antagonist ve PPOS sikluslarında GnRH agonisti ile ovulasyon tetiklenmesi, OHSS riskinin belirgin şekilde azaltılmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle yüksek ovaryan yanıt beklenen hastalarda bu protokoller öncelikli olarak tercih edilebilecek yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

2.3.1.2. GnRH Agonisti “Flare” Gonadotropin Stimülasyon Protokolü

GnRH agonisti “flare” (kısa) protokolü, agonistin başlangıçtaki kısa süreli uyarıcı etkisi ile devamındaki baskılayıcı etkisinden yararlanmayı amaçlayan bir stimülasyon yöntemidir.(122, 123) Standart kısa protokolde leuprolid asetat siklusun 2–4. günlerinde başlanır, doz azaltılarak sürdürülür ve gonadotropin stimülasyonu siklusun 3. gününde eklenir. Tedavi süreci ve tetikleme kriterleri uzun protokole benzerdir. Bu protokolün dezavantajları arasında siklus zamanlamasında esnekliğin sınırlı olması ve olası korpus luteum aktivitesi nedeniyle progesteron ve androjen düzeylerinde artış yer alır. (124, 125) Bu artışların oosit kalitesini, fertilizasyonu ve gebelik oranlarını olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir. (126-128)

Mikrodoz flare protokolünde ise öncesinde oral kontraseptif ile baskılama yapılır ve ardından düşük doz GnRH agonisti ile stimülasyon başlatılır. Bu yaklaşım, hormonal artışları azaltarak daha kontrollü bir yanıt sağlar. Gonadotropin doz ayarlamaları ve trigger endikasyonları diğer protokollerle aynıdır. Standart kısa protokole göre başlıca avantajı, serum progesteron veya androjen düzeylerinde artışa yol açmamasıdır. (129) Bu durum muhtemelen verilen GnRH agonisti dozunun çok daha düşük olmasına ve öncesinde uygulanan oral kontraseptif baskılamanın yanıt verebilecek bir korpus luteum bırakmamasına bağlıdır. (130, 131)

Uzun protokol daha uzun sürmekte ve daha fazla toplam gonadotropin kullanımını gerektirmektedir; buna karşın daha fazla veya daha kaliteli oosit sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır. (98, 132) (133) Kısa GnRH agonist protokolleri, antagonist protokollere kıyasla benzer gonadotropin kullanımı ile sınırlı düzeyde daha fazla oosit elde edilmesini sağlayabilir; ancak klinik avantajı belirgin değildir. Bu nedenle protokol seçimi hasta özellikleri, maliyet ve uygulama kolaylığına göre bireyselleştirilmelidir.(132)

2.3.1.3. GnRH Antagonisti Gonadotropin Stimülasyon Protokolü

GnRH antagonistleri, hipofiz düzeyinde GnRH reseptörlerini kompetitif olarak bloke ederek gonadotropin salınımını hızlı, geri dönüşümlü ve doza bağımlı şekilde baskılamaktadır. (134-136)

Birinci nesil GnRH antagonistleri histamin salınımına bağlı alerjik yan etkiler nedeniyle klinik kullanımda sınırlı kalmış; ancak ganirelix ve cetrorelix gibi üçüncü nesil antagonistlerin geliştirilmesiyle bu sorun büyük ölçüde aşılmış ve bu ajanlar klinik kullanım için onay almıştır.(137) Klinik uygulamada GnRH antagonistleri için iki temel yaklaşım geliştirilmiştir: ovaryan stimülasyonun geç fazında tek doz antagonist uygulanan protokol ve stimülasyonun altıncı gününden itibaren günlük düşük doz antagonist kullanılan çoklu doz (sabit) protokolü. Antagonist enjeksiyon süresi ve sayısını azaltmak amacıyla folikül çapına dayalı esnek rejimler de geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (136)

GnRH antagonistlerinin agonistlere göre çeşitli potansiyel avantajları vardır. İlk olarak, antagonist tedavisinin süresi agonistlere göre belirgin şekilde daha kısadır. Antagonistin temel amacı yalnızca prematür endojen LH yükselmesini önlemek olduğu ve etkisi hemen başladığı için, antagonist tedavisi foliküler gelişimin daha geç dönemlerine, yani gonadotropin stimülasyonunun 5–6. gününden sonrasına ertelenebilir. Bu sayede estradiol düzeyleri yükseldikten sonra başlanır ve agonist tedavisi sırasında görülebilen östrojen eksikliği semptomları önlenir. (138) İkinci olarak, agonistlerin ovaryan yanıt üzerinde oluşturabileceği baskılayıcı etki ortadan kalktığından, gerekli toplam gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi azalır. (138, 139) Üçüncü olarak, agonistlerin flare etkisi ortadan kalktığı için folikül kisti gelişme riski de azalır. Son olarak, antagonist kullanımına bağlı ciddi OHSS riskinin agonistlere göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. (140-143) Ayrıca, GnRH antagonist sikluslarında GnRH agonisti trigger kullanılarak OHSS riski daha da azaltılabilir.

GnRH antagonistlerinin bazı potansiyel dezavantajları da vardır. Günlük küçük dozlar şeklinde uygulandıklarında, tedaviye tam uyum sağlanması önemlidir. (138)

Antagonistler endojen gonadotropin salınımını agonistlere göre daha hızlı ve geri dönüşümlü biçimde baskılar. Çeşitli çalışmalar GnRH antagonist sikluslarında canlı doğum ve gebelik oranlarının agonist protokolleri ile benzer olduğunu göstermektedir.(73, 144, 145) Genel olarak, kullanım kolaylığı ve benzer sonuçlar nedeniyle, antagonist protokolleri günümüzde dünya genelinde uzun GnRH agonist protokollerinden daha sık kullanılmaktadır.

Klinik kullanımda bulunan iki GnRH antagonisti olan ganireliks ve setroreliks, benzer etkinlik ve güçtedir. Her iki ajan için de prematür LH yükselmesini önlemede etkili minimum doz, subkutan uygulanan 0,25 mg/gün'dür. (146) Tedavi protokolü sabit olabilir ve gonadotropin stimülasyonunun 5–6. gününde başlanabilir, (146, 147) ya da bireyselleştirilmiş şekilde, dominant folikül çapı yaklaşık 13–14 mm olduğunda başlanabilir. (148, 149) Bireyselleştirilmiş rejim genellikle daha az toplam doz gerektirir ve genel sonuçlar daha iyi olabilir. (148) Alternatif olarak, setroreliksin 3,0 mg'lık tek büyük dozu, LH yükselmesini 96 saat boyunca etkili biçimde baskılayabilir. Stimülasyonun 6–7. gününde uygulanırsa, baskılanma süresi çoğu kadında (%75–90) hCG uygulama gününü de kapsar; kalan hastalarda ise gerektiğinde hCG gününe kadar ek günlük 0,25 mg dozlar verilebilir. (38, 150, 151) Tek doz antagonist protokolü de dominant folikül 13–14 mm çapa ulaşana kadar ertelenebilir. (152)

Antagonist stimülasyon rejiminin sık kullanılan bir varyasyonu, menstruasyon başlangıcını kontrol etmek amacıyla önceden oral kontraseptif kullanılmasıdır. Bu tedavi genellikle planlanan stimülasyon başlangıcından en az 5 gün önce sonlandırılır ve folikül kohortunun senkronizasyonuna katkıda bulunabilir. Ancak oral kontraseptif primingi, daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek gonadotropin tüketimi ile ilişkili olup, kumulus-oosit kompleks sayısını artırmamakta; ayrıca devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı azalma ile ilişkili görünmektedir. (153, 154)

Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda karakteristik olarak tonik LH salınımı yüksektir ve standart ovulasyon indüksiyon protokolleri kullanıldığında prematür LH yükselmelerine eğilim vardır. Bu hastalar ayrıca agresif ekzojen gonadotropin stimülasyonu sırasında OHSS gelişimi açısından yüksek risk taşırlar.

GnRH agonistleri ve antagonistleri, dolaşımdaki yüksek LH düzeylerini baskılayabilse de, antagonist sikluslarında gözlenen daha küçük folikül kohortları, yüksek yanıt verme eğiliminde olan PCOS'lu kadınlarda OHSS riskinin azalmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca antagonist kullanımı, agonist trigger ile final oosit maturasyonunun indüklenmesine olanak tanır; bu da OHSS riskini daha da azaltabilir. (155) Tek doz agonist enjeksiyonu (leuprolid 0,5 mg, triptorelin 0,2 mg), 24 saatten kısa süren fizyolojik bir LH yükselmesi oluştururken, hCG düzeyleri birkaç gün boyunca yüksek kalır ve daha belirgin estradiol ile progesteron artışına yol açar. (156) Sonuç olarak, GnRH antagonist protokolleri prematür LH yükselmesini etkin şekilde kontrol edebilmesi, daha kısa ve esnek tedavi süresi sağlaması ve düşük OHSS riski ile kontrollü ovaryan stimülasyonda temel yaklaşımlardan biri haline gelmiştir

2.3.2. Progestin-Primed Ovaryan Stimülasyon (PPOS)

Progestin-primed ovarian stimulation (PPOS), kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında prematür luteinizan hormon (LH) yükselmesini baskılamak amacıyla GnRH analogları yerine foliküler fazda oral progestin kullanılan ve çoğunlukla “freeze-all” (tüm embriyo/oositlerin dondurulması) stratejisi ile tamamlanan bir yaklaşımdır. (157-159) Randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemeler, PPOS'un oosit sayısı, embriyo verimi ve dondurulmuş embriyo transferi (FET) sonrası gebelik sonuçları açısından GnRH antagonist protokolleri ile benzer olabileceğini göstermektedir; ancak mevcut kanıtların çoğunun düşük kalitede olduğu bildirilmektedir. (158)

PPOS, kontrollü ovaryan stimülasyonda gonadotropinlerle birlikte progestin kullanılarak hipotalamo-hipofizer-ovaryan ekseninde LH salınımının baskılanması ve böylece prematür LH artışı ile spontan ovulasyonun önlenmesi prensibine dayanır.(157) Klasik PPOS protokolünde progestin, stimülasyonun başlangıcından ovulasyon tetikleme gününe kadar uygulanırken; bazı merkezlerde “esnek PPOS” yaklaşımında progestin stimülasyonun ilerleyen günlerinde veya dominant folikül belirli bir çapa ulaştığında başlatılabilmektedir. (160)

Foliküler fazda progestin kullanımı endometriumun reseptiv penceresini kaydırarak embriyo-endometrium senkronizasyonunu bozduğundan, PPOS siklusları

genellikle embriyo veya oosit vitrifikasyonu ile tamamlanır ve özellikle taze embriyo transferi planlanmayan hastalarda tercih edilir.(157, 158) PPOS'ta hipofiz desensitize edilmediği için (uzun agonist protokoldeki gibi), final oosit maturasyon tetiklemesinde GnRH agonist tetik (tekli veya düşük doz hCG ile “dual trigger”) kullanılabilmesi teorik bir avantajdır; bu strateji özellikle OHSS riski yüksek gruplarda önem kazanabilir. (161)

PPOS, özellikle preimplantasyon genetik test (PGT-A/PGT-M) planlanan sikluslar, elektif oosit kriyoprezervasyonu, oosit donasyonu, yüksek ovaryan yanıt ve OHSS riski bulunan hastalar ile “double stimulation (duostim)” uygulamalarında tercih edilmektedir.(157) Güncel kılavuzlar, elektif oosit kriyoprezervasyonu ve donör sikluslarında pitüiter baskılama amacıyla GnRH antagonist veya progestin protokollerinin kullanılabileceğini, donör sikluslarında ise GnRH agonist tetiklemenin tercih edilmesi gerektiğini belirtmektedir.(162)

PPOS protokollerinde temel yaklaşım, siklusun 2–3. gününde gonadotropin (rFSH veya hMG) başlanması ve progestinin eş zamanlı olarak eklenmesidir. Progestin uygulaması genellikle ovulasyon tetikleme gününe kadar sürdürülür.(157, 159) Kullanılan başlıca progestinler arasında medroksiprogesteron asetat, didrogesteron ve mikronize progesteron yer almakta olup, farklı ajan ve dozlarla yapılan çalışmalarda LH baskılanması ve klinik sonuçlar açısından benzer etkinlik bildirilmiştir. (158, 159, 163) Bu nedenle belirgin bir üstün progestin ajanı veya dozu tanımlanmamıştır.

Foliküler yanıt ve embriyolojik parametreler açısından, PPOS protokollerinin oosit sayısı, iyi kalite embriyo ve blastosist gelişimi bakımından GnRH antagonist protokolleri ile genel olarak benzer olduğu bildirilmektedir . Dondurulmuş embriyo transferi sonrası gebelik ve canlı doğum oranları da çoğu çalışmada benzer bulunmakla birlikte, bazı çalışmalarda antagonist protokollerinin kümülatif canlı doğum oranı açısından avantajlı olabileceği öne sürülmüştür . Bu farklılıkların büyük ölçüde çalışma tasarımı, hasta seçimi ve freeze-all stratejisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.(161, 164, 165)

PPOS sikluslarında prematür LH artışının nadir görülmesi, bu yaklaşımın en önemli avantajlarından biridir. Antagonist protokollerinde gözlenebilen erken LH yükselmelerinin PPOS sikluslarında daha düşük oranlarda bildirildiği çalışmalar mevcuttur. (164) OHSS açısından ise bu yaklaşımın avantajı doğrudan farmakolojik etkiden ziyade çoğunlukla freeze-all stratejisi ve GnRH agonist tetikleme ile birlikte uygulanmasına bağlıdır ve özellikle yüksek yanıtlı hastalarda riskin azaltılmasına katkı sağlar. Obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından mevcut veriler diğer protokollerle benzer görünmekle birlikte kanıt kalitesi sınırlıdır. (157, 158)

2.4. Konvansiyonel Olmayan Ovaryan Stimülasyon

Geleneksel olarak ovaryan stimülasyon erken foliküler fazda başlatılmaktadır. Bunun temel nedeni, luteofoliküler geçişte oluşan senkronize antral folikül kohortunun uyarılması ve endometrial gelişimin implantasyon penceresi ile uyumlu şekilde ilerlemesinin sağlanmasıdır. Ancak taze embriyo transferi planlanmayan sikluslarda bu senkronizasyon zorunlu değildir. Bu durum özellikle fertilite korunması gereken ve zamanın kısıtlı olduğu hastalarda önem taşımaktadır. Son yıllarda, tek bir menstrüel siklus içerisinde birden fazla folikül dalgasının gelişebileceği gösterilmiş ve bu durum “dalga teorisi” ile açıklanmıştır. (166) Bu teoriye göre, ovulatuvar dalga dışındaki anovulatuvar folikül dalgaları da uygun FSH stimülasyonu ile gelişim gösterebilir. Bu bulgular doğrultusunda ovaryan stimülasyonun siklusun herhangi bir döneminde başlatılabileceği ortaya konmuş ve bu yaklaşım “random-start ovarian stimulation” olarak tanımlanmıştır. (167)

Başlangıçta random-start stimülasyon, kanser hastalarında fertilite korunması amacıyla kullanılmıştır. (168, 169) Daha yakın dönemde, normal veya azalmış over rezervine sahip kadınlarda luteal faz başlangıçlı ovaryan stimülasyon ile de umut verici sonuçlar bildirilmiştir. (170, 171) Tek bir menstrüel siklus sırasında overlerin iki kez uyarılması, özellikle zayıf yanıt verenlerde kısa sürede daha fazla embriyo biriktirmeyi amaçlayan alternatif bir strateji olarak uygulanmıştır. Bu yöntemde ilk stimülasyon foliküler fazda GnRH antagonist protokolü ile başlatılır ve çoğu zaman GnRH agonisti trigger ile tamamlanır; ardından oosit toplama sonrasında ikinci bir stimülasyon siklusuna geçilir. (170) Korpus luteumlardan kaynaklanan yüksek progesteron

düzeyleri, endojen LH yükselmesini baskılar ve bu nedenle luteal faz stimülasyonu birçok olguda GnRH antagonisti kullanılmaksızın da tamamlanabilir.

Bu yaklaşımlar, özellikle kısa sürede daha fazla oosit veya embriyo elde etmeyi amaçlayan “double stimulation (duostim)” stratejisinin temelini oluşturur. Mevcut veriler, luteal ve foliküler fazdan elde edilen oositlerin embriyolojik gelişim ve gebelik sonuçları açısından benzer olabileceğini göstermektedir. (172, 173)

2.5. Oosit Maturasyonu Tetiklenmesi

Oosit maturasyonu, doğal siklusta luteinizan hormon (LH) dalgası ile tetiklenen ve oositin germinal vezikül (GV) evresinden metafaz II (MII) evresine ilerlemesini sağlayan kompleks bir süreçtir. LH dalgası, mayozun yeniden başlaması, kumulus hücre ekspansiyonu ve foliküler rüptür için gerekli biyokimyasal ve moleküler değişiklikleri başlatır. Kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında ise endojen LH dalgası genellikle baskılandığından, final oosit maturasyonu ekzojen olarak sağlanır. Bu amaçla kullanılan tetikleme ajanları, fizyolojik LH dalgasını taklit ederek oosit maturasyonunu indükler. Günümüzde klinik pratikte en yaygın kullanılan tetikleme yöntemleri hCG ve GnRH agonist tetiklemesidir.

2.5.1. Hcg Trigger ile Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi

hCG-only trigger uygulamasında, fizyolojik siklusta görülen FSH ve LH pikleri oluşmaz; oosit olgunlaşması ve luteinizasyon süreci, hCG'nin LH-benzeri etkisi aracılığıyla gerçekleşir. Doğal siklusta periovulatuvar dönemde hem LH hem de FSH dalgası meydana gelirken, hCG-only trigger bu fizyolojik paternin yalnızca LH-benzeri komponentini taklit eder.(174)

hCG ve LH aynı reseptörü (LH/CG reseptörü) aktive etmesine rağmen, moleküler yapı ve glikozilasyon farklılıkları nedeniyle biyolojik etkileri tam olarak eşdeğer değildir. hCG'nin C-terminal peptid (CTP) uzantısı, LH'ye kıyasla belirgin şekilde daha uzun bir yarı ömre sahiptir (yaklaşık 24–34 saat vs. 30–60 dakika) ve bu durum reseptör uyarım süresini uzatır. Bu uzamış LH-benzeri etki, luteal faz

steroidogenezini (özellikle progesteron üretimini) destekleme açısından avantaj sağlarken; aynı zamanda overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) patogenezinde rol oynayan vasküler geçirgenlik artışıyla ilişkili mekanizmaların daha belirgin aktivasyonuna neden olabilir. (175)

Klinik uygulamada hCG trigger, üriner hCG (genellikle 5.000–10.000 IU) veya rekombinant hCG (250 µg; yaklaşık 6.500 IU eşdeğeri) ile uygulanır. (176) Oosit toplama işlemi (OPU) ise geleneksel olarak trigger uygulamasından yaklaşık 34–36 saat sonra gerçekleştirilir.

Bu fizyolojik FSH dalgasının eksikliği ve hCG'nin uzamış etkisi, daha fizyolojik bir endokrin yanıt elde etme amacıyla GnRH agonisti ile kombine edilen “dual trigger” yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. (175)

2.5.2. GnRH Agonisti ile Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi

GnRH agonisti ile oosit maturasyonunun tetiklenmesine ilişkin ilk klinik uygulamalar 1990 yılında bildirilmiş olup, hipofizer baskılama uygulanmaksızın overyan stimülasyon yapılan hastalarda GnRHa ve hCG trigger yöntemleri karşılaştırılmıştır. Bu erken çalışmalarda, elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon oranı, embriyo gelişimi ve gebelik sonuçları açısından iki yöntem arasında belirgin fark saptanmamıştır. (177) Ancak bu dönemi takiben, prematür LH yükselmesini önlemek amacıyla hipofizer baskılamada GnRH agonistlerinin yaygın şekilde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, GnRHa trigger uygulaması klinik pratikte geri planda kalmıştır. GnRH antagonist protokollerinin geliştirilmesi ile birlikte ise GnRHa trigger yeniden gündeme gelmiş ve özellikle overyan hiperstimülasyon sendromunu (OHSS) azaltma amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. (178) GnRHa trigger sonrasında oluşan luteinizan hormon (LH) yükselmesi, doğal LH yükselmesinden bile daha kısadır. Ayrıca LH'nin yarı ömrü, hCG'ninkinden çok daha kısadır. (8, 156) Bu durum, granüloza hücreleri üzerindeki luteinizan etkinin süresini kısaltarak vasküler endotelyal büyüme faktörü üretimini sınırlar ve sonuç olarak OHSS gelişme riskini azaltır(179-181)

GnRHa ile tetikleme, korpus luteum sayısı ve fonksiyonunda azalma, steroidogeneze görev alan enzimlerin ekspresyonunda düşüş ve buna bağlı olarak luteal fazda daha düşük estradiol ve progesteron düzeyleri ile ilişkilidir. (182, 183) Klinik çalışmalar, GnRHa trigger ile elde edilen oosit sayısı ve embriyo kalitesinin hCG ile benzer olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, özellikle taze transfer yapılan sikluslarda gebelik oranlarının daha düşük, gebelik kaybı oranlarının ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (156, 184, 185) Donör sikluslarında yapılan randomize çalışmalarda, GnRHa veya hCG ile tetiklenen oositlerin alıcılara transfer edilmesi sonrası benzer implantasyon ve gebelik oranları elde edilmiştir. Bu bulgu, GnRHa trigger sonrası gözlenen olumsuz sonuçların esas olarak endometrial faktörlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. (186) Ayrıca, GnRHa trigger sonrası elde edilen oosit ve embriyoların dondurulup transfer edildiği sikluslarda gebelik sonuçlarının beklenen aralıkta olması, temel sorunun oosit kalitesinden ziyade luteal faz yetersizliği olduğunu desteklemektedir. (187, 188)

GnRHa trigger sonrasında luteal fazın desteklenmesi amacıyla yüksek doz östrojen ve progesteron içeren yoğun luteal destek protokolleri uygulanmış, ancak bu yaklaşımların etkinliğine ilişkin sonuçlar tutarsız bulunmuştur. (189, 190) Bu çalışmalardaki başarının önemli belirleyicilerinden biri, yüksek endojen LH düzeylerinin varlığıdır. (15) GnRHa bolusu ile oluşan LH zirvesinin büyüklüğü, erken foliküler faz serum LH düzeyleri ile ilişkilidir ve GnRHa trigger ile yoğun luteal destek sonrasındaki gebelik oranlarının önemli bir belirleyicisidir. (191) Genel olarak, yoğun luteal destek özellikle hCG enjeksiyonu sonrasında OHSS açısından en yüksek risk grubunu oluşturan PCOS'lu kadınlarda uygulanabilir bir seçenek olabilir.

Luteal fazın desteklenmesinde bir diğer yaklaşım, GnRHa trigger sonrasında düşük doz hCG uygulanmasıdır. Randomize kontrollü çalışmalarda, GnRHa trigger sonrası yaklaşık 35 saat sonra 1.500 IU hCG verilmesi ve luteal destek olarak progesteron ile estradiol eklenmesi durumunda, devam eden gebelik oranlarının hCG trigger ile benzer olduğu gösterilmiştir. (184, 192-194) Serum estradiol ve progesteron düzeyleri açısından da benzer sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte, bazı çalışmalarda GnRHa + düşük doz hCG grubunda değerlerin nispeten daha düşük olduğu belirtilmiştir. Kontrolsüz olgu serilerinde de luteal fazın hCG ile desteklenmesinin

gebelik oranlarını koruyabildiği ve erken OHSS riskini azaltabileceği bildirilmiştir. (195, 196) Bununla birlikte, GnRHa trigger sonrasında hCG desteği verilse dahi ağır OHSS vakalarının bildirildiği çalışmalar, bu komplikasyonun tamamen önlenmesinin her zaman mümkün olmadığını göstermektedir. (197-199) Bu nedenle, özellikle yüksek overyan yanıt beklenen hastalarda hCG kullanımından kaçınılması daha güvenli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir; ancak bu hasta grubunu tanımlayacak kesin eşik değerler henüz netleşmemiştir.

GnRHa trigger'ın bir diğer önemli kullanım alanı, hormona duyarlı malignitelerde fertilite korunması amacıyla yapılan oosit toplama sikluslarıdır. Bu hastalarda GnRHa trigger sonrasında serum estradiol ve progesteron düzeylerinin hızlı şekilde düşmesi, tümörün hormonal uyarana maruziyetini azaltır. (200) Bu nedenle fertilite korunması sikluslarında GnRHa trigger'ın tercih edilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, GnRHa trigger ile konvansiyonel hCG trigger arasında elde edilen oosit sayısı açısından belirgin fark bulunmamaktadır. Ancak GnRHa trigger, özellikle OHSS riski yüksek hastalarda ve fertilite korunması amacıyla yapılan sikluslarda öncelikli olarak tercih edilmelidir. Embriyo transferinin zamanı ve luteal faz desteğinin şekli ise hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir.

2.5.3. Dual Trigger ile Oosit Maturasyonunun Tetiklenmesi

Dual trigger yaklaşımı, GnRH agonisti ile endojen luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH) dalgasının indüklenmesine ek olarak hCG uygulanmasını içeren ve fizyolojik periovulatuvar hormonal yanıtı daha iyi taklit etmeyi amaçlayan bir tetikleme stratejisidir. (201) Bu yöntemde GnRH agonisti uygulaması hipofizden kısa süreli LH ve FSH salınımına yol açarak oosit maturasyonu, kumulus ekspansiyonu ve oosit-kumulus kompleksinin ayrışmasını desteklerken; eş zamanlı verilen hCG, daha uzun süreli LH-benzeri etki sağlayarak korpus luteum fonksiyonunu destekler ve luteal faz yetersizliğini azaltmayı hedefler. (174, 201)

Bu iki bileşenli yaklaşımın, hem oosit ve embriyo verimini artırabileceği hem de luteal faz desteğini güçlendirerek gebelik sonuçlarını iyileştirebileceği öne

sürülmüştür. (201) Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde dual trigger uygulamasının, hCG-only tetikleme ile karşılaştırıldığında klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında artış ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, bu sonuçlara ilişkin kanıt kalitesi çoğu sonlanım için düşük–orta düzeydedir.(201, 202)

Bununla birlikte, dual trigger uygulamasının klinik etkinliği hasta popülasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Özellikle daha önceki sikluslarında düşük oosit maturasyon oranı veya yüksek immatür oosit oranı saptanan hastalarda faydasının daha belirgin olabileceği bildirilmiştir. (203) Buna karşın, öngörülen normal yanıtı hastalarda rutin kullanımına ilişkin kanıtlar heterojen olup net bir üstünlük gösterilememiştir. (201, 204)

Dual trigger'ın en önemli dezavantajı, içerdiği hCG bileşeni nedeniyle özellikle yüksek ovaryan yanıtı hastalarda over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini artırabilme potansiyelidir.(205) Bu nedenle güncel kılavuzlar, OHSS riski yüksek hastalarda GnRH agonisti-only trigger ve “freeze-all” stratejisini öncelikli yaklaşım olarak önermekte, dual trigger kullanımını ise seçilmiş hasta grupları ile sınırlamaktadır.(176, 202) Sonuç olarak, dual trigger yaklaşımı fizyolojik hormonal yanıtı daha iyi taklit etme potansiyeline sahip olmakla birlikte, klinik faydası hasta seçimine bağlıdır ve özellikle suboptimal oosit maturasyonu öyküsü olan hastalarda daha avantajlı olabilir. Bununla birlikte OHSS riski göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş şekilde uygulanmalıdır. (201, 205)

2.6. Oosit Toplama

Oosit toplama işlemi genellikle hCG uygulamasından yaklaşık 34–36 saat sonra gerçekleştirilir. GnRH agonisti ile down-regülasyon uygulanmış sikluslarda, bu sürenin bir miktar uzatılması ovulasyon riskini belirgin şekilde artırmaz ve oosit kalitesi ya da fertilizasyon oranları üzerinde olumsuz etki oluşturmaz. (206-208) Buna karşılık, daha erken yapılan oosit toplama işlemlerinde olgun oosit sayısının daha düşük olduğu gösterilmiştir.(209)

Geçmişte oosit toplama işlemi laparoskopik yöntemlerle gerçekleştirilirken, günümüzde standart yaklaşım intravenöz sedasyon altında ultrasonografi eşliğinde yapılan transvajinal aspirasyondur. Sedasyon amacıyla en sık propofol tercih edilmekle birlikte, kısa etkili opioid ve benzodiazepinlerle uygulanan bilinçli sedasyon da iyi tolere edilmektedir. Bu iki yöntem arasında hasta memnuniyeti veya klinik sonuçlar açısından belirgin bir fark gösterilememiştir. (210)

Profilaktik antibiyotik kullanımı (sefoksitin 2 g, işlemiden 30–60 dakika önce intravenöz olarak verilmesi) yaygın olmakla birlikte, oosit toplama sonrası enfeksiyon komplikasyonlarının düşük görülme sıklığı (%0,3–0,6) nedeniyle tartışmalıdır. (211, 212) Alternatif olarak, oral antibiyotiklere işlemiden hemen sonra başlanabilir; intravenöz profilaktik antibiyotikler ise yalnızca enfeksiyon riski yüksek olan kadınlarda (pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, endometrioma varlığı gibi) tercih edilebilir.

Antiseptik ajanların (özellikle povidon-iyot) oositler üzerinde toksik etkileri olabileceği ve gebelik oranlarını olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür. (213) Bu nedenle, vajen işlem öncesinde hazırlanacaksa antiseptik sonrası steril salin ile dikkatli irrigasyon yapılmalıdır.

Oosit toplama işlemi sırasında genellikle 5–7 MHz vajinal prob ve tek kullanımlık aspirasyon iğneleri kullanılır. Uygun negatif basınç altında folikül aspirasyonu gerçekleştirilir. Çift lümenli iğnelerle yapılan folikül flushing işleminin oosit verimini artırabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte, mevcut kanıtlar bunun oosit sayısı, fertilizasyon oranı veya gebelik sonuçları üzerinde anlamlı bir katkı sağlamadığını göstermektedir. (214–217)

İğnenin over içinde süpürdüğü hareket alanını mümkün olduğunca azaltmak, ağrı ve over travmasını sınırlamaya yardımcı olur. Genel olarak çapı 10 mm'nin üzerinde olan tüm foliküller, her iki tarafta 1–3 ayrı giriş ile aspire edilebilir. Her geri çekiliş sonrasında iğne ve bağlı tüp sisteminin medyum ile yıkanması, oosit veriminin artmasına yardımcı olabilir. Abdominal bası bazen mobil overin sabitlenmesine veya aspirasyon için daha uygun pozisyona getirilmesine yardımcı olur. (218)

Multifoliküler gelişim olmasına rağmen oosit elde edilememesi ile karakterize olan boş folikül sendromu nadir görülür (%0,5–1). (219-221) Bu durum, hCG'nin planlanandan daha geç uygulanması (222) veya tamamen unutulması (220) ile ilişkili olabilir; nadiren ticari hCG preparatlarının bazı serilerinde biyolojik aktivitenin düşük olmasına da bağlı olabilir. (223-225) Rekombinant hCG ve agonist trigger kullanımı artsa da, boş folikül sendromu benzer sıklıkta görülmeye devam etmektedir. (191) (226) Agonist trigger uygulanan kadınlarda yapılan bir çalışmada, boş folikül sendromu gelişen tüm olgularda, agonist uygulanmasından 8–12 saat sonra ölçülen serum LH düzeyinin 15 IU/L'nin altında olduğu gösterilmiştir. (191)

Oosit toplama işlemine bağlı ciddi komplikasyonlar nadirdir. Vajinal giriş yerinden sınırlı kanama nispeten sık görülür (%8) ve genellikle kısa süreli direkt baskı ile kontrol altına alınabilir. (212) Overden gelişen akut kanama ile uterin, ovaryan veya iliak damar yaralanmasına bağlı hemoraji ya da hematomlar oldukça nadirdir (%0,04–0,07). (212) Postoperatif enfeksiyon oranı düşük olup (%0,3–0,6), en sık tubo-ovaryan apse şeklinde ortaya çıkabilir. (211, 212, 227) Endometrioma varlığı ve pelvik enfeksiyon öyküsü risk faktörleri arasında yer almaktadır. (227-233) Toplanan oosit sayısının fazla olması, işlem süresinin uzunluğu, oosit başına geçen sürenin uzaması, cerrahın deneyimsizliği ve daha genç yaş ile düşük BMI diğer risk faktörleri arasında sayılmıştır. (234)

2.7. Oosit Maturasyonu

Oosit toplama sırasında elde edilen oositlerin yaklaşık %20–30'u immatür olabilir. Bu durum, hCG uygulandığı anda folikül kohortundaki foliküllerin boyut ve gelişim açısından heterojen olmasına bağlıdır. Oosit maturitesinin doğru değerlendirilmesi, özellikle fertilizasyon zamanlaması açısından kritik öneme sahiptir ve bu durum ICSI uygulanacak siklularda daha belirgin hale gelmektedir.

Doğal siklusta görülen LH yükselmesine benzer şekilde, hCG uygulaması da profaz I evresinde durmuş olan primer oositlerde mayozun yeniden başlamasını tetikler. Oosit maturitesi, öncelikle kumulus-oosit kompleksinin morfolojik özelliklerine göre değerlendirilir. Kumulus ekspansiyonu, korona radiata yapısı ve

oosit morfolojisi bu değerlendirmede temel parametrelerdir. Kumulus hücrelerinin uzaklaştırılması sonrasında ise oosit maturitesi, birinci kutup cisimciğinin varlığı ve germinal vezikülün durumu dikkate alınarak daha net şekilde belirlenebilir.

Metafaz II (MII) evresindeki olgun oositler, birinci kutup cisimciğini atmış ve mayoz II'de arrest halinde bulunan oositlerdir. Bu oositlerde kumulus hücreleri genellikle genişlemiş ve ekspande görünümde olup, korona radiata belirgin bir yapı sergiler. Metafaz I (MI) evresindeki oositlerde ise kutup cisimciği izlenmez; germinal vezikül kaybolmuştur ancak mayoz tamamlanmamıştır. Bu oositler fertilizasyon öncesinde in vitro ortamda maturasyon gösterebileceğinden belirli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.

Profaz I (GV) evresindeki immatür oositlerde belirgin bir germinal vezikül ve Çekirdekçi izlenir. Bu evrede kumulus hücreleri genellikle kompakt yapıdadır ve maturasyon süreci henüz başlamamıştır. Germinal vezikülün kaybolması, mayozun yeniden başladığını gösteren erken bir bulgu olarak kabul edilir. (42)

2.8. Oosit Verimini ve Matürasyonunu Gösteren Parametreler

Oosit verimi ve matürasyonu, kontrollü ovarian stimülasyon sikluslarının değerlendirilmesinde kullanılan temel laboratuvar ve klinik sonlanımlardır. Bu parametreler, yalnızca elde edilen oosit sayısını değil, aynı zamanda elde edilen oositlerin olgunluk düzeyini ve embriyolojik gelişim potansiyelini de yansıtır.

En temel göstergelerden biri, OPU başına elde edilen toplam oosit sayısıdır. Bu parametre ovarian yanıtın doğrudan göstergesi olup, birçok çalışmada 10–15 oosit normo-yanıt, ≤ 3 oosit zayıf yanıt ve >15 oosit yüksek yanıt olarak tanımlanmıştır. Oosit sayısı arttıķa belirli bir noktaya kadar kümülatif başarı oranları artmakla birlikte, aşırı yüksek oosit sayıları over hiperstimülasyon sendromu riski ile ilişkilidir.(176, 235)

Oosit matürasyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan  l t , metafaz II (MII) oosit oranı diğer bir deyişle oosit matürasyon oranıdır. Oosit maturasyon oranı

(oocyte maturation rate, OMR), toplam elde edilen oositler içinde olgun oositlerin yüzdesini gösterir ve genellikle şu formülle hesaplanır: Oosit maturasyon oranı (oocyte maturation rate, OMR) = MII oosit sayısı / toplam oosit sayısı $\times 100$. İyi yönetilen sikluslarda oosit maturasyon oranı çoğunlukla %70–85 arasındadır. Buna karşılık MI ve GV evresindeki immatür oositlerin oranı arttıkça final oosit matürasyonunun suboptimal olduğu düşünülür. (236, 237)

Oosit verimini değerlendiren bir diğer önemli parametre, oosit elde edilme oranıdır. Oosit elde edilme oranı (oocyte retrieval rate, ORR), aspire edilen uygun boyuttaki foliküllerden kaçından oosit elde edildiğini gösterir ve genel olarak toplanan oosit sayısı / ≥ 10 mm folikül sayısı $\times 100$ şeklinde hesaplanır. Klinik pratikte %60'ın üzerindeki oranlar genellikle kabul edilebilir olarak değerlendirilirken, daha düşük oranlar tetikleme zamanlaması, aspirasyon tekniği veya folikül-oosit ayrışmasındaki yetersizliklerle ilişkili olabilir.(236)

Folikül-oosit indeksi (FOI) ise elde edilen toplam oosit sayısının bazal antral folikül sayısına oranını gösterir ve over rezervine göre ovaryan yanıtın yeterliliğini değerlendirmede kullanılır. FOI = toplam oosit sayısı / antral folikül sayısı $\times 100$ formülü ile hesaplanır. Literatürde %50'nin üzerindeki değerler genellikle yeterli yanıt lehine yorumlanmaktadır.(235)

Oosit kalitesinin embriyolojik yansımaları gösteren başlıca parametreler fertilizasyon, bölünme ve blastulasyon oranlarıdır. Fertilizasyon oranı, normal fertilize olan 2PN oositlerin oranını ifade eder ve çoğu laboratuvar da %60–80 aralığında beklenir. Bölünme oranı, fertilize oositlerin embriyo gelişimini sürdürme kapasitesini gösterir ve iyi laboratuvar koşullarında oldukça yüksektir.(237) Blastulasyon oranı ise fertilize oositlerden blastosist aşamasına ulaşanların yüzdesini tanımlar; embriyo gelişim potansiyelinin daha ileri bir göstergesi olarak kabul edilir. (237, 238)

Son olarak, transfer başına klinik gebelik oranı ve OPU (oosit toplama, oocyte pick-up) başına canlı doğum oranı, tüm bu parametrelerin klinik sonuçlara yansımaları gösteren nihai sonuçlardır. Ancak bu sonuçlar yalnızca oosit verimi ve

matürasyonundan değil; hasta yaşı, embriyo kalitesi, endometriyal reseptivite ve transfer stratejisi gibi çok sayıda değişkenden etkilenir.(237)

2.9. Literatürdeki Boşluk

GnRH agonist tetiklemenin etkinliği ve güvenliği birçok çalışmada değerlendirilmiş olmakla birlikte, bu tetikleme yönteminin başarısını belirleyen faktörler tam olarak netleştirilememiştir. Mevcut veriler, özellikle hiper-yanıtlı hastalarda GnRHa tetiklemenin yüksek oosit matürasyon oranları ve düşük OHSS riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir; buna karşın düşük LH rezervine sahip hastalarda tetik sonrası yetersiz LH yanıtının oosit verimi ve maturasyonunu olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir.(239) Bununla birlikte, bazal LH veya post-tetik LH düzeylerinin hangi eşik değerinin yeterli kabul edilmesi gerektiği ve bu parametrenin oosit maturasyonu üzerindeki prediktif değeri konusunda literatürde kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır.(239)

Ayrıca stimülasyon protokolünün (GnRH antagonist vs. PPOS) GnRHa tetik yanıtı üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. PPOS sikluslarında daha yüksek bazal LH düzeyleri ve daha belirgin post-tetik LH artışı bildirilmiş olmasına rağmen, bu durumun klinik gebelik sonuçlarına yansımadağı gösterilmiştir.(240) Dual trigger veya düşük doz hCG desteğinin hangi hasta gruplarında gerekli olduğu ve optimal luteal faz destek stratejisinin ne olması gerektiği de halen tartışmalıdır.(241) Bunun yanı sıra, FOI ve oosit maturasyon oranı gibi laboratuvar parametrelerinin başarıyı öngörmedeki kesme değerleri standardize edilmemiş olup, nadir görülen GnRHa tetik başarısızlığının mekanizmaları da tam olarak açıklanamamıştır.(242)

2.10. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı, GnRH agonist tetiklemesi uygulanan IVF/ICSI sikluslarında oosit elde edilme oranı (ORR), oosit maturasyon oranı (OMR) ve aspire edilen folikül başına matür oosit oranı (MPA) gibi GnRH agonist tetik yanıtını yansıtan laboratuvar çıktıları üzerinde etkili olabilecek demografik, klinik, hormonal ve stimülasyonla ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

Bu kapsamda yaşı, vücut kitle indeksi, over rezerv belirteçleri, bazal hormon profili, stimülasyon özellikleri ve tetikleme günü hormonal parametrelerinin oosit verimi ve oosit maturasyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

İkincil olarak, GnRH agonist tetik yanıtı ve ilişkili laboratuvar çıktıları üzerine etkisi araştırılan demografik, klinik ve hormonal değişkenlerin etkilerinin, uygulanan hipofizer supresyon protokolüne (PPOS ve GnRH antagonist) göre farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınan SBA 26/294 kayıt numaralı izin doğrultusunda, 1 Ocak 2018 – 1 Şubat 2026 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İnfertilite Kliniği'nde tedavi gören hastalar değerlendirildi. Bu çalışma retrospektif, tek merkezli kohort çalışması olarak planlandı.

Çalışmanın yürütüldüğü merkezde 2018 yılından itibaren toplam 4039 IVF/ICSI siklusu gerçekleştirilmiştir. Bu geniş veri seti içerisinde, çalışma dönemine ait sikluslar belirli dahil edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda seçilmiştir.

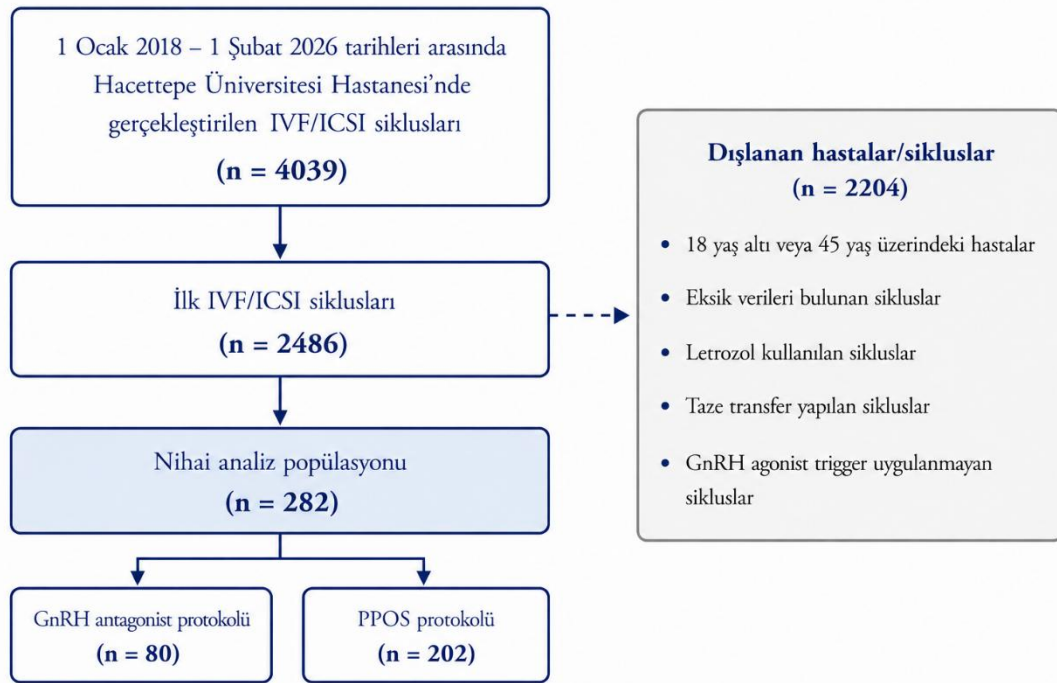
Bu kapsamda, yalnızca GnRH agonist tetikleme uygulanan, supresyon tipi olarak GnRH antagonist veya progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protokolü kullanılan ve bağımsız gözlem sağlamak amacıyla hastaların yalnızca ilk IVF/ICSI sikluslarını temsil eden olgular değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmanın temel analizlerinde bazal hormonal parametrelerin değerlendirilecek olması nedeniyle, erken folliküler faz bazal hormon ölçümleri ile tetikleme günü hormonal verileri mevcut olan hastalar çalışma popülasyonuna dahil edilmiştir. Bu doğrultuda nihai analiz popülasyonu 282 hastadan oluşmuştur.

Dahil edilen hastalar, kullanılan supresyon tipine göre antagonist (n=80) ve PPOS (n=202) sikluslar olarak sınıflandırılmıştır.

Analizde kullanılan değişkenler (bazal LH, yaş, VKİ, PCOS varlığı, AMH, bazal FSH ve E2 düzeyleri, toplam gonadotropin dozu, stimülasyon süresi, tetikleme günü progesteron ve estradiol düzeyleri) açısından eksik veri oranı analiz öncesinde değerlendirildi ve %0 olduğu doğrulandı. Analizler bu popülasyon üzerinden gerçekleştirilmiştir. PCOS tanısı hastalara Rotterdam kriterlerine göre konuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların erken folliküler fazda ölçülen FSH, LH ve E2 düzeyleri ile tetikleme gününde ölçülen LH, E2 ve progesteron değerleri kaydedilmiştir. Bunun yanı sıra hastaların klinik özellikleri ve siklus parametreleri değerlendirilmiş ve bu veriler kullanılarak GnRH agonist tetikleme başarısını yansıtan oosit verimi ve oosit maturasyonuna ait oranlar ile ilişkiler analiz edilmiştir. Hasta seçim süreci Şekil 3.1’te gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma popülasyonunun seçimine ait akış diyagramı

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İnfertilite Kliniği'nde 1 Ocak 2018 – 1 Şubat 2026 tarihleri arasında IVF/ICSI tedavisi uygulanmış olmak
- 18–45 yaş aralığında olmak
- GnRH antagonist veya progesteron ile priming yapılan overyan stimülasyon (PPOS) protokollerinden biri ile tedavi edilmiş olmak
- Nihai oosit maturasyonu için GnRH agonist trigger uygulanmış olması

- Oosit toplama (OPU) işleminin gerçekleştirilmiş olması
- Tüm embriyoların dondurulduğu (freeze-all) veya oosit kriyoprezervasyonu (freeze-oocyte) yapılan sikluslar
- Hastaların erken folliküler faz ve tetikleme günü hormonal verilerine (FSH, LH, E2, progesteron) eksiksiz olarak ulaşılabilmesi
- Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İnfertilite Kliniği'nde ilk kez IVF/ICSI tedavisi uygulanan hastalar
- Analize yalnızca hastaların ilk IVF/ICSI sikluslarının dahil edilmesi

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- GnRH agonist trigger dışında (ör. yalnızca hCG veya dual trigger) farklı tetikleme protokolü uygulanmış sikluslar
- Taze embriyo transferi yapılan sikluslar
- FET siklusları
- Eksik klinik veya laboratuvar verisi bulunan hastalar
- Birden fazla siklusu olan hastalarda ilk siklus dışındaki sikluslar
- OPU işlemi gerçekleştirilemeyen veya siklus iptali ile sonuçlanan hastalar
- Prematür ovulasyon gelişen sikluslar
- Hipogonadotropik hipogonadizm (hipo-hipo) tanısı olan hastalar
- Letrozol içeren stimülasyon protokolü uygulanan sikluslar
- TESE-ICSI siklusları
- Ovaryan yanıtı belirgin etkileyebilecek kontrolsüz sistemik veya endokrin hastalığı bulunan hastalar

- 18 yaş altı ve 45 yaş üzerindeki hastalar

3.2. Ovaryan Stimülasyon Protokolleri ve Ovulasyon Tetikleme Stratejileri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrollü ovaryan stimülasyon, rekombinant FSH (recFSH; Gonal-F, Merck Serono, Almanya) ve/veya human menopausal gonadotropin (hMG; Menogon, Ferring, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Başlangıç dozları hastanın yaşı, vücut kitle indeksi ve over rezerv parametreleri göz önünde bulundurularak 150–450 IU arasında belirlendi ve ovaryan yanıtı göre siklus süresince bireyselleştirilerek düzenlendi.

Hipofizer supresyon amacıyla GnRH antagonist ve progesteron priming (PPOS) protokolleri kullanıldı. GnRH antagonist protokollerinde antagonist tedavisi, sabit protokolde stimülasyonun 6. gününde, esnek protokolde ise önde gelen follikül çapı 14 mm'ye ulaştığında başlandı ve tetik gününe kadar günlük 0,25 mg dozunda uygulandı (Cetrotide, Merck Serono, Almanya). PPOS protokolünde ise oral progesteron preparatları (didrogesteron 20 mg/gün; Duphaston, Abbott, Fransa) stimülasyonun başlangıcından tetik gününe kadar kullanıldı.

Olgular, stimülasyonun 5. gününden itibaren 2–4 gün aralıklarla transvajinal ultrasonografi ve serum estradiol düzeyleri ile takip edildi. Folikül gelişimi ve endometrium kalınlığı değerlendirilerek gonadotropin dozları buna göre ayarlandı. Nihai oosit maturasyonu için, çapı ≥ 17 mm olan en az üç follikül saptandığında tetikleme uygulandı. Tetikleme yöntemi olarak GnRH agonisti (triptorelin 0,2 mg; Decapeptyl, Ferring, Almanya) kullanıldı.

Tetikleme enjeksiyonundan 34–36 saat sonra transvajinal ultrasonografi eşliğinde oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Fertilizasyon amacıyla yalnızca metafaz II (MII) oositler kullanıldı ve tüm olgularda klinik protokol doğrultusunda intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulandı.

3.3. Reprodüktif Sonuçlar ve Tanımlar

Çalışmada reprodüktif sonuçlar; aspire edilen follikül sayısı, elde edilen toplam oosit sayısı ve metafaz II (MII) evresindeki matür oosit sayılarından türetilen oranlar üzerinden değerlendirildi. Bu kapsamda oosit elde edilme oranı (ORR), oosit maturasyon oranı (OMR) ve aspire edilen follikül başına matür oosit oranı (MPA) analiz edildi.

Oosit verimi, oocyte pick-up (OPU) işlemi sırasında elde edilen toplam oosit sayısı olarak tanımlandı. ORR, toplam oosit sayısının aspire edilen follikül sayısına oranı; OMR, MII oosit sayısının toplam oosit sayısına oranı; MPA ise MII oosit sayısının aspire edilen follikül sayısına oranı olarak hesaplandı.

Çalışmada primer sonlanım ölçütleri olarak oosit elde edilme oranı ORR, OMR ve MPA oranı değerlendirildi. Tüm oranlar hem kesir hem yüzde (%) olarak raporlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS versiyon 22.0 (IBM Corp., USA) ve R Version 3.6.1 kullanılarak gerçekleştirildi.

Modelde değerlendirilen bağımsız değişkenler; hasta özellikleri, bazal hormonal parametreler ve kontrollü ovaryan stimülasyona ilişkin parametreler olarak gruplandırıldı. Hasta özellikleri arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyi ve polikistik over sendromu (PCOS) varlığı yer aldı. Bazal hormonal parametreler olarak bazal LH ve E2 düzeyleri tertil grupları halinde değerlendirildi. Kontrollü ovaryan stimülasyona ilişkin parametreler ise supresyon tipi (PPOS veya GnRH antagonist), toplam gonadotropin dozu, stimülasyon süresi ile tetikleme günü E2 ve progesteron düzeylerinden oluşmaktaydı.

Değişkenlerin dağılım özellikleri histogram, kutu grafikleri ve Q-Q grafikleri ile görsel olarak değerlendirildi; ayrıca Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edildi. Sürekli değişkenler dağılım özelliklerine göre ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum–maksimum / %25–%75 çeyrekler aralığı) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve anlamlı bulunan durumlarda alt grup analizleri Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

GnRH agonist (GnRHa) tetikleme uygulanan siklularda oosit verimi ve maturasyonunu değerlendirmek üzere oosit toplama oranı (ORR), oosit maturasyon oranı (OMR) ve aspire edilen follikül başına olgun oosit oranı (MPA) bağımlı değişkenler olarak tanımlandı. Analizler siklus düzeyinde yürütüldü ve her siklus bağımsız bir gözlem olarak ele alındı. Oranların binomiyal yapısı ve veride gözlenen overdispersiyon nedeniyle ilişkiler beta-binomial regresyon modeli (logit bağlantı fonksiyonu) kullanılarak değerlendirildi. Analizler R yazılımında glmmTMB paketi kullanılarak gerçekleştirildi.

Her bir aday değişken için öncelikle tek değişkenli beta-binomial regresyon analizleri yapılarak crude odds oranları (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Kategorik tertil değişkenlerde orta tertil referans grup olarak kabul edildi. Ardından tüm klinik olarak anlamlı değişkenleri içeren çok değişkenli tam modeller oluşturuldu.

Nihai modellerin belirlenmesinde Akaike bilgi kriterine (AIC) dayalı backward stepwise eliminasyon yöntemi kullanıldı. Ayrıca supresyon tipi ile bağımsız değişkenler arasındaki olası etkileşimleri değerlendirmek amacıyla etkileşim analizleri gerçekleştirildi. İlk aşamada her bir bağımsız değişken için supresyon tipi ile ikili etkileşim terimi ayrı ayrı modele eklenerek single interaction analizleri yapıldı. Bu analizlerde ilgili değişken ile supresyon tipi arasındaki etkileşim, diğer kovaryatlar için düzeltme yapılarak değerlendirildi. Daha sonra tüm bağımsız değişkenlerin supresyon tipi ile etkileşim terimlerinin aynı model içerisinde yer aldığı full interaction modelleri oluşturuldu. Bu modellerde tüm etkileşim terimleri eş zamanlı olarak değerlendirilerek değişkenlerin ORR, OMR ve MPA üzerindeki etkilerinin supresyon tipine göre farklılaşıp farklılaşmadığı araştırıldı.

Tüm sonuçlar odds oranı (OR), %95 güven aralığı ve p değeri ile sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için gerekli etik kurul onayı, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31 Mart 2026 tarihinde, SBA 26/294 kayıt numarası ve 2026/07-17 karar numarası ile alınmıştır (Ek-1).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve siklus karakteristikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (Q1–Q3)	Minimum–Maksimum
Yaş (yıl)	30.41 $\pm$ 4.81	30.00 (27.00–34.00)	20.00–45.00
VKİ (kg/m ²)	25.44 $\pm$ 5.14	24.63 (21.52–28.58)	16.23–42.97
AMH (ng/mL)	5.49 $\pm$ 3.74	4.61 (3.00–6.76)	0.05–22.47
Bazal LH (IU/L)	6.73 $\pm$ 4.69	5.48 (3.80–8.30)	0.33–35.39
Bazal E2 (pg/mL)	51.06 $\pm$ 35.80	43.22 (33.00–61.00)	7.12–368.15
Toplam gonadotropin dozu (IU)	2433.73 $\pm$ 734.83	2334.38 (1903.12–2884.25)	862.50–6000.00
Stimülasyon süresi (gün)	9.96 $\pm$ 3.34	10.00 (9.00–11.00)	2.00–58.00
Tetikleme günü progesteron (ng/mL)	1.47 $\pm$ 0.89	1.29 (0.80–1.80)	0.10–5.40
Tetikleme günü E2 (pg/mL)	5920.56 $\pm$ 4073.29	4721.08 (3316.25–7656.97)	187.00–28210.00

4.1. ORR Analiz Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 282 hastada ORR üzerine etkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler beta-binomial regresyon modeli ile değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tek değişkenli analizde düşük tetikleme günü progesteron düzeyi (OR: 0,70; %95 GA: 0,52–0,94; p=0,019), yüksek tetikleme günü progesteron düzeyi (OR: 1,39; %95 GA: 1,02–1,89; p=0,038), yüksek tetikleme günü estradiol düzeyi (OR: 1,55; %95 GA: 1,14–2,09; p=0,005), ileri kadın yaşı (OR: 0,96; %95 GA: 0,93–0,98; p=0,002) ve toplam gonadotropin dozundaki artış (1000 IU artış başına OR: 0,78; %95 GA: 0,65–0,93; p=0,005) ORR ile anlamlı ilişkili bulundu. AMH düzeyi sınırda anlamlılık gösterirken (p=0,050), diğer değişkenler açısından anlamlı ilişki saptanmadı.

Çok değişkenli tam modelde kadın yaşı (adjusted OR (aOR): 0,97; %95 GA: 0,94–0,99; $p=0,013$) ve toplam gonadotropin dozu (1000 IU artış başına aOR: 0,74; %95 GA: 0,60–0,92; $p=0,006$) ORR ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Düşük tetikleme günü progesteron düzeyi sınırda anlamlılık gösterdi (aOR: 0,74; %95 GA: 0,55–1,00; $p=0,052$). Diğer değişkenler anlamlı bulunmadı.

AIC temelli backward stepwise modelde düşük tetikleme günü progesteron düzeyi (OR: 0,70; %95 GA: 0,52–0,93; $p=0,016$), ileri kadın yaşı (OR: 0,97; %95 GA: 0,94–0,99; $p=0,016$) ve toplam gonadotropin dozundaki artış (1000 IU artış başına OR: 0,81; %95 GA: 0,68–0,95; $p=0,012$) daha düşük ORR ile ilişkili bulundu.

Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan yüksek tetikleme günü progesteron ve yüksek tetikleme günü estradiol düzeyleri çok değişkenli modellerde anlamlılığını korumadı.

Tablo 4.2. ORR için beta-binomial regresyon analiz sonuçları

N = 282

Characteristic	Crude OR (95% CI)	Crude p	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p	Backward stepwise OR (95% CI)	Backward stepwise p
Basal LH tertiles						
Low (≤ 4.31)	0.81 (0.60–1.11)	0.189	0.89 (0.66–1.21)	0.475		
Middle (4.31-7.34) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 7.34)	1.05 (0.78–1.43)	0.737	0.91 (0.66–1.24)	0.550		
Body mass index						
Low (<20)	0.94 (0.63–1.40)	0.758	0.79 (0.53–1.18)	0.254		
Middle (20-25) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 25)	1.10 (0.84–1.44)	0.486	1.17 (0.89–1.55)	0.263		
Basal E2 tertiles						
Low (≤ 36.76)	0.89 (0.66–1.21)	0.455	0.93 (0.69–1.26)	0.635		
Middle (36.76-52.17) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 52.17)	0.87 (0.64–1.19)	0.381	0.89 (0.65–1.21)	0.460		
Trigger progesterone tertiles						
Low (≤ 1.01)	0.70 (0.52–0.94)	0.019*	0.74 (0.55–1.00)	0.052	0.70 (0.52–0.93)	0.016*
Middle (1.01-1.58) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 1.58)	1.39 (1.02–1.89)	0.038*	1.26 (0.91–1.74)	0.168	1.32 (0.97–1.80)	0.076
Trigger estradiol tertiles						
Low (≤ 3748.33)	0.92 (0.68–1.24)	0.593	0.98 (0.72–1.34)	0.909		
Middle (3748.33-6538.18) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 6538.18)	1.55 (1.14–2.09)	0.005**	1.30 (0.92–1.85)	0.135		
Female age (years)	0.96 (0.93–0.98)	0.002**	0.97 (0.94–0.99)	0.013*	0.97 (0.94–0.99)	0.016*
PCOS	0.89 (0.64–1.24)	0.495	0.82 (0.58–1.16)	0.264		
AMH	1.04 (1.00–1.08)	0.050	0.98 (0.94–1.03)	0.483		
Suppression type (PPOS vs antagonist)	1.31 (0.99–1.74)	0.062	1.06 (0.78–1.45)	0.707		
Total gonadotropin dose — per +1000 units	0.78 (0.65–0.93)	0.005**	0.74 (0.60–0.92)	0.006**	0.81 (0.68–0.95)	0.012*
Stimulation duration	1.00 (0.96–1.04)	0.964	1.02 (0.97–1.08)	0.355		

4.2. OMR Analiz Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 282 hastada OMR üzerine etkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler beta-binomial regresyon modeli ile değerlendirildi (Tablo 4.3).

Tek değişkenli analizlerde bazal LH tertilleri, VKİ, bazal E2 tertilleri, tetikleme günü progesteron ve estradiol tertilleri, kadın yaşı, PCOS varlığı, AMH düzeyi, supresyon tipi, toplam gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi ile OMR arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tüm $p>0,05$).

Benzer şekilde çok değişkenli tam modelde ve AIC temelli backward stepwise modelde de OMR ile anlamlı ilişkili herhangi bir bağımsız değişken belirlenmedi.

Tablo 4.3. OMR için beta-binomial regresyon analiz sonuçları

N = 282

Characteristic	Crude OR (95% CI)	Crude p	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p	Backward stepwise OR (95% CI)	Backward stepwise p
Basal LH tertiles						
Low (≤ 4.31)	0.78 (0.59–1.03)	0.076	0.80 (0.61–1.06)	0.126		
Middle (4.31-7.34) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 7.34)	0.86 (0.66–1.12)	0.273	0.89 (0.67–1.17)	0.400		
Body mass index						
Low (<20)	0.88 (0.62–1.26)	0.492	0.89 (0.62–1.28)	0.536		
Middle (20-25) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 25)	0.93 (0.74–1.18)	0.546	0.95 (0.74–1.23)	0.707		
Basal E2 tertiles						
Low (≤ 36.76)	0.97 (0.75–1.27)	0.843	1.01 (0.77–1.32)	0.943		
Middle (36.76-52.17) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 52.17)	0.97 (0.74–1.26)	0.811	1.01 (0.77–1.33)	0.929		
Trigger progesterone tertiles						
Low (≤ 1.01)	0.91 (0.69–1.20)	0.504	0.91 (0.69–1.21)	0.529		
Middle (1.01-1.58) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 1.58)	0.92 (0.71–1.20)	0.555	0.89 (0.67–1.17)	0.402		
Trigger estradiol tertiles						
Low (≤ 3748.33)	1.05 (0.79–1.38)	0.751	1.03 (0.77–1.37)	0.849		
Middle (3748.33-6538.18) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 6538.18)	1.09 (0.84–1.41)	0.530	1.13 (0.83–1.53)	0.434		
Female age (years)	0.99 (0.97–1.02)	0.669	0.99 (0.97–1.02)	0.527		
PCOS	1.08 (0.80–1.45)	0.615	1.05 (0.76–1.44)	0.775		
AMH	1.01 (0.98–1.04)	0.698	1.00 (0.97–1.04)	0.821		
Suppression type (PPOS vs antagonist)	0.82 (0.63–1.05)	0.120	0.78 (0.59–1.05)	0.098	0.82 (0.63–1.05)	0.120
Total gonadotropin dose— per +1000 units	0.98 (0.84–1.15)	0.818	0.98 (0.80–1.19)	0.805		
Stimulation duration	1.01 (0.97–1.04)	0.769	1.01 (0.97–1.05)	0.669		

4.3. MPA Analiz Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen 282 hastada MPA üzerine etkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler beta-binomial regresyon modeli ile değerlendirildi (Tablo 4.4).

Tek değişkenli analizde düşük bazal LH düzeyi (OR: 0,78; %95 GA: 0,61–0,98; $p=0,035$), düşük tetikleme günü progesteron düzeyi (OR: 0,78; %95 GA: 0,62–0,99; $p=0,038$), yüksek tetikleme günü estradiol düzeyi (OR: 1,27; %95 GA: 1,01–1,60; $p=0,040$) ve ileri kadın yaşı (OR: 0,98; %95 GA: 0,96–1,00; $p=0,036$) MPA ile anlamlı ilişkili bulundu. Toplam gonadotropin dozu sınırda anlamlılık gösterdi ($p=0,067$).

Çok değişkenli tam modelde değerlendirilen değişkenlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Düşük tetikleme günü progesteron düzeyi (aOR: 0,81; %95 GA: 0,63–1,03; $p=0,081$) ve kadın yaşı (aOR: 0,98; %95 GA: 0,96–1,00; $p=0,050$) sınırda anlamlılık gösterdi.

AIC temelli backward stepwise modelde düşük tetikleme günü progesteron düzeyinin MPA ile ilişkisi devam etti (OR: 0,78; %95 GA: 0,62–0,99). Benzer şekilde kadın yaşındaki artışın da daha düşük MPA ile ilişkili olduğu görüldü (OR: 0,98; %95 GA: 0,96–1,00). Diğer değişkenler anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.4. MPA için beta-binomial regresyon analiz sonuçları

N = 282

Characteristic	Crude OR (95% CI)	Crude p	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p	Backward stepwise OR (95% CI)	Backward stepwise p
Basal LH tertiles						
Low (≤ 4.31)	0.78 (0.61–0.98)	0.035*	0.82 (0.64–1.04)	0.102		
Middle (4.31–7.34) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 7.34)	0.94 (0.75–1.19)	0.606	0.88 (0.69–1.12)	0.292		
Body mass index						
Low (<20)	0.85 (0.63–1.16)	0.311	0.79 (0.58–1.08)	0.137		
Middle (20–25) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 25)	1.00 (0.81–1.22)	0.964	1.03 (0.83–1.28)	0.796		
Basal E2 tertiles						
Low (≤ 36.76)	0.95 (0.75–1.20)	0.672	0.99 (0.78–1.25)	0.920		
Middle (36.76–52.17) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 52.17)	0.92 (0.73–1.17)	0.497	0.96 (0.75–1.21)	0.707		
Trigger progesterone tertiles						
Low (≤ 1.01)	0.78 (0.62–0.99)	0.038*	0.81 (0.63–1.03)	0.081	0.78 (0.62–0.99)	0.037*
Middle (1.01–1.58) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 1.58)	1.07 (0.85–1.34)	0.590	1.00 (0.79–1.28)	0.980	1.04 (0.83–1.31)	0.733
Trigger estradiol tertiles						
Low (≤ 3748.33)	0.98 (0.78–1.25)	0.895	1.02 (0.80–1.30)	0.902		
Middle (3748.33–6538.18) (Ref)	Ref	-	Ref	-	Ref	-
High (≥ 6538.18)	1.27 (1.01–1.60)	0.040*	1.20 (0.92–1.57)	0.179		
Female age (years)	0.98 (0.96–1.00)	0.036*	0.98 (0.96–1.00)	0.050	0.98 (0.96–1.00)	0.083
PCOS	0.97 (0.75–1.26)	0.832	0.93 (0.71–1.22)	0.607		
AMH	1.02 (0.99–1.04)	0.192	0.99 (0.96–1.03)	0.724		
Suppression type (PPOS vs antagonist)	1.02 (0.82–1.27)	0.862	0.91 (0.72–1.16)	0.448		
Total gonadotropin dose — per +1000 units	0.88 (0.77–1.01)	0.067	0.87 (0.74–1.03)	0.106	0.90 (0.78–1.03)	0.118
Stimulation duration	1.00 (0.97–1.03)	0.858	1.01 (0.98–1.04)	0.552		

4.4. Etkileşim Analizleri (Interaction Analizleri)

Supresyon tipinin (GnRH antagonist vs PPOS), klinik ve biyokimyasal değişkenlerin ORR, OMR ve MPA üzerindeki etkilerini değiştirip değiştirmediği, modellerde supresyon tipi ve değişken etkileşim terimleri kullanılarak değerlendirildi.

4.4.1. ORR için Etkileşim Analizleri

ORR açısından supresyon tipi ile bağımsız değişkenler arasındaki olası etkileşimler single interaction ve full interaction modelleri kullanılarak değerlendirildi (Tablo 4.5).

Single interaction analizlerinde bazal LH tertilleri, VKİ, PCOS varlığı, AMH düzeyi, bazal E2 tertilleri, tetikleme günü progesteron tertilleri, tetikleme günü estradiol tertilleri, kadın yaşı ve stimülasyon süresi için supresyon tipi ile anlamlı etkileşim saptanmadı (tüm $p > 0,05$). Toplam gonadotropin dozu ile supresyon tipi arasındaki etkileşim anlamlılık sınırına yakın düzeyde bulundu ($p = 0,053$). Antagonist protokol uygulanan sikluslarda toplam gonadotropin dozu ile ORR arasında anlamlı ilişki izlenmezken ($OR = 0,94$; %95 GA: 0,68–1,31), PPOS protokolünde toplam gonadotropin dozundaki artış daha düşük ORR ile ilişkili bulundu ($OR = 0,65$; %95 GA: 0,51–0,83).

Full interaction modelinde toplam gonadotropin dozu ile supresyon tipi arasındaki etkileşim anlamlı bulundu ($p = 0,0092$). Bu modelde toplam gonadotropin dozundaki artışın ORR üzerindeki olumsuz etkisinin PPOS sikluslarında daha belirgin olduğu gösterildi. Ayrıca yüksek bazal LH tertilinde antagonist protokol grubunda daha düşük ORR eğilimi izlendi ($OR = 0,49$; %95 GA: 0,25–0,96); ancak genel etkileşim analizleri supresyon tipine bağlı belirgin bir farklılık göstermedi.

Tablo 4.5. ORR için beta-binomial etkileşim analiz sonuçları

N = 282

Predictor	Antagonist OR (single interaction)	PPOS OR (single interaction)	Interaction p (single interaction)	Antagonist OR (full interactions)	PPOS OR (full interactions)	Interaction p (full interactions)
Basal LH tertiles: Low (≤ 4.31) vs Middle (4.31-7.34)	0.77 (0.45–1.31)	0.97 (0.67–1.39)	0.4818	0.60 (0.33–1.10)	1.01 (0.70–1.46)	0.1467
Basal LH tertiles: High (≥ 7.34) vs Middle (4.31-7.34)	0.60 (0.31–1.15)	1.03 (0.72–1.47)	0.1552	0.49 (0.25–0.96)	1.03 (0.72–1.46)	0.0547
Female age (years)	0.97 (0.92–1.02)	0.97 (0.94–1.00)	0.8306	0.96 (0.91–1.02)	0.97 (0.94–1.00)	0.8409
Body mass index: Low (<20) vs Middle (20-25)	0.64 (0.30–1.36)	0.86 (0.54–1.37)	0.5161	0.47 (0.22–1.01)	0.80 (0.50–1.27)	0.2468
Body mass index: High (≥ 25) vs Middle (20-25)	1.15 (0.68–1.95)	1.18 (0.86–1.63)	0.9311	0.87 (0.47–1.58)	1.24 (0.89–1.72)	0.3039
PCOS: yes vs no	0.90 (0.40–1.99)	0.80 (0.55–1.18)	0.8011	0.75 (0.31–1.86)	0.81 (0.55–1.20)	0.8814
AMH	0.98 (0.89–1.09)	0.98 (0.94–1.03)	0.9777	1.04 (0.91–1.18)	0.97 (0.92–1.02)	0.3363
Basal E2 tertiles: Low (≤ 36.76) vs Middle (36.76-52.17)	0.75 (0.42–1.34)	1.01 (0.71–1.45)	0.4049	0.78 (0.39–1.55)	1.03 (0.72–1.47)	0.4738
Basal E2 tertiles: High (≥ 52.17) vs Middle (36.76-52.17)	0.80 (0.44–1.45)	0.94 (0.65–1.35)	0.6487	0.97 (0.48–1.94)	0.96 (0.67–1.37)	0.9816
Total gonadotropin dose (per +1000 units)	0.94 (0.68–1.31)	0.65 (0.51–0.83)	0.0533	1.26 (0.79–2.02)	0.61 (0.47–0.80)	0.0092
Stimulation duration	1.04 (0.92–1.18)	1.02 (0.97–1.07)	0.7324	0.95 (0.83–1.09)	1.04 (0.98–1.10)	0.2524
Trigger progesterone tertiles: Low (≤ 1.01) vs Middle (1.01-1.58)	0.72 (0.42–1.25)	0.75 (0.53–1.07)	0.9176	0.70 (0.39–1.26)	0.76 (0.53–1.07)	0.8388
Trigger progesterone tertiles: High (≥ 1.58) vs Middle (1.01-1.58)	0.96 (0.52–1.78)	1.38 (0.95–2.01)	0.3216	0.76 (0.40–1.45)	1.40 (0.96–2.05)	0.1082
Trigger estradiol tertiles: Low (≤ 3748.33) vs Middle (3748.33-6538.18)	1.12 (0.68–1.86)	0.90 (0.62–1.33)	0.5014	0.97 (0.57–1.65)	0.88 (0.60–1.29)	0.7684
Trigger estradiol tertiles: High (≥ 6538.18) vs Middle (3748.33-6538.18)	1.09 (0.47–2.53)	1.29 (0.88–1.89)	0.7170	0.94 (0.38–2.36)	1.27 (0.87–1.88)	0.5517

4.4.2. OMR için Etkileşim Analizleri

OMR açısından yapılan single interaction analizlerinde supresyon tipi ile değerlendirilen değişkenlerin çoğu arasında anlamlı etkileşim saptanmadı (Tablo 4.6).

Bazal LH düzeyleri için düşük tertilde etkileşim anlamlıya yakın sınırdaki bulundu ($p=0,057$). Antagonist protokol uygulanan siklularda düşük bazal LH düzeyleri daha düşük OMR ile ilişkiliydi (OR: 0,53; %95 GA: 0,32–0,89), buna karşılık PPOS grubunda benzer bir ilişki izlenmedi (OR: 0,95; %95 GA: 0,69–1,33).

Diğer değişkenler açısından supresyon tipine bağlı anlamlı etkileşim saptanmadı (tüm $p>0,05$). Full interaction modelinde de antagonist protokol grubunda düşük bazal LH düzeylerinin daha düşük OMR ile ilişkili olduğu gözlemlendi (OR: 0,56; %95 GA: 0,32–0,99).

Tablo 4.6. OMR için beta-binomial etkileşim analiz sonuçları

N = 282

Predictor	Antagonist OR (single interaction)	PPOS OR (single interaction)	Interaction p (single interaction)	Antagonist OR (full interactions)	PPOS OR (full interactions)	Interaction p (full interactions)
Basal LH tertiles: Low (≤ 4.31) vs Middle (4.31-7.34)	0.53 (0.32–0.89)	0.95 (0.69–1.33)	0.0571	0.56 (0.32–0.99)	0.93 (0.67–1.30)	0.1293
Basal LH tertiles: High (≥ 7.34) vs Middle (4.31-7.34)	0.61 (0.32–1.17)	1.01 (0.74–1.37)	0.1686	0.54 (0.28–1.06)	1.01 (0.74–1.37)	0.1003
Female age (years)	1.00 (0.95–1.05)	0.99 (0.96–1.02)	0.7836	1.01 (0.95–1.07)	0.99 (0.96–1.02)	0.5374
Body mass index: Low (<20) vs Middle (20-25)	0.92 (0.43–2.00)	0.90 (0.60–1.36)	0.9546	0.96 (0.43–2.15)	0.91 (0.60–1.37)	0.9093
Body mass index: High (≥ 25) vs Middle (20-25)	0.80 (0.49–1.30)	1.01 (0.76–1.34)	0.4037	0.86 (0.49–1.51)	0.99 (0.74–1.32)	0.6609
PCOS: yes vs no	1.20 (0.55–2.62)	1.02 (0.73–1.44)	0.7147	1.68 (0.66–4.25)	1.02 (0.72–1.45)	0.3307
AMH	1.02 (0.93–1.11)	1.00 (0.96–1.04)	0.7958	0.92 (0.81–1.06)	1.00 (0.97–1.05)	0.2502
Basal E2 tertiles: Low (≤ 36.76) vs Middle (36.76-52.17)	0.87 (0.50–1.50)	1.06 (0.78–1.44)	0.5290	0.89 (0.47–1.68)	1.07 (0.78–1.45)	0.6161
Basal E2 tertiles: High (≥ 52.17) vs Middle (36.76-52.17)	0.94 (0.53–1.66)	1.04 (0.76–1.42)	0.7623	0.82 (0.41–1.64)	1.05 (0.77–1.43)	0.5268
Total gonadotropin dose (per +1000 units)	0.84 (0.61–1.14)	1.05 (0.83–1.31)	0.2165	0.74 (0.47–1.17)	1.03 (0.82–1.30)	0.2075
Stimulation duration	0.98 (0.87–1.10)	1.01 (0.97–1.06)	0.6231	1.01 (0.88–1.16)	1.01 (0.96–1.06)	0.9840
Trigger progesterone tertiles: Low (≤ 1.01) vs Middle (1.01-1.58)	1.01 (0.60–1.71)	0.88 (0.63–1.23)	0.6550	1.26 (0.70–2.25)	0.88 (0.63–1.22)	0.2972
Trigger progesterone tertiles: High (≥ 1.58) vs Middle (1.01-1.58)	1.05 (0.59–1.89)	0.84 (0.62–1.16)	0.5168	1.08 (0.57–2.07)	0.86 (0.62–1.18)	0.5247
Trigger estradiol tertiles: Low (≤ 3748.33) vs Middle (3748.33-6538.18)	0.96 (0.59–1.56)	1.07 (0.75–1.54)	0.7256	1.10 (0.65–1.88)	1.08 (0.75–1.55)	0.9448
Trigger estradiol tertiles: High (≥ 6538.18) vs Middle (3748.33-6538.18)	1.34 (0.58–3.09)	1.12 (0.81–1.56)	0.6909	1.87 (0.67–5.20)	1.14 (0.81–1.59)	0.3622

4.4.3. MPA için Etkileşim Analizleri

Supresyon tipine göre yapılan alt grup analizlerinde, değerlendirilen parametrelerin MPA üzerindeki etkileri antagonist ve PPOS protokolleri için ayrı ayrı incelendi.

MPA açısından yapılan etkileşim analizlerinde bazal LH düzeyleri ile supresyon tipi arasında anlamlı etkileşim saptandı (Tablo 4.7). Düşük bazal LH tertilinde etkileşim anlamlı bulundu (interaction $p=0,0428$). Antagonist protokol uygulanan sikluslarda düşük bazal LH düzeyleri daha düşük MPA ile ilişkili iken (OR: 0,57; %95 GA: 0,38–0,88), PPOS grubunda anlamlı bir ilişki izlenmedi (OR: 0,97; %95 GA: 0,73–1,28).

Benzer şekilde yüksek bazal LH tertilinde de anlamlı etkileşim saptandı (interaction $p=0,0351$). Antagonist protokol grubunda yüksek bazal LH düzeyleri daha düşük MPA ile ilişkili bulundu (OR: 0,55; %95 GA: 0,32–0,92), buna karşılık PPOS grubunda anlamlı bir ilişki gözlenmedi (OR: 1,03; %95 GA: 0,79–1,35).

Diğer değişkenler açısından supresyon tipine bağlı anlamlı etkileşim saptanmadı (tüm $p>0,05$). Full interaction modelinde de antagonist protokol grubunda hem düşük bazal LH (OR: 0,54; %95 GA: 0,33–0,86) hem de yüksek bazal LH düzeylerinin (OR: 0,50; %95 GA: 0,29–0,86) daha düşük MPA ile ilişkili olduğu görüldü.

Tablo 4.7. MPA için beta-binomial etkileşim analiz sonuçları

N = 282

Predictor	Antagonist OR (single interaction)	PPOS OR (single interaction)	Interaction p (single interaction)	Antagonist OR (full interactions)	PPOS OR (full interactions)	Interaction p (full interactions)
Basal LH tertiles: Low (≤ 4.31) vs Middle (4.31-7.34)	0.57 (0.38–0.88)	0.97 (0.73–1.28)	0.0428	0.54 (0.33–0.86)	0.97 (0.73–1.30)	0.0355
Basal LH tertiles: High (≥ 7.34) vs Middle (4.31-7.34)	0.55 (0.32–0.92)	1.03 (0.79–1.35)	0.0351	0.50 (0.29–0.86)	1.02 (0.78–1.34)	0.0196
Female age (years)	0.98 (0.94–1.02)	0.98 (0.95–1.00)	0.8240	0.99 (0.94–1.03)	0.98 (0.96–1.00)	0.8045
Body mass index: Low (<20) vs Middle (20-25)	0.70 (0.38–1.28)	0.83 (0.58–1.19)	0.6395	0.66 (0.35–1.24)	0.83 (0.58–1.18)	0.5362
Body mass index: High (≥ 25) vs Middle (20-25)	0.95 (0.63–1.43)	1.06 (0.83–1.36)	0.6433	0.95 (0.59–1.51)	1.06 (0.82–1.36)	0.6853
PCOS: yes vs no	1.03 (0.55–1.93)	0.91 (0.68–1.23)	0.7282	1.13 (0.55–2.33)	0.92 (0.68–1.23)	0.5917
AMH	0.99 (0.92–1.07)	0.99 (0.96–1.03)	0.9816	0.96 (0.87–1.07)	0.99 (0.96–1.03)	0.5756
Basal E2 tertiles: Low (≤ 36.76) vs Middle (36.76-52.17)	0.82 (0.52–1.30)	1.05 (0.80–1.39)	0.3658	0.81 (0.48–1.37)	1.07 (0.82–1.41)	0.3428
Basal E2 tertiles: High (≥ 52.17) vs Middle (36.76-52.17)	0.91 (0.57–1.45)	0.98 (0.75–1.29)	0.7866	0.88 (0.51–1.55)	1.00 (0.76–1.31)	0.7034
Total gonadotropin dose (per +1000 units)	0.89 (0.69–1.15)	0.86 (0.71–1.05)	0.8594	0.93 (0.65–1.34)	0.84 (0.69–1.03)	0.6304
Stimulation duration	0.99 (0.90–1.10)	1.01 (0.98–1.05)	0.7193	0.97 (0.86–1.09)	1.02 (0.98–1.05)	0.4416
Trigger progesterone tertiles: Low (≤ 1.01) vs Middle (1.01-1.58)	0.90 (0.58–1.38)	0.77 (0.58–1.03)	0.5622	0.97 (0.61–1.56)	0.77 (0.58–1.03)	0.4199
Trigger progesterone tertiles: High (≥ 1.58) vs Middle (1.01-1.58)	1.08 (0.67–1.74)	0.98 (0.74–1.29)	0.7267	0.98 (0.59–1.63)	0.98 (0.74–1.30)	0.9987
Trigger estradiol tertiles: Low (≤ 3748.33) vs Middle (3748.33-6538.18)	1.04 (0.70–1.55)	1.00 (0.73–1.36)	0.8791	1.05 (0.68–1.62)	1.00 (0.73–1.36)	0.8413
Trigger estradiol tertiles: High (≥ 6538.18) vs Middle (3748.33-6538.18)	1.31 (0.67–2.58)	1.18 (0.88–1.58)	0.7722	1.40 (0.64–3.06)	1.18 (0.88–1.59)	0.6834

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada GnRH agonist tetiklemesi uygulanan IVF/ICSI sikluslarında ORR, OMR ve MPA üzerine etkili olabilecek klinik, hormonal ve stimülasyona ilişkin faktörler değerlendirildi. Bulgularımız, kadın yaşı ve toplam gonadotropin dozundaki artışın daha düşük ORR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca düşük tetikleme günü progesteron düzeyleri hem daha düşük ORR hem de daha düşük MPA ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın değerlendirilen değişkenlerin hiçbiri OMR için bağımsız belirleyici olarak saptanmamıştır. Bazal LH düzeyi genel popülasyonda ORR, OMR veya MPA için bağımsız bir belirleyici olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte, etkileşim analizlerinde toplam gonadotropin dozunun ORR üzerindeki etkisinin ve bazal LH düzeyinin MPA üzerindeki etkisinin kullanılan supresyon protokolüne göre farklılık gösterebildiği izlenmiştir. Özellikle artan gonadotropin dozunun PPOS sikluslarında daha düşük ORR ile ilişkili olduğu, antagonist sikluslarda ise hem düşük hem de yüksek bazal LH düzeylerinin daha düşük MPA ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kadın yaşının ORR üzerinde anlamlı ve negatif etkisi olduğu saptandı. Bu bulgu, literatürde ileri yaş ile azalmış oosit verimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarla uyumludur. Popovic-Todorovic ve ark.'nın çalışmasında, inadequate oosit verimi gelişen hastaların yaşının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32.6 ± 5.1 vs 31.8 ± 4.8 ; $p=0.002$). (243) Bu durum, yaşla birlikte over rezervinde azalma ve foliküler yanıtın zayıflaması ile açıklanabilir. Benzer şekilde Shapiro ve ark.'nın çalışmasında düşük post-trigger LH yanıtı olan hastalarda oosit verimi ve maturasyon oranlarının daha düşük olduğu, ayrıca bu grubun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30.0 ± 5.0 yıl vs. 28.4 ± 4.8 yıl; $p<0.05$). Bu sonuçlar, ileri yaş ile düşük oosit geri kazanımı arasındaki ilişkinin kısmen GnRH agonist tetikleme sonrası oluşan LH yanıtındaki farklılıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (244)

Bununla birlikte, literatürde kadın yaşının etkisinin suboptimal yanıt üzerine daha farklı şekilde raporlandığı çalışmalar da mevcuttur. Meyer ve ark.'nın çalışmasında suboptimal yanıt gelişen hastaların ortalama yaşının yeterli yanıt veren hastalara göre yaklaşık 5 yıl daha düşük olduğu gösterilmiş olup (28.1 ± 4.4 yıl vs.

32.9±6.0 yıl; $p<0.0001$), bu durum agonist tetikleme yanıtının yalnızca ileri yaş ile açıklanamayacağını ve farklı hasta özelliklerinin de belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. (13)

Öte yandan bazı çalışmalarda kadın yaşının ORR ve diğer embriyolojik parametreler üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Lu ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada düşük ve yüksek LH yanıtı olan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (110) Benzer şekilde Chang ve ark.'nın çalışmasında başarılı ve başarısız tetikleme grupları arasında yaş açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.62$). (14) Gambini ve ark.'nın 2024 yılında yayınlanan çalışmasında ise hem ORR hem OMR açısından yaşın belirleyici bir faktör olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.43$ ve $p=0.53$). (245) Chen ve ark.'nın çalışmasında da, GnRH agonist tetikleme sonrası serum LH düzeylerine göre oluşturulan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamış, yaşın oosit eldesi üzerinde belirleyici bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. (15) Lee ve ark.'nın çalışmasında yaşın ORR, maturasyon oranı ve fertilizasyon oranı üzerinde bağımsız bir etkisi gösterilemezken, artan yaşın yalnızca toplanan oosit sayısı ile gebelik ve canlı doğum oranlarını olumsuz etkilediği saptanmıştır. (239)

Çalışmamızda kadın yaşının ORR üzerinde bağımsız ve negatif etkisi olduğu saptanmıştır. Bu durum, yaşla birlikte gözlenen oosit verimindeki azalmanın yalnızca azalan follikül sayısının bir sonucu olmadığını, aynı zamanda aspire edilen folliküllerden oosit elde edilme etkinliğinde de yaşa bağlı bir azalma olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, ileri yaşta ORR'de gözlenen düşüşün altında yalnızca azalmış over rezervi değil, follikül başına elde edilen oosit sayısındaki azalma da rol oynuyor olabilir. İleri yaşta granüloza hücre fonksiyonlarında bozulma, LH reseptör ekspresyonunda değişiklik, mitokondriyal aktivitede azalma ve kumulus-oosit kompleks iletişimde zayıflama gelişebilmektedir. GnRH agonist tetikleme sonrası başarılı oosit eldesi yalnızca follikül gelişimine değil; kumulus ekspansiyonu, oositin follikül duvarından ayrılması, mayotik maturasyon ve luteinizasyon gibi kompleks biyolojik süreçlere de bağlıdır. Bu nedenle ileri yaşta yeterli follikül gelişimi sağlanabilse dahi, GnRH agonist tetikleme sonrası ortaya çıkan final ovulatuvar yanıtın zayıflaması aspire edilen folliküllerden oosit elde edilme olasılığını azaltarak

ORR'de düşüşe yol açabilir. Buna karşılık çalışmamızda yaşın OMR üzerinde anlamlı etkisinin gösterilememesi, yaşa bağlı etkinin esas olarak oosit geri kazanım sürecinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, ileri yaş aspire edilen folliküllerden oosit elde edilme olasılığını azaltırken, elde edilen oositlerin maturasyon kapasitesi büyük ölçüde korunuyor olabilir.

Kadın yaşının yanı sıra, ovaryan yanıtı yansıtan bir diğer önemli parametre toplam gonadotropin dozudur. Çalışmamızda toplam gonadotropin dozunun oosit toplama oranı (ORR) üzerinde bağımsız ve negatif bir belirleyici olduğu saptandı. Bu bulgu, literatürde suboptimal ovaryan yanıt ile artmış gonadotropin gereksinimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarla uyumludur. Meyer ve ark.'nın çalışmasında GnRH agonist tetiklemeye suboptimal yanıt veren hastaların daha uzun stimülasyon süresi gerektirdiği ve daha yüksek toplam gonadotropin dozlarına ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir. (13) Benzer şekilde Popovic-Todorovic ve ark.'nın geniş hasta serisinde suboptimal oosit verimi gelişen siklularda toplam gonadotropin dozunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(243) Chang ve ark.'nın geniş serili çalışmasında ise yüksek total gonadotropin dozunun GnRH agonist tetiklemeye yetersiz yanıt ile ilişkili olduğu ve 3800 IU üzeri dozlarda tetikleme başarısızlığı riskinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. (14) Gambini ve ark.'nın 2024 yılında yayınlanan çalışmasında da, yüksek toplam gonadotropin dozunun hem oosit toplama oranı (ORR) hem de oosit maturasyon oranı (OMR) ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük ORR grubunda total gonadotropin dozunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu (3375 IU vs 3000 IU; $p<0.001$) ve benzer şekilde düşük maturasyon oranı olan siklularda da gonadotropin dozunun daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir ($p=0.003$). (245) Bu bulgular, yüksek gonadotropin ihtiyacının doğrudan düşük oosit verimine neden olan bir faktörden çok, azalmış folliküler duyarlılık ve zayıf ovaryan yanıt kapasitesinin indirekt bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Artmış gonadotropin gereksinimi olan hastalarda follikül gelişiminin daha heterojen seyretmesi, folliküller arasında maturasyon asenkronisi gelişmesi ve LH reseptör ekspresyonunun değişkenlik göstermesi mümkündür. Özellikle küçük ve intermediate folliküllerin GnRH agonist tetikleme sonrası oluşan LH surge'una daha yetersiz yanıt vermesi, kumulus ekspansiyonu ve oositin follikülden ayrılması süreçlerini olumsuz

etkileyebilir. Bu durum, toplam gonadotropin dozu arttıkça ORR'nin azalmasını açıklayabilecek olası fizyopatolojik mekanizmalardan biri olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızdaki etkileşim analizlerinde bu ilişkinin özellikle PPOS sikluslarında daha belirgin olması, toplam gonadotropin ihtiyacının kullanılan supresyon protokolüne bağlı olarak farklı fizyolojik anlamlar taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, PPOS sikluslarında yüksek gonadotropin gereksiniminin daha belirgin bir suboptimal folliküler yanıtı yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir. PPOS sikluslarında progesteron aracılı hipofizer supresyon ve farklı folliküler hormonal mikroçevre nedeniyle artmış gonadotropin ihtiyacı, oosit geri kazanımındaki azalmayı daha belirgin şekilde yansıtıyor olabilir. Bununla birlikte bu etkileşimin altında yatan mekanizmalar net değildir ve bulguların ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda BMI, stimülasyon süresi ve PCOS varlığı gibi klinik parametrelerin ORR, OMR ve MPA üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Literatürde BMI ile GnRH agonist tetiklemeye verilen yanıt arasındaki ilişki net değildir ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda BMI'nin tetikleme etkinliği ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. (13, 243, 246) Bazı araştırmalarda düşük BMI'nin daha iyi ovaryan yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiş; Lu ve ark.'nın çalışmasında suboptimal yanıt verenlerde BMI daha yüksekti; uygun yanıt verenlerde daha düşüktü, Lainas ve ark.'nın çalışmasında BMI <25 kg/m² olan hastalarda daha yüksek sayıda mature (MII) oosit elde edildiği gösterilmiş, buna karşın oosit geri kazanım oranı ve oosit maturasyon oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (110, 247) Buna karşın Chang ve ark.'nın çalışmasında düşük BMI'nin GnRH agonist tetikleme başarısızlığı açısından bir risk faktörü olabileceği gösterilmiş, ancak başarılı ve başarısız tetikleme grupları arasında ortalama BMI açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.12). (14) Lee ve ark.'nın çalışmasında BMI'nin oosit toplama oranı üzerinde zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı negatif bir etkisi olduğu gösterilmiş ($\beta = -0.254$; p=0.046), buna karşılık oosit maturasyonu, fertilizasyon ve klinik gebelik sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir. (239) Gambini ve ark.'nın 2024 yılında yayınlanan çalışmasında ise BMI'nin ORR üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmazken (p=0.77), yüksek BMI'nin

oosit maturasyon oranı üzerinde olumsuz etkili olduğu ve immatür oosit gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (OR: 4.34; $p<0.001$). (245) Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, BMI'nin GnRH agonist tetikleme yanıtı üzerindeki etkisinin heterojen olduğu; düşük BMI'nin hipotalamo-hipofizer yanıt yetersizliği, yüksek BMI'nin ise hormonal dağılım ve oosit maturasyonu üzerinden farklı mekanizmalarla etkili olabileceği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda BMI'nin hem oosit verimi hem de maturasyon parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin saptanmamış olması, BMI'nin tek başına bağımsız ve tutarlı bir belirleyici olmadığını desteklemektedir.

Literatürde stimülasyon süresinin tetikleme etkinliği ile ilişkili olduğu birçok yayında değerlendirilmiş, daha uzun süreli stimülasyon süresinin daha fazla suboptimal yanıtla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. (13, 14, 110, 243, 244, 246, 248) Bu durum genellikle uzamış stimülasyonun zayıf ovaryan yanıtı yansıttığı ve yeterli folikül gelişimi için daha uzun süre gonadotropin gereksinimi olan hastalarda tetikleme sonrası yanıtın da suboptimal olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızda stimülasyon süresinin oosit toplama oranı (ORR), oosit maturasyon oranı (OMR) ve aspirasyon başına matür oosit oranı (MPA) üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu bulgu, stimülasyon süresinin tek başına bağımsız bir belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim stimülasyon süresi çoğu zaman ovaryan rezerv, foliküler yanıt ve uygulanan gonadotropin dozu gibi değişkenlerle yakından ilişkili olup, bu parametreler kontrol edildiğinde etkisinin ortadan kalkabileceği öne sürülebilir.

O'Neill ve ark.'nın çalışmasında, PCOS hastaları ile kontrol grubu arasında tetikleme sonrası laboratuvar parametreleri ve oosit maturasyon oranı açısından fark saptanmamış, bu durum çalışmamızdaki sonuca paralel GnRH agonist tetikleme yanıtının PCOS varlığından bağımsız olabileceğini düşündürmüştür. (249) Çalışmamızda da PCOS varlığının ORR, OMR ve MPA üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu bulgu, GnRH agonist tetiklemenin endojen LH salınımını uyarak oosit maturasyonunu sağlaması ve PCOS hastalarında hipofizer yanıtın genellikle korunmuş olması ile ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra, PCOS heterojen bir klinik tablo olup farklı fenotiplerin aynı grupta değerlendirilmesi, olası alt grup farklılıklarının

istatistiksel olarak ortaya konmasını güçleştirmiş olabilir. Tüm bu nedenlerle, PCOS varlığının tek başına tetikleme yanıtı üzerinde bağımsız bir belirleyici olmayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda AMH düzeyi ile oosit toplama oranı (ORR) arasında tek değişkenli analizde sınırda anlamlı bir ilişki izlenmiş, ancak çok değişkenli analizde bu anlamlılık kaybolmuştur. Ayrıca AMH'nin oosit maturasyon oranı (OMR) ve aspirasyon başına matür oosit oranı (MPA) üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu bulgular, AMH'nin oran bazlı ovaryan yanıt parametreleri üzerinde bağımsız bir belirleyici olmadığını düşündürmektedir. Literatürde de bu ilişkinin heterojen olduğu bildirilmektedir. Nitekim Gambini ve ark.'nın çalışmasında AMH düzeyleri düşük ORR grubunda daha düşük olmasına rağmen, bu ilişki çok değişkenli analizde bağımsızlığını korumamıştır. Buna karşılık yüksek AMH düzeyleri, oosit immatüritesi (OMR<75%) açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 1.22; %95 GA: 1.03–1.12; p=0.015). Bu bulgu, AMH'nin oosit geri kazanımından ziyade oosit maturasyonu ile daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.(245) Yüksek AMH düzeylerinin sıklıkla PCOS ile ilişkili olması ve bu hastalarda foliküler gelişimin heterojen seyretmesi, maturasyon senkronizasyonunu bozarak immatür oosit oranını artırabilir. Ancak çalışmamızda PCOS varlığının OMR ve MPA üzerinde anlamlı bir etkisinin olmaması, bu ilişkinin hasta popülasyonuna bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazal LH düzeylerinin ORR, OMR ve MPA üzerinde bağımsız anlamlı etkisi gösterilememiş olmakla birlikte, düşük bazal LH düzeylerinde daha düşük oosit verimi ve maturasyon parametrelerine eğilim izlendi. Özellikle düşük bazal LH düzeylerinin MPA ile tek değişkenli analizde ilişkili bulunması ve antagonist protokol uygulanan sikluslarda düşük bazal LH düzeylerinin daha düşük OMR ve MPA ile ilişkili olması, bazal LH'nin follikül-oosit kompleksinin fonksiyonel yeterliliği üzerinde belirli bir biyolojik rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde de bazal LH düzeyinin GnRH agonist tetiklemeye verilen yanıt ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Popovic-Todorovic ve ark.'nın geniş serili çalışmasında, ovaryan stimülasyon başlangıcındaki LH düzeyinin

suboptimal oosit verimi için bağımsız prediktör olduğu ve bazal LH düzeyi azaldıkça suboptimal yanıt riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Özellikle ölçülemeyecek kadar düşük bazal LH düzeyine sahip hastalarda suboptimal yanıt riskinin %45'e kadar yükseldiği bildirilmiştir.(243) Benzer şekilde Lu ve ark.'nın çalışmasında bazal LH düzeyinin suboptimal GnRH agonist yanıtını öngörmeye en güçlü belirteç olduğu gösterilmiş ve düşük bazal LH düzeylerinin belirgin şekilde azalmış oosit geri kazanım oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (110)

Bazal LH'nin follikül gelişimindeki fizyolojik rolü göz önüne alındığında, bu ilişki biyolojik olarak anlamlı görünmektedir. LH, teka hücrelerinde androjen sentezini uyarak granüloza hücrelerinde FSH aracılı estradiol sentezi için gerekli substratı sağlamaktadır. Bu nedenle düşük LH düzeyleri, yetersiz androjen üretimi ve bozulmuş steroidogenez aracılığıyla folliküler gelişimi olumsuz etkileyebilir. Ayrıca LH'nin geç folliküler fazda granüloza hücrelerinde LH reseptör ekspresyonu, kumulus hücre fonksiyonu ve preovulatuvar follikül maturasyonu üzerinde rol oynadığı bilinmektedir. Buna karşın çalışmamızda bazal LH etkisinin çok değişkenli analizlerde anlamlılığını kaybetmesi, LH'nin tek başına bağımsız belirleyici olmaktan çok; yaş, over rezervi, gonadotropin ihtiyacı ve folliküler yanıt gibi diğer değişkenlerle ilişkili kompleks bir biyolojik belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Etkileşim analizlerinde antagonist protokol uygulanan siklularda düşük bazal LH düzeyleri daha düşük OMR ve MPA ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca antagonist protokol grubunda hem düşük hem de yüksek bazal LH düzeyleri daha düşük MPA ile ilişkili bulunurken, PPOS grubunda benzer bir ilişki izlenmemiştir. Buna karşılık antagonist protokol grubunda yüksek bazal LH düzeylerinde daha düşük ORR eğilimi gözlenmiş olmakla birlikte, bu etkileşim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular, bazal LH ile oosit verimi arasındaki ilişkinin doğrusal olmayabileceğini ve özellikle antagonist protokol uygulanan siklularda optimal folliküler gelişim için belirli bir fizyolojik LH aralığının gerekli olabileceğini düşündürmektedir. LH'nin teka hücrelerinde androjen sentezini uyarması, granüloza hücrelerinde FSH aracılı aromatisasyon için gerekli substratın oluşmasını sağlamaktadır. Bu nedenle düşük LH düzeyleri, yetersiz androjen üretimi ve buna bağlı suboptimal steroidogenez üzerinden follikül gelişimini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca LH'nin geç folliküler fazda granüloza

hücrelerinde LH reseptör ekspresyonunun artışı, kumulus-oosit kompleksinin maturasyonu, mayotik yeniden başlama süreci ve oosit sitoplazmik maturasyonu üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle yetersiz LH aktivitesi yalnızca follikül gelişimini değil, oositlerin nükleer ve sitoplazmik maturasyon kapasitesini de olumsuz etkileyebilir. Buna karşın yüksek LH düzeyleri ise granüloza hücrelerinde prematür luteinizasyon, folliküler mikroçevrede bozulma ve oosit gelişiminde disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Özellikle PCOS benzeri hiperandrojenik ortamlarda artmış LH aktivitesinin follikül gelişim senkronizasyonunu bozabileceği, kumulus hücre fonksiyonlarını etkileyebileceği ve oosit kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu durum, çalışmamızda antagonist protokol uygulanan sikluslarda hem düşük hem de yüksek bazal LH düzeylerinin daha düşük MPA ile ilişkili bulunmasını açıklayabilecek olası biyolojik mekanizmalardan biri olabilir. Bu bulgu bazal LH'nin etkisinin kullanılan supresyon protokolüne göre değişebileceğini düşündürmekle birlikte, antagonist alt grubundaki hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

Tetikleme günü estradiol düzeyi açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda yüksek E2 düzeylerinin ORR ve MPA ile tek değişkenli analizlerde pozitif ilişkili olduğu, ancak bu ilişkinin çok değişkenli analizlerde anlamlılığını kaybettiği görüldü. Bu bulgu, tetikleme günü estradiol düzeyinin oosit verimi üzerinde bağımsız bir belirleyiciden ziyade gelişen follikül kitlesi ve granüloza hücre aktivitesini yansıtan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde Kummer ve ark., yüksek tetikleme günü E2 düzeylerinin daha yüksek klinik gebelik oranları ile ilişkili olduğunu, ancak toplam ve matür oosit sayılarının gruplar arasında benzer olduğunu bildirmiştir. Araştırmacılar bu ilişkinin yüksek E2 düzeylerinden ziyade aynı hastalarda gözlenen daha yüksek LH düzeyleri ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. (191) Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, tetikleme günü estradiol düzeyinin doğrudan oosit verimini belirleyen bağımsız bir faktörden çok, folliküler aktiviteyi ve endokrin yanıtı yansıtan ikincil bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bulgularından biri, trigger günü progesteron düzeyinin ORR ve MPA ile ilişkili bulunmasıdır. Düşük trigger günü progesteron düzeyleri ORR açısından tek değişkenli analizde daha düşük oosit toplama oranı ile ilişkili bulunmuş,

bu ilişki backward stepwise modelde de anlamlılığını korumuştur. Benzer şekilde MPA analizinde de düşük trigger günü progesteron düzeylerinin daha düşük aspirasyon başına matür oosit oranı ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin backward stepwise modelde devam ettiği görülmüştür. Buna karşılık trigger günü progesteron düzeylerinin OMR üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Bu bulgu, trigger günü progesteron düzeyinin doğrudan nükleer oosit maturasyonundan çok, aspire edilebilir oosit elde edilmesi ve follikül-oosit kompleksinin fonksiyonel yeterliliği ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Progesteron overde temel olarak granüloza hücrelerinde kolesterolden pregnenolon aracılığıyla sentezlenir. Kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında birden fazla gelişen follikül ve artmış granüloza hücre kitlesi nedeniyle trigger günü serum progesteron düzeyi, doğal sıklıktan farklı olarak gelişen follikül kohortunun steroidogenik aktivitesini yansıtabilir. Bu nedenle düşük trigger günü progesteron düzeyleri, trigger sonrası luteinizasyon yanıtından ziyade, trigger öncesi follikül kohortunun steroid üretim kapasitesinin ve granüloza hücre fonksiyonel aktivitesinin yetersizliğine işaret eden indirekt bir belirteç olabilir.

Etkileşim analizlerinde ise trigger günü progesteron düzeylerinin etkisinin kullanılan supresyon protokolüne göre anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. ORR analizinde düşük progesteron düzeyleri hem antagonist hem de PPOS sikluslarında daha düşük ORR yönünde benzer bir eğilim göstermiştir. MPA analizinde düşük progesteron düzeyleri her iki protokolde de daha düşük MPA eğilimi ile ilişkili görünmekle birlikte, protokoller arası etkileşim anlamlı bulunmamıştır. OMR analizinde de trigger progesteron düzeyleri açısından anlamlı bir protokol bağımlı farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle trigger günü progesteron bulgusu, belirli bir supresyon protokolüne özgü bir etkiden çok, genel olarak preovulatuvar follikül kohortunun steroidogenik aktivitesini ve oosit geri kazanım kapasitesini yansıtan bir belirteç olarak değerlendirilmelidir.

Stimülasyon protokolü açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda GnRH antagonist ve didrogesteron bazlı PPOS protokolleri arasında ORR, OMR ve MPA açısından bağımsız anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, her iki supresyon

protokolünün de GnRH agonist tetikleme ile benzer oosit verimi ve maturasyon oranları sağlayabildiğini düşündürmekte olup mevcut literatür ile uyumludur. Melado ve ark.'nın 2026 yılında yayınlanan retrospektif kohort çalışmasında, didrogesteron bazlı PPOS ve antagonist protokolleri arasında matür oosit sayısı, oosit maturasyon oranı, fertilizasyon oranı, blastulasyon oranı ve euploidi oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (250) Kalafat ve ark.'nın GnRH agonist trigger uygulanan antagonist ve fleksibl PPOS sikluslarını karşılaştırdığı çalışmada maturasyon, fertilizasyon ve blastulasyon oranlarının benzer olduğu, ayrıca fPPOS grubunda GnRH agonist sonrası LH surge'ünün baskılanmadığı ve bazı hastalarda daha yüksek düzeylere ulaşabildiği bildirilmiştir.(251) Benzer şekilde Tohma ve ark. da PPOS ve antagonist protokolleri arasında oosit verimi, embriyolojik sonuçlar, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.(252) Ayrıca fleksibl PPOS protokolünün antagonist protokole karşı değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmada, canlı doğum oranları açısından non-inferiority gösterilememiş olsa da oosit ve embriyolojik parametrelerin benzer olduğu bildirilmiştir. (253)

Bununla birlikte etkileşim analizleri, ORR,OMR veya MPA açısından sonuçları benzer olsa da bu sonuçlara ulaşan biyolojik ve endokrin mekanizmaların protokoller arasında farklılık gösterebileceğini ortaya koymuştur. Özellikle toplam gonadotropin dozunun ORR üzerindeki etkisinin PPOS sikluslarında daha belirgin olması dikkat çekicidir. Antagonist protokolde gonadotropin dozu ile ORR arasında anlamlı ilişki izlenmezken, PPOS sikluslarında artan gonadotropin ihtiyacı daha düşük ORR ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, PPOS sikluslarında artan gonadotropin gereksiniminin daha belirgin bir azalmış over yanıtını veya oosit geri kazanımını etkileyen bazı hasta özelliklerini yansıtır olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık bazal LH düzeylerinin etkisinin özellikle antagonist protokol uygulanan sikluslarda belirginleştiği görülmüştür. Antagonist sikluslarda hem düşük hem de yüksek bazal LH düzeylerinin daha düşük MPA ile ilişkili bulunması, optimal follikül gelişimi için belirli bir fizyolojik LH aralığının gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca düşük bazal LH düzeylerinin antagonist sikluslarda daha düşük OMR eğilimi göstermesi, LH'nin yalnızca oosit geri kazanımı değil, follikül maturasyonu ile ilişkili süreçlerde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, antagonist ve PPOS protokolleri benzer oosit verimi ve maturasyon sonuçları sağlamasına rağmen, bazı belirteçlerin sonuçlar üzerindeki etkisinin kullanılan supresyon protokolüne göre değişebileceği ve farklı endokrin yanıt paternlerinin söz konusu olabileceği düşünülmektedir. GnRH antagonistleri hipofizer düzeyde kompetitif reseptör blokajı ile etki gösterirken, progestinlerin LH surge baskılanmasını daha çok GnRH puls aktivitesini modüle ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle PPOS sikluslarında GnRH agonist trigger sonrası yeterli endojen LH yanıtının korunabilmesi mümkün olabilir. Ayrıca follikül gelişimi ve oosit maturasyonu yalnızca dolaşımdaki LH düzeylerine değil; granüloza hücre fonksiyonu, intraovaryan parakrin mekanizmalar, folliküler LH reseptör ekspresyonu ve oosit-kümüls kompleks etkileşimleri gibi çok sayıda lokal mekanizmaya da bağlıdır. Bu durum, farklı pituitar supresyon stratejilerine rağmen benzer oosit verimi ve embriyolojik sonuçların elde edilmesini açıklayabilir.

Buna ek olarak, literatürde uygun hormonal ve folliküler gelişime rağmen beklenenden düşük oosit verimi veya tetikleme başarısızlığı bildirilen olgular da, sürecin yalnızca hormonal parametrelerle açıklanamayacağını düşündürmektedir. Asada ve ark., yeterli follikül gelişimi ve uygun hormonal parametrelere rağmen GnRH agonist tetikleme başarısızlığı görülebileceğini ve bu durumun her zaman öngörülebilir bir mekanizma ile açıklanamayabileceğini bildirmiştir. (242) Benzer şekilde Blazquez ve ark., empty follicle syndrome gelişiminin kullanılan tetikleme ajanı ile ilişkili olmadığını, ayrıca EFS gelişen sikluslarda daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek toplam gonadotropin dozlarının dikkat çektiğini göstermiştir. (246) Bu bulgular, GnRH agonist tetikleme sonrası oosit verimi ve maturasyonunun yalnızca LH, progesteron veya estradiol düzeylerinden değil; hasta özellikleri, pituitar yanıt kapasitesi, folliküler dinamikler ve kullanılan stimülasyon protokolü gibi çok sayıda faktörden etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, bu çok faktörlü yapıyı destekler niteliktedir. Düşük trigger günü progesteron düzeylerinin ORR ve MPA ile olumsuz yönde ilişkili olma eğilimi göstermesi, trigger öncesi progesteron düzeyinin preovulatuvar follikülün fonksiyonel yeterliliğini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bazal LH düzeylerinin

özellikle antagonist protokol uygulanan siklularda oosit verimi ve maturasyon parametreleri ile ilişkili bulunması, GnRH agonist tetikleme planlanan hastalarda bazal hormonal profilin klinik değerlendirmede dikkate alınmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Etkileşim analizlerinde toplam gonadotropin dozunun özellikle PPOS sikluslarında daha düşük ORR ile ilişkili bulunması ise, yüksek gonadotropin ihtiyacının bazı hasta gruplarında suboptimal folliküler yanıtın erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle GnRH agonist trigger planlanan siklularda yalnızca follikül sayısı ve estradiol düzeylerinin değil; bazal hormonal parametreler, gonadotropin ihtiyacı ve kullanılan supresyon protokolünün birlikte değerlendirilmesi, suboptimal tetikleme yanıtı açısından riskli hastaların öngörülmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte elde edilen bulguların klinik uygulamaya doğrudan aktarılabilmesi için prospektif ve daha geniş örneklemlili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönlerinden biri, yalnızca GnRH agonist tetikleme uygulanan homojen bir hasta grubunun değerlendirilmiş olmasıdır. Ayrıca oosit verimi ve maturasyonunun yalnızca toplam oosit sayısı üzerinden değil, ORR, OMR ve MPA gibi oran bazlı parametreler ile değerlendirilmiş olması çalışmanın güçlü yönleri arasında yer almaktadır. Çok değişkenli analizlerin uygulanmış olması ve etkileşim analizleri ile olası karıştırıcı etkilerin azaltılmaya çalışılması da metodolojik açıdan önemli avantajlar sağlamaktadır. Bunun yanı sıra bazal hormonal parametreler ile tetikleme günü hormonal profilin birlikte değerlendirilmiş olması, GnRH agonist tetikleme yanıtının hem hipofizer hem ovaryan bileşenlerinin incelenmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca PPOS ve GnRH antagonist protokollerinin aynı çalışma popülasyonu içerisinde karşılaştırılmış olması, farklı supresyon stratejilerinin GnRH agonist tetikleme yanıtı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi açısından çalışmanın önemli güçlü yönlerinden biridir.

Bununla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle nedensel ilişki kurulması mümkün değildir. Hasta sayısının özellikle bazı alt grup analizleri açısından görece sınırlı olması da

sonuçların genellenebilirliğini etkileyebilir. Ayrıca hipogonadotropik hastaların çalışma popülasyonunda az sayıda yer alması, bazal hormon düzeylerine ilişkin sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmada empty follicle syndrome (EFS) ve suboptimal yanıt oranları değerlendirilmemiştir. Bunun temel nedeni, merkezimizde GnRH agonist tetiklemesinin ağırlıklı olarak yüksek over yanıtı beklenen hastalarda uygulanması ve bu nedenle hiç oosit elde edilemeyen siklusların oldukça nadir görülmesidir. Ayrıca çalışmada post-trigger LH ve post-trigger progesteron düzeylerinin değerlendirilmemiş olması, hormonal yanıtın dinamik sürecinin tam olarak ortaya konulamamasına neden olmuştur. Etkileşim analizlerinde elde edilen bulguların prospektif ve daha geniş örneklemli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Bunun yanında bazı embriyolojik parametreler ile gebelik ve canlı doğum sonuçları değerlendirilmemiştir. Bu nedenle elde edilen bulguların uzun dönem üreme sonuçları üzerindeki etkisi net olarak gösterilememektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, GnRH agonist tetikleme uygulanan IVF/ICSI sikluslarında ORR, OMR ve MPA üzerine etkili olabilecek klinik, hormonal ve kontrollü ovaryan stimülasyona ilişkin faktörler değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları, GnRH agonist tetikleme başarısının yalnızca tek bir hormonal parametre ile açıklanamayacağını; hasta özellikleri, stimülasyon yanıtı ve kullanılan supresyon protokolünün birlikte rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda kadın yaşındaki artışın daha düşük ORR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde artan toplam gonadotropin dozu da daha düşük ORR ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle etkileşim analizlerinde bu ilişkinin PPOS protokolünde daha belirgin olması, yüksek gonadotropin ihtiyacının bu hasta grubunda daha belirgin bir suboptimal folliküler yanıtı yansıtır olabileceğini düşündürmektedir.

Düşük trigger günü progesteron düzeyleri, ORR ve MPA ile olumsuz yönde ilişkili bulunmuş olup, trigger günü progesteron düzeyinin folliküler biyolojik aktiviteyi ve oosit elde edilme başarısını yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Bazal LH düzeyleri genel modellerde bağımsız belirleyici olarak gösterilememiş olmakla birlikte, etkileşim analizlerinde antagonist protokol uygulanan hastalarda hem düşük hem yüksek bazal LH düzeylerinin daha düşük MPA ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum, bazal LH'nin etkisinin doğrusal olmayabileceğini ve kullanılan hipofizer supresyon protokolüne göre farklı fizyolojik anlamlar taşıyabileceğini düşündürmektedir.

OMR açısından değerlendirildiğinde ise incelenen klinik ve hormonal parametrelerin hiçbirinin bağımsız anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bu bulgu, GnRH agonist tetikleme sonrası oosit maturasyonunun hasta özellikleri ve stimülasyon parametrelerinden daha az etkilenebileceğini veya bu ilişkinin mevcut çalışma örneğinde ortaya konulamamış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın başlıca güçlü yönleri; yalnızca ilk IVF/ICSI sikluslarının dahil edilmesi, tüm hastalarda GnRH agonist tetikleme uygulanmış olması, ORR, OMR ve MPA gibi farklı laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ve beta-binomial regresyon modeli kullanılarak overdispersiyonun dikkate alınmış olmasıdır. Ayrıca antagonist ve PPOS protokollerinin etkileşim analizleri ile ayrı ayrı değerlendirilmiş olması çalışmanın özgün yönlerinden biridir.

Bununla birlikte çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması temel kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Trigger sonrası LH ve progesteron düzeylerinin değerlendirilememiş olması, klinik gebelik ve canlı doğum sonuçlarının analiz edilmemesi ve hasta sayısının bazı alt grup analizlerinde sınırlı kalması diğer önemli kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, GnRH agonist tetikleme uygulanan IVF/ICSI sikluslarında kadın yaşı, toplam gonadotropin dozu ve trigger günü progesteron düzeyleri oosit geri kazanım başarısı ile ilişkili görünmektedir. Bazal LH düzeylerinin etkisi ise kullanılan supresyon protokolüne göre değişiklik gösterebilir. Özellikle trigger günü progesteron düzeyinin oosit geri kazanım başarısını öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bu bulguların daha geniş örneklemli, prospektif ve canlı doğum sonuçlarını içeren çalışmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Hum Reprod Update*. 2002;8(6):543-57.
2. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil Steril*. 1987;47(4):597-602.
3. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(1):210-5.
4. Benadiva CA, Davis O, Kligman I, Moomjy M, Liu HC, Rosenwaks Z. Withholding gonadotropin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1997;67(4):724-7.
5. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44(6):430-40.
6. Itskovitz J, Boldes R, Levron J, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 1991;56(2):213-20.
7. de Herder WW. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect*. 2014;3(3):R94-r104.
8. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update*. 2011;17(4):510-24.
9. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(3):226-30.
10. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008;89(1):84-91.
11. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99(1):156-62.
12. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):Cd008046.

13. Meyer L, Murphy LA, Gumer A, Reichman DE, Rosenwaks Z, Cholst IN. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2015;104(3):637-42.
14. Chang FE, Beall SA, Cox JM, Richter KS, DeCherney AH, Levy MJ. Assessing the adequacy of gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide to trigger oocyte maturation and management of inadequate response. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1093-100.e3.
15. Chen SL, Ye DS, Chen X, Yang XH, Zheng HY, Tang Y, et al. Circulating luteinizing hormone level after triggering oocyte maturation with GnRH agonist may predict oocyte yield in flexible GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1351-6.
16. Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J, Budinetz T, Benadiva C. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*. 2014;102(2):405-9.
17. Clarke IJ, Cummins JT. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology*. 1982;111(5):1737-9.
18. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, André V, Marzagalli M, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Human Reproduction Update*. 2016;22(3):358-81.
19. Matsuda F, Inoue N, Manabe N, Ohkura S. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells. *J Reprod Dev*. 2012;58(1):44-50.
20. Zhao Y, Feng H, Zhang Y, Zhang JV, Wang X, Liu D, et al. Current Understandings of Core Pathways for the Activation of Mammalian Primordial Follicles. *Cells*. 2021;10(6).
21. Knight PG, Glister C. Local roles of TGF-beta superfamily members in the control of ovarian follicle development. *Anim Reprod Sci*. 2003;78(3-4):165-83.
22. Hunzicker-Dunn M, Maizels ET. FSH signaling pathways in immature granulosa cells that regulate target gene expression: branching out from protein kinase A. *Cell Signal*. 2006;18(9):1351-9.
23. Casarini L, Crépieux P. Molecular Mechanisms of Action of FSH. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:305.
24. Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol*. 1994;100(1-2):51-4.
25. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril*. 1999;71(3):405-14.
26. Son WY, Das M, Shalom-Paz E, Holzer H. Mechanisms of follicle selection and development. *Minerva Ginecol*. 2011;63(2):89-102.

27. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2006;12(5):557-71.
28. Mehlmann LM. Stops and starts in mammalian oocytes: recent advances in understanding the regulation of meiotic arrest and oocyte maturation. *Reproduction*. 2005;130(6):791-9.
29. Conti M, Hsieh M, Park JY, Su YQ. Role of the epidermal growth factor network in ovarian follicles. *Mol Endocrinol*. 2006;20(4):715-23.
30. Eppig JJ. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction*. 2001;122(6):829-38.
31. Park JY, Su YQ, Ariga M, Law E, Jin SL, Conti M. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. *Science*. 2004;303(5658):682-4.
32. Choi Y, Wilson K, Hannon PR, Rosewell KL, Brännström M, Akin JW, et al. Coordinated Regulation Among Progesterone, Prostaglandins, and EGF-Like Factors in Human Ovulatory Follicles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1971-82.
33. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LL. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:69-92.
34. Espey LL. Ovulation as an inflammatory reaction--a hypothesis. *Biol Reprod*. 1980;22(1):73-106.
35. Stocco DM. StAR protein and the regulation of steroid hormone biosynthesis. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:193-213.
36. Hoff JD, Quigley ME, Yen SS. Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(4):792-6.
37. The European IVF-monitoring programme ftESoHR, Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. 2005;20(5):1158-76.
38. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril*. 2000;73(2):314-20.
39. Westergaard LG, Erb K, Laursen SB, Rex S, Rasmussen PE. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropic women down-regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were undergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2001;76(3):543-9.
40. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer,

while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2009;91(3):949-52.

41. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(3):263-71.
42. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
43. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
44. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GA, Amin YM, Sattar MA, Ramzy AM. In vitro fertilization in a spontaneous cycle: a successful simple protocol. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)*. 1995;21(4):337-40.
45. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod*. 2001;16(2):259-62.
46. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2002;8(2):129-39.
47. 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.
48. Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science*. 1981;212(4495):681-2.
49. Quigley MM, Schmidt CL, Beauchamp PJ, Pace-Owens S, Berkowitz AS, Wolf DP. Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination. *Fertil Steril*. 1984;42(1):25-33.
50. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2043-51.
51. Messinis IE, Milingos SD. Future use of clomiphene in ovarian stimulation. Clomiphene in the 21st century. *Human Reproduction*. 1998;13(9):2362-5.
52. Dickey RP, Taylor SN, Rye PH, Lu PY. Future use of clomiphene in ovarian stimulation. A role for clomiphene in the 21st century? *Hum Reprod*. 1998;13(9):2361-2.
53. Ingerslev HJ, Højgaard A, Hindkjaer J, Kesmodel U. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod*. 2001;16(4):696-702.
54. Branigan EF, Estes MA. Minimal stimulation IVF using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH suppression. *Fertil Steril*. 2000;73(3):587-90.

55. MacDougall MJ, Tan SL, Hall V, Balen A, Mason BA, Jacobs HS. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 1994;61(6):1052-7.
56. Diamond MP, Hill GA, Webster BW, Herbert CM, Rogers BJ, Osteen KG, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin, clomiphene citrate, and combined human menopausal gonadotropin-clomiphene citrate stimulation protocols for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986;46(6):1108-12.
57. Corfman RS, Milad MP, Bellavance TL, Ory SJ, Erickson LD, Ball GD. A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 1993;60(5):864-70.
58. Dor J, Ben-Shlomo I, Levrant D, Rudak E, Yunish M, Mashiach S. The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1992;58(5):986-90.
59. Al-Inany H, Azab H, El-Khayat W, Nada A, El-Khattan E, Abou-Setta AM. The effectiveness of clomiphene citrate in LH surge suppression in women undergoing IUI: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2167-71.
60. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for Female Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:676133.
61. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):760-71.
62. Bülow N, Macklon N. The role of letrozole in in vitro fertilization treatment: new remedy or old mirage? *Fertil Steril*. 2025;123(1):41-9.
63. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2630-5.
64. Jiang L, Qiu Y, Xu L, Chang R, He F. Effect of aromatase inhibitors for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in infertile patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22(1):85.
65. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119-29.
66. Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):Cd010287.
67. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44(5):314-6.
68. Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 1996;11(5):917-9.
69. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a

- premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2333-40.
70. Henne MB, Milki AA. Uterine position at real embryo transfer compared with mock embryo transfer. *Hum Reprod.* 2004;19(3):570-2.
 71. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 1992;58(5):888-96.
 72. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2000(2):Cd001299.
 73. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):Cd001750.
 74. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril.* 1988;50(3):400-2.
 75. Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1996;65(5):966-71.
 76. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillott C, Lower AM, et al. Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103(2):140-5.
 77. Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooft 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.
 78. van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Mochtar MH, van Golde RJT, Hoek A, et al. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(12):2485-95.
 79. 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.
 80. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Mol BW, Broekmans FJM. The end for individualized dosing in IVF ovarian stimulation? Reply to letters-to-the-editor regarding the OPTIMIST papers. *Hum Reprod.* 2018;33(5):984-8.

81. La Marca A, Blockeel C, Bosch E, Fanchin R, Fatemi HM, Fauser BC, et al. Individualized FSH dosing improves safety and reduces iatrogenic poor response while maintaining live-birth rates. *Hum Reprod*. 2018;33(5):982-3.
82. Nelson SM, Anderson RA. Derailing individualized ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2018;33(5):980-1.
83. Sunkara SK, Polyzos NP. OPTIMIST trial: optimistic evidence? *Hum Reprod*. 2018;33(5):983-4.
84. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W. Choice of ovarian stimulation regimens in assisted reproduction: finding the thread in the gonadotropin maze. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1114-6.
85. Collins J. A turbulent arena. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1117-20.
86. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(2):Cd005354.
87. Balasch J, Vidal E, Peñarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod*. 2001;16(8):1636-43.
88. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod*. 1991;6(9):1206-12.
89. Laml T, Obruca A, Fischl F, Huber JC. Recombinant luteinizing hormone in ovarian hyperstimulation after stimulation failure in normogonadotropic women. *Gynecol Endocrinol*. 1999;13(2):98-103.
90. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, de Fatis CT, et al. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2659-63.
91. Fleming R, Chung CC, Yates RW, Coutts JR. Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity. *Hum Reprod*. 1996;11(9):1854-8.
92. Fleming R, Rehka P, Deshpande N, Jamieson ME, Yates RW, Lyall H. Suppression of LH during ovarian stimulation: effects differ in cycles stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. *Hum Reprod*. 2000;15(7):1440-5.
93. Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. *Hum Reprod*. 1996;11(6):1209-13.

94. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2001;75(2):324-31.
95. Sills ES, Levy DP, Moomjy M, McGee M, Rosenwaks Z. A prospective, randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and with recombinant human luteinizing hormone in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2230-5.
96. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). The ganirelix dose-finding study group. *Hum Reprod*. 1998;13(11):3023-31.
97. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:17.
98. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):Cd004379.
99. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:100.
100. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:30.
101. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:37.
102. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530-41.
103. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):Cd003719.
104. Türkgeldi E, Türkgeldi L, Seyhan A, Ata B. Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of oocyte maturation in assisted reproductive technology cycles. *Turk J Obstet Gynecol*. 2015;12(2):96-101.
105. Lamb JD, Shen S, McCulloch C, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Follicle-stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization

- cycles: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1655-60.
106. Vermeiden JP, Roseboom TJ, Goverde AJ, Suchartwatnachai C, Schoute E, Braat DD, et al. An artificially induced follicle stimulating hormone surge at the time of human chorionic gonadotrophin administration in controlled ovarian stimulation cycles has no effect on cumulus expansion, fertilization rate, embryo quality and implantation rate. *Hum Reprod*. 1997;12(7):1399-402.
 107. Zhou X, Guo P, Chen X, Ye D, Liu Y, Chen S. Comparison of dual trigger with combination GnRH agonist and hCG versus hCG alone trigger of oocyte maturation for normal ovarian responders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):327-31.
 108. Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1296-302.
 109. Li S, Zhou D, Yin T, Xu W, Xie Q, Cheng D, et al. Dual trigger of triptorelin and HCG optimizes clinical outcome for high ovarian responder in GnRH-antagonist protocols. *Oncotarget*. 2018;9(4):5337-43.
 110. Lu X, Hong Q, Sun L, Chen Q, Fu Y, Ai A, et al. Dual trigger for final oocyte maturation improves the oocyte retrieval rate of suboptimal responders to gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1356-62.
 111. Zhang J, Wang Y, Mao X, Chen Q, Hong Q, Cai R, et al. Dual trigger of final oocyte maturation in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(6):701-7.
 112. Oliveira SA, Calsavara VF, Cortés GC. Final Oocyte Maturation in Assisted Reproduction with Human Chorionic Gonadotropin and Gonadotropin-releasing Hormone agonist (Dual Trigger). *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(4):246-50.
 113. Seval MM, Özmen B, Atabekoğlu C, Şükür YE, Şimşir C, Kan Ö, et al. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and recombinant human chorionic gonadotropin improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(9):1146-51.
 114. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IA, Tarlatzis BC, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod*. 2015;30(3):684-91.
 115. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):433-57.
 116. Esteves SC, Khastgir G, Shah J, Murdia K, Gupta SM, Rao DG, et al. Association Between Progesterone Elevation on the Day of Human Chronic Gonadotropin Trigger and Pregnancy Outcomes After Fresh Embryo Transfer in

- In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:201.
117. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1321-7.e1-4.
 118. Racca A, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Mackens S, Drakopoulos P, Camus M, et al. Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality? *Hum Reprod*. 2018;33(5):860-8.
 119. Smitz J, Camus M, Devroey P, Erard P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HMG superovulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1990;5(8):933-7.
 120. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1992;7(5):597-600.
 121. Rizk B, Smitz J. Ovarian hyperstimulation syndrome after superovulation using GnRH agonists for IVF and related procedures. *Hum Reprod*. 1992;7(3):320-7.
 122. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril*. 1996;65(4):796-9.
 123. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1990;53(2):302-5.
 124. San Roman GA, Surrey ES, Judd HL, Kerin JF. A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1992;58(4):744-9.
 125. Gelety TJ, Pearlstone AC, Surrey ES. Short-term endocrine response to gonadotropin-releasing hormone agonist initiated in the early follicular, midluteal, or late luteal phase in normally cycling women. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1074-80.
 126. Blockeel C, Baumgarten M, De Vos M, Verheyen G, Devroey P. Administration of GnRH antagonists in case of elevated progesterone at initiation of the cycle: a prospective cohort study. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):423-8.
 127. Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Smitz J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Elevated progesterone at initiation of stimulation is associated with a lower ongoing pregnancy rate after IVF using GnRH antagonists. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1525-9.
 128. Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, de Cooman S, Thomas K. Hormonal changes induced by short-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro

- fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril.* 1989;51(1):105-11.
129. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998;69(3):419-24.
 130. Gonen Y, Jacobson W, Casper RF. Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1990;53(2):282-7.
 131. Cédric-Durnerin I, Bulwa S, Hervé F, Martin-Pont B, Uzan M, Hugues JN. The hormonal flare-up following gonadotrophin-releasing hormone agonist administration is influenced by a progestogen pretreatment. *Hum Reprod.* 1996;11(9):1859-63.
 132. Ata B, Seli E. Strategies for Controlled Ovarian Stimulation in the Setting of Ovarian Aging. *Semin Reprod Med.* 2015;33(6):436-48.
 133. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1594-601.e1-9.
 134. Duijkers IJ, Klipping C, Willemssen WN, Krone D, Schneider E, Niebch G, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in healthy female volunteers. *Hum Reprod.* 1998;13(9):2392-8.
 135. Felberbaum RE, Reissmann T, Kùpker W, Bauer O, al Hasani S, Diedrich C, et al. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix) in women with tubal infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;61(2):151-5.
 136. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod.* 2007;22(11):2805-13.
 137. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P, de Ziegler D, Taieb J, Selva J, et al. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril.* 1994;62(3):468-76.
 138. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2002;8(3):279-90.
 139. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmùller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod.* 2000;15(3):526-31.
 140. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmùller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix

- according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod.* 2000;15(5):1015-20.
141. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmüller-Winzen H, Schüller A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(1):29-32.
 142. de Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Orgalutran/Antagon). *Fertil Steril.* 2001;75(4):688-93.
 143. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1253-64.
 144. Toftager M, Bogstad J, Løssl K, Prætorius L, Zedeler A, Bryndorf T, et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod.* 2017;32(3):556-67.
 145. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):Cd001750.
 146. Albano C, Smits J, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 1997;67(5):917-22.
 147. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1994;9(5):788-91.
 148. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, et al. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2842-5.
 149. Klipstein S, Reindollar RH, Regan MM, Alper MM. Initiation of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix for in vitro fertilization cycles in which the lead follicle is >14 mm. *Fertil Steril.* 2004;81(3):714-5.
 150. Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, Felberbaum RE, Howles CM. Safety and efficacy of a 3 mg dose of the GnRH antagonist cetrorelix in preventing premature LH surges: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experiences. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(4):432-8.

151. Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod.* 1998;13(9):2411-4.
152. Fanchin R, Cunha-Filho JS, Schonäuer LM, Kadoch IJ, Cohen-Bacri P, Frydman R. Coordination of early antral follicles by luteal estradiol administration provides a basis for alternative controlled ovarian hyperstimulation regimens. *Fertil Steril.* 2003;79(2):316-21.
153. Griesinger G, Kolibianakis EM, Venetis C, Diedrich K, Tarlatzis B. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2382-4.
154. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):Cd006109.
155. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1965-8.
156. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):709-15.
157. Ata B, Capuzzo M, Turkgeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):48-66.
158. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo C, Ciapponi A. Progestogens for prevention of luteinising hormone (LH) surge in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation as part of an assisted reproductive technology (ART) cycle. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11(11):Cd013827.
159. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;104(1):62-70.e3.
160. Yildiz S, Turkgeldi E, Angun B, Eraslan A, Urman B, Ata B. Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2019;112(4):677-83.
161. Dong J, Wang Y, Chai WR, Hong QQ, Wang NL, Sun LH, et al. The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of

- medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *Bjog*. 2017;124(7):1048-55.
162. Stimulation TEGGoO, Ata B, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI: an update in 2025†. *Human Reproduction*. 2026.
 163. Zhu X, Ye H, Fu Y. Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a "freeze all" strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertil Steril*. 2017;107(2):379-86.e4.
 164. Yu S, Long H, Chang HY, Liu Y, Gao H, Zhu J, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2018;33(2):229-37.
 165. Chen ZQ, Ai A, Zhang Y, Li H, Wang JY, Wang L, et al. A randomized controlled trial to compare the live birth rate of the first frozen embryo transfer following the progestin-primed ovarian stimulation protocol vs. the antagonist protocol in women with an anticipated high ovarian response. *Fertil Steril*. 2024;121(6):937-45.
 166. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):73-91.
 167. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2125.e9-11.
 168. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(3):215-21.
 169. Kim JH, Kim SK, Lee HJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, et al. Efficacy of random-start controlled ovarian stimulation in cancer patients. *J Korean Med Sci*. 2015;30(3):290-5.
 170. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):684-91.
 171. Kuang Y, Hong Q, Chen Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(1):105-11.
 172. Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(6):678-84.
 173. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar

- euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1488-95.e1.
174. Decleer W, Osmanagaoglu K, Seynhave B, Kolibianakis S, Tarlatzis B, Devroey P. Comparison of hCG triggering versus hCG in combination with a GnRH agonist: a prospective randomized controlled trial. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):203-9.
 175. Smits J, Platteau P. Influence of human chorionic gonadotrophin during ovarian stimulation: an overview. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):80.
 176. Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†). *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.
 177. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):918-22.
 178. Imoedemhe DA, Chan RC, Sigue AB, Pacpaco EL, Olazo AB. A new approach to the management of patients at risk of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod*. 1991;6(8):1088-91.
 179. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril*. 1999;71(3):482-9.
 180. Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3300-8.
 181. Yamamoto S, Konishi I, Tsuruta Y, Nanbu K, Mandai M, Kuroda H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) during folliculogenesis and corpus luteum formation in the human ovary. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(6):371-81.
 182. Scotti L, Irusta G, Abramovich D, Tesone M, Parborell F. Administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist affects corpus luteum vascular stability and development and induces luteal apoptosis in a rat model of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(2):116-25.
 183. Borgbo T, Povlsen BB, Andersen CY, Borup R, Humaidan P, Grøndahl ML. Comparison of gene expression profiles in granulosa and cumulus cells after ovulation induction with either human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertil Steril*. 2013;100(4):994-1001.
 184. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1213-20.

185. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2887-92.
186. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1682-7.
187. Griesinger G, Berndt H, Schultz L, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A. Cumulative live birth rates after GnRH-agonist triggering of final oocyte maturation in patients at risk of OHSS: a prospective, clinical cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149(2):190-4.
188. Herrero L, Pareja S, Losada C, Cobo AC, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Avoiding the use of human chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1137-40.
189. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2006;21(5):1260-5.
190. Engmann L, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(5):639-44.
191. Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, Nulsen JC, Benadiva CA, Engmann LL. Predicting successful induction of oocyte maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger. *Hum Reprod.* 2013;28(1):152-9.
192. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(2):173-8.
193. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2010;93(3):847-54.
194. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multicentre studies in IVF patients. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2511-21.
195. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(5):630-4.

196. Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2011;26(12):3437-42.
197. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, Kol S, Banker M, Devroey P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and "freeze-all" approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1008-11.
198. Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N, Isik AZ. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases. *Reprod Biomed Online.* 2014;29(5):541-4.
199. Seyhan A, Ata B, Polat M, Son WY, Yarali H, Dahan MH. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2522-8.
200. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(6):783-8.
201. Hu KL, Wang S, Ye X, Zhang D, Hunt S. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for follicular maturation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):78.
202. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2024;121(2):230-45.
203. Yan MH, Sun ZG, Song JY. Dual trigger for final oocyte maturation in expected normal responders with a high immature oocyte rate: a randomized controlled trial. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1254982.
204. Beebejaun Y, Copeland T, Duffy JMN, Sarris I, Showell M, Wang R, et al. Triggering oocyte maturation in in vitro fertilization treatment in healthy responders: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2025;123(5):812-26.
205. O'Neill KE, Senapati S, Maina I, Gracia C, Dokras A. GnRH agonist with low-dose hCG (dual trigger) is associated with higher risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome compared to GnRH agonist alone. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(9):1175-84.
206. Dimitry ES, Oskarsson T, Conaghan J, Margara R, Winston RM. Beneficial effects of a 24 h delay in human chorionic gonadotrophin administration during in-vitro fertilization treatment cycles. *Hum Reprod.* 1991;6(7):944-6.
207. Tan SL, Balen A, el Hussein E, Mills C, Campbell S, Yovich J, et al. A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotropin administration after pituitary desensitization in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1992;57(6):1259-64.

208. Jamieson ME, Fleming R, Kader S, Ross KS, Yates RW, Coutts JR. In vivo and in vitro maturation of human oocytes: effects on embryo development and polyspermic fertilization. *Fertil Steril*. 1991;56(1):93-7.
209. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI. Study of the optimum time for human chorionic gonadotropin-ovum pickup interval in in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 1994;11(9):478-81.
210. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Conscious sedation and analgesia for oocyte retrieval during in vitro fertilisation procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):Cd004829.
211. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1993;59(6):1313-5.
212. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet*. 1993;10(1):72-7.
213. van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HA, Leerentveld RA, Scholtes MC, Zeilmaker GH, et al. Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1992;7(3):349-50.
214. Waterstone JJ, Parsons JH. A prospective study to investigate the value of flushing follicles during transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. *Fertil Steril*. 1992;57(1):221-3.
215. Levy G, Hill MJ, Ramirez CI, Correa L, Ryan ME, DeCherney AH, et al. The use of follicle flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2373-9.
216. Georgiou EX, Melo P, Cheong YC, Granne IE. Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):Cd004634.
217. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. *Fertil Steril*. 1992;58(2):356-60.
218. Wisanto A, Bollen N, Camus M, De Grauwe E, Devroey P, Van Steirteghem AC. Effect of transuterine puncture during transvaginal oocyte retrieval on the results of human in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1989;4(7):790-3.
219. Ben-Shlomo I, Schiff E, Levran D, Ben-Rafael Z, Mashiach S, Dor J. Failure of oocyte retrieval during in vitro fertilization: a sporadic event rather than a syndrome. *Fertil Steril*. 1991;55(2):324-7.
220. Quintans CJ, Donaldson MJ, Blanco LA, Pasqualini RS. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod*. 1998;13(10):2703-5.
221. Aktas M, Beckers NG, van Inzen WG, Verhoeff A, de Jong D. Oocytes in the empty follicle: a controversial syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1643-8.

222. Khalaf Y, Braude P. 'Curing' empty follicle syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12(7):1601.
223. Zegers-Hochschild F, Fernández E, Mackenna A, Fabres C, Altieri E, Lopez T. The empty follicle syndrome: a pharmaceutical industry syndrome. *Hum Reprod.* 1995;10(9):2262-5.
224. Ndukwe G, Thornton S, Fishel S, Dowell K, al-Hassan S, Hunter A. Predicting empty follicle syndrome. *Fertil Steril.* 1996;66(5):845-7.
225. Uygur D, Alkan RN, Batuoğlu S. Recurrent empty follicle syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2003;20(9):390-2.
226. Castillo JC, Garcia-Velasco J, Humaidan P. Empty follicle syndrome after GnRHa triggering versus hCG triggering in COS. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(3):249-53.
227. Seyhan A, Ata B, Son WY, Dahan MH, Tan SL. Comparison of complication rates and pain scores after transvaginal ultrasound-guided oocyte pickup procedures for in vitro maturation and in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(3):705-9.
228. Benaglia L, Busnelli A, Biancardi R, Vegetti W, Reschini M, Vercellini P, et al. Oocyte retrieval difficulties in women with ovarian endometriomas. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(1):77-84.
229. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(6):343-6.
230. Padilla SL. Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval. *Hum Reprod.* 1993;8(8):1282-3.
231. Kasapoğlu I, Türk P, Dayan A, Uncu G. Does the presence of endometriosis cause a challenge for transvaginal oocyte retrieval? A comparison between patients with and without endometriosis. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2018;19(3):151-7.
232. Tureck RW, García CR, Blasco L, Mastroianni L, Jr. Perioperative complications arising after transvaginal oocyte retrieval. *Obstet Gynecol.* 1993;81(4):590-3.
233. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1994;9(9):1759-60.
234. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morenghi E, Heilbron F, Girardello D, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertil Steril.* 2018;109(6):1038-43.e1.
235. Poulain M, Younes R, Pirtea P, Trichereau J, de Ziegler D, Benammar A, et al. Impact of Ovarian Yield-Number of Total and Mature Oocytes Per Antral Follicular Count-On Live Birth Occurrence After IVF Treatment. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:702010.

236. Shen X, Long H, Guo W, Xie Y, Gao H, Zhang J, et al. The ovulation trigger-OPU time interval of different ovarian protocols in ART: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(2):519-27.
237. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox011.
238. Wang HT, Hong PP, Li HY, Zhou W, Li T. Use of a new set of key performance indicators for evaluating the performance of an in vitro fertilization laboratory in which blastocyst culture and the freeze-all strategy are the primary treatment in patients with in vitro fertilization. *J Int Med Res*. 2021;49(9):3000605211044364.
239. Lee WH, Lin KT, Hsieh YC, Kao TC, Huang TC, Chao KH, et al. The value of LH maximum level in predicting optimal oocyte yield following GnRH agonist trigger. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1216584.
240. Kalafat E, Turkgeldi E, Yıldız S, Dizdar M, Keles I, Ata B. Outcomes of a GnRH Agonist Trigger Following a GnRH Antagonist or Flexible Progestin-Primed Ovarian Stimulation Cycle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:837880.
241. Shapiro M, Romanski P, Thomas A, Lanes A, Yanushpolsky E. Low dose hCG supplementation in a Gn-RH-agonist trigger protocol is associated with worse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Res Pract*. 2021;7(1):12.
242. Asada Y, Itoi F, Honnma H, Takiguchi S, Fukunaga N, Hashiba Y, et al. Failure of GnRH agonist-triggered oocyte maturation: its cause and management. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(4):581-5.
243. Popovic-Todorovic B, Santos-Ribeiro S, Drakopoulos P, De Vos M, Racca A, Mackens S, et al. Predicting suboptimal oocyte yield following GnRH agonist trigger by measuring serum LH at the start of ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2019;34(10):2027-35.
244. Shapiro BS, Daneshmand ST, Restrepo H, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Efficacy of induced luteinizing hormone surge after "trigger" with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2011;95(2):826-8.
245. Gambini S, Sonigo C, Robin G, Cedrin-Durnerin I, Vinolas C, Sifer C, et al. Risk factors for poor oocyte yield and oocyte immaturity after GnRH agonist triggering. *Hum Reprod*. 2024;39(5):963-73.
246. Blazquez A, Guillén JJ, Colomé C, Coll O, Vassena R, Vernaeve V. Empty follicle syndrome prevalence and management in oocyte donors. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2221-7.
247. Lainas GT, Lainas TG, Sfontouris IA, Venetis CA, Bosdou JK, Chatzimeletiou A, et al. Association between body mass index and oocyte maturation in patients triggered with GnRH agonist who are at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(1):168-75.

248. Deepika K, Sindhuma D, Kiran B, Ravishankar N, Gautham P, Kamini R. Empty Follicle Syndrome Following GnRHa Trigger in PCOS Patients Undergoing IVF Cycles. *J Reprod Infertil*. 2018;19(1):16-25.
249. O'Neill KE, Senapati S, Dokras A. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization is associated with similar endocrine profiles and oocyte measures in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2015;103(1):264-9.
250. Melado L, Ata B, Kalafat E, Del Gallego R, Bayram A, ElKhatib I, et al. Outcomes of GnRH agonist trigger in dydrogesterone-based PPOS versus GnRH antagonist cycles: a retrospective parallel cohort in freeze-all IVF treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2026;322:115101.
251. Kalafat E, Turkgeldi E, Yıldız S, Dizdar M, Keles I, Ata B. Outcomes of a GnRH Agonist Trigger Following a GnRH Antagonist or Flexible Progestin-Primed Ovarian Stimulation Cycle. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;Volume 13 - 2022.
252. Tohma YA, Boynukalın FK, Gültomruk M, Bahçeci M, Bozdağ G. GnRH agonist trigger in focus: does protocol choice between PPOS and antagonist strategies affect outcomes? *Arch Gynecol Obstet*. 2025;312(6):2303-9.
253. Cai H, Shi Z, Liu D, Bai H, Zhou H, Xue X, et al. Flexible progestin-primed ovarian stimulation versus a GnRH antagonist protocol in predicted suboptimal responders undergoing freeze-all cycles: a randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod*. 2025;40(2):319-27.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
31.03.2026	2026/07	2026/07-17
Araştırma Numarası : SBA 26/294		Değerlendirme Tarihi : 31.03.2026

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Onur İNCE'nin sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Beste Özge ÖZGEN'in uzmanlık tezi olan, SBA 26/294 kayıt numaralı *"Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonist Tetiklemesi Uygulanan In-Vitro Fertilizasyon (IVF) Sikluslarında Oosit Verimi ve Oosit Matürasyonunu Belirleyen Faktörler"* başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2018 – 01 Şubat 2026 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 01 Nisan 2026 – 01 Temmuz 2026 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

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

Prof. Dr. Ayşe Nurten
AKARSU
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Melih Ö.
BABAOĞLU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe
KİN İŞLER
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Yavuz
AYHAN
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Nazmiye Ebru
ORTAÇ ERSOY
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Gözde
GİRGİN
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Kübra
AYKAÇ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Tolga
ÇAKMAK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Burcu Ersöz
ALAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ekim
GÜMELE
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi