



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

**POSEIDON GRUP 1 VE 2 HASTALARDA GNRH-ANTAGONİST,
GNRH-AGONİST VE “PROGESTİN PRIMED” OVARYAN
STİMULASYON PROTOKOLLERİNİN CANLI DOĞUM ORANI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rüya TEZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlandı**

**ANKARA
2022**



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

**POSEIDON GRUP 1 VE 2 HASTALARDA GNRH-ANTAGONİST,
GNRH-AGONİST VE “PROGESTİN PRIMED” OVARYAN
STİMULASYON PROTOKOLLERİNİN CANLI DOĞUM ORANI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Rüya TEZ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlandı**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olabilme şansına eriştiğim tezimin başlangıcından bitişine kadar tüm aşamalarında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, mesleğe özverisi ve saygısıyla daima örnek alacağım sayın hocam Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU'na;

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

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

Hayatımın her döneminde varlıklarını ve sevgilerini yürekten hissettiğim, kızları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Hülya ve babam Coşkun COŞAR'a, sevgisi ve enerjisiyle bana güç veren canım kardeşim Doğa COŞAR'a;

Hayatı paylaştığım, her zaman sonsuz sabır ve anlayışla yanımda olan sevgili eşim Burkay TEZ'e

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rüya TEZ

Ankara, 2022

ÖZET

Tez, R., Poseidon Grup 1 ve 2 Hastalarda GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve “Progestin Primed” Ovaryan Stimulasyon (PPOS) Protokollerinin Canlı Doğum Oranı Üzerine Etkilerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara 2022.

Bu tez çalışmasında POSEIDON grup-1 ve 2 hastalarda GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve PPOS protokollerinin canlı doğum oranı üzerine etkisinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Ocak 2014 – Temmuz 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde ilk tüp bebek siklusuna başlayan POSEIDON grup-1 (<35 yaş, anti-mullerian hormon (AMH) düzeyi $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı (AFS) ≥ 5 olan ancak ovaryan stimülasyon (OS) sonrası 10’den az oosit toplanan hastalar, n =643), grup-2 (≥ 35 yaş, AMH düzeyi $\geq 1,2$ ng/ml veya AFS ≥ 5 olan ancak OS sonrası 10’den az oosit toplanan hastalar, n =344) ve normal yanıt kriterlerini (OS sonrası 10 – 15 arası oosit toplanan hastalar, n =340) karşılayan 1327 ardışık çift analize dahil edildi. Birincil sonuç ölçütü ilk transfer sonrası canlı doğum oranı, ikincil sonuç ölçütü folikül oosit indeksi (FOI) olarak belirlendi. Gonadotropin başlangıç dozu kadın yaşı, VKİ ve over rezerv testleri göz önüne alınarak klinisyeni tarafından belirlendi. Hipofiz baskılanması için GnRH-antagonist, GnRH-agonist veya PPOS kullanıldı. GnRH-antagonist ve GnRH-agonist sikluslarda taze veya dondurulmuş-ısıtılmış embriyo transferi (ET) yapılırken, PPOS sikluslarda sadece dondurulmuş-ısıtılmış ET uygulandı. Klinik olarak POSEIDON grup-2 hastalarda kadın yaşı anlamlı olarak daha ileri (30 vs 37,5 vs 30; $p < 0,001$), AFS (14 vs 10 vs 18; $p < 0,001$) ve AMH düzeyi (2,6 vs 1,9 vs 3,8 ng/ml; $p < 0,001$) ise daha düşük bulundu. POSEIDON grup-1&2 hastalarda kullanılan toplam gonadotropin dozu normal yanıtlı hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (2250 vs 2700 vs 1988 IU; $p < 0,001$). Siklus iptal oranları POSEIDON grup hastalarda normal yanıtlı hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek (%13,8 vs %20,9 vs %7,1; $p < 0,001$), transfer başı canlı doğum oranları ise anlamlı olarak daha düşük (%31,8 vs %22,3 vs %36,2; $p = 0,001$) bulundu. Bir hastanın POSEIDON grup-1 ve 2 gibi OS’ ye öngörülemez zayıf yanıt veren hasta grubuna girmesinde etkili bağımsız belirteçleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldığında; kadın yaşı (Olasılık Oranı (OO))=1,05, %95

Güven Aralığı (GA) 1,02 – 1,08; p=0,001), AFS (OO=1,03, %95 GA 1,02 – 1,05; p<0,001) ve VKİ arttıkça (OO=1,06, %95 GA 1,03– 1,10; p<0,001) OS' ye öngörülemez zayıf yanıt olasılığının bağımsız olarak artabileceği bulundu. Hipofizer supresyon protokolünün (OO= 1, %95 GA 0,5– 1,88; p=0,57) ve gonadotropin tipinin (OO= 0,65, %95 GA 0,4– 1,04; p=0,07) ise öngörülemez zayıf yanıt üzerine bağımsız bir etkisinin olmadığı görüldü. Ancak OS'nin verimliliğini gösteren FOI, GnRH-agonist sikluslarda, GnRH-antagonist ve PPOS sikluslara göre daha yüksek bulundu (POSEIDON grup-1 hastalar için sırayla %44,4 vs 36 vs 28,1; grup-2 hastalar için sırayla %50 vs 45,4 vs 30). Her bir hasta alt grubunda canlı doğum oranı üzerine etkili bağımsız faktörleri belirlemek için regresyon analizi yapıldı; POSEIDON grup-1 hastalarda sadece embriyo transfer günü (OO= 1,626, %95 GA 1,041– 2,534; p=0,03), POSEIDON grup-2 hastalarda ise kadın yaşı (OO=0,83 %95 GA 0,71– 0,97, p=0,02), VKİ (OO=0,8 %95 GA 0,66– 0,97; p=0,02), AFS (OO=1,05 %95 GA 1,01– 1,11; p=0,046), işlem yılı (OO= 0,8 %95 GA 0,66– 0,97; p=0,02) ve transfer edilen embriyo sayısı (OO= 2,47 %95 GA 1,09 – 5,57; p=0,03) canlı doğum oranı üzerine bağımsız belirteçler olarak bulundu. Kullanılan hipofiz supresyon protokolü OS' ye öngörülemez zayıf yanıt hastalarda, canlı doğum oranını etkileyen bağımsız bir belirteç değildi. Genel olarak POSEIDON grup-1 ve grup-2 hastalarda GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve PPOS protokolleri benzer canlı doğum oranlarına sahiptir ve herhangi biri tedavide tercih edilebilir. Ancak POSEIDON grup-1 hastalar gibi daha genç yaşta hasta gruplarında GnRH-agonist protokol ile elde edilen daha yüksek FOI oranı göz önüne alındığında GnRH-agonist protokolün bu hasta gruplarında kümülatif canlı doğum oranı üzerine olumlu etkisi beklenebilir. Bu nedenle daha yüksek doz gonadotropin kullanımını gerektirmesine rağmen GnRH-agonist protokol POSEIDON grup-1 hastalarda öncelikle tercih edilebilir. Konu ile ilgili kanıt düzeyi daha yüksek önerilerde bulunabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

ABSTRACT

Tez, R., Comparison of the Live Birth Rates (LBRs) between GnRH-antagonist, GnRH-agonist and Progestin Primed Ovarian Stimulation (PPOS) Protocols in patients with POSEIDON Group-1&2, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara 2022

We aimed to determine the effect GnRH-antagonist, GnRH-agonist and PPOS protocols on LBR in patients with POSEIDON group-1&2. A total of 1327 consecutive couples undergoing their first ICSI cycle at tertiary academic center during January 2014-July 2021 were included. Patients meeting POSEIDON group-1 (<35 years-old, anti-mullerian hormone (AMH) level $\geq 1,2$ ng/ml or antral follicle count (AFC) ≥ 5 and number of oocytes retrieved after OS <10, n =643), POSEIDON group-2 (≥ 35 years-old, AMH level $\geq 1,2$ ng/ml or AFC ≥ 5 and number of oocytes retrieved after OS <10, n =344) or normo-responder (number of oocytes retrieved after OS is between 10-15, n =340) criteria were included to study. Primary outcome measure was LBR and secondary outcome measure was follicle oocyte index (FOI). Gonadotropin starting dose was adjusted according to patient's age, BMI and ovarian reserve markers. For pituitary suppression, GnRH-antagonist, long GnRH-agonist or PPOS were used. While either fresh or frozen-warmed ET was performed in GnRH-antagonist and GnRH-agonist cycles, only frozen-warmed ET was performed in PPOS cycle. The female age was significantly older (30 vs 37,5 vs 30; $p < 0,001$), AFC (14 vs 10 vs 18; $p < 0,001$) and AMH (2,6 vs 1,9 vs 3,8 ng/ml; $p < 0,001$) were significantly lower in POSEIDON group-2 patients compared to POSEIDON group-1 and normo-responders. BMI (24,5 vs 24,6 vs 23,8; $p = 0,02$) was significantly lower in normoresponders compared to POSEIDON group-1 and 2 patients. Dose of total gonadotropin used was significantly higher (2250 vs 2700 vs 1988 IU; $p < 0,001$) in POSEIDON group-1 and 2 patients compared to normoresponders. As expected, cycle cancellation rates were significantly higher in POSEIDON group patients compared to normoresponders (13,8% vs 20,9% vs 7,1% $p < 0,001$), while live birth rates per transfer were significantly lower (31,8% vs 22,3% vs 36,2%; $p = 0,001$). When logistic regression analysis was performed to determine independent factors affecting unexpected hypo-response in POSEIDON group 1 and 2 patients; female age (OR=

1,05, 95% CI 1,02–1,08; $p=0,001$), AFC (OR=1,03, 95% CI 1,02– 1,05; $p<0,001$) and BMI (OR= 1,06, 95% CI 1,03– 1,10; $p<0,001$) were found to be independent predictors of unexpected hypo-response. Whereas pituitary suppression protocol (OR= 1, 95% CI 0,5–1,88, $p=0,57$) and gonadotropin type (OR= 0,65, 95% CI 0,4–1,04; $p=0,07$) were not found to be independent predictors of unexpected hypo-response. On the other hand, FOI was found to be significantly higher with GnRH-agonist cycles compared to GnRH-antagonist and progestin primed cycles. This difference reached a statistical significance in favor of the agonist in POSEIDON group-1 and normoresponder patients. Regression analysis was performed to determine the independent predictors of live birth rate. In POSEIDON group-1 patients, only day of ET (OR= 1,626, 95% CI 1,041–2,534; $p=0,03$) was found to be a significant predictor of live birth rate. When the same analysis was performed for POSEIDON group-2 patients, female age (OR=0,83 95% CI 0,71–0,97; $p=0,02$), BMI (OR= 0,8 95% CI 0,66–0,97, $p=0,02$), antral follicle count (OR=1,05 95% CI 1,01– 1,11; $p=0,046$), treatment year (OR= 0,8 95% CI 0,66– 0,97; $p=0,02$), and number of embryos transferred (OR= 2,47 95% CI 1,09– 5,57; $p=0,03$) were found to be significant predictors of live birth rate. The pituitary suppression protocol was not an independent predictor of live birth rate in patients with unexpected hypo-response. For patients with unexpected hypo-response, diagnosed as POSEIDON Group 1&2, LBR is comparable among the GnRH-antagonist, GnRH-agonist and PPOS protocols, either can be preferred for treatment. Considering the higher FOI rate of GnRH-agonist protocols in younger patient groups such as POSEIDON group-1, GnRH-agonist protocols may have positive effects on cumulative delivery rate therefore may be preferred in some special young patients with a history of asynchronous follicular development in their previous OS cycles, although higher doses of gonadotropins may be required. Further randomized controlled trials are warranted.

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

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| KISALTMALAR | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | x |
| TABLolar DİZİNİ..... | xi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Ovaryan Yanıtın Öngörülmesi | 4 |
| 2.2. Zayıf Ovaryan Yanıt ve Kötü Prognoz Konsepti..... | 5 |
| 2.2.1. Bologna Kriterleri..... | 6 |
| 2.2.2. POSEIDON Sınıflaması..... | 7 |
| 2.3. Hipofizer Supresyon Protokolleri..... | 9 |
| 2.3.1. GnRH-Agonist Protokol | 10 |
| 2.3.2. GnRH-Antagonist Protokol..... | 11 |
| 2.3.3. “Progestin Primed” Protokol | 11 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 14 |
| 3.1. Hasta Seçimi | 14 |
| 3.2. Ovaryan Stimülasyon Protokolü, Ovulasyonun Tetikleme- si, Embriyo Transferi ve Luteal Destek | 15 |
| 3.3. Reprodüktif Sonuçlar ve Tanımlar | 16 |
| 3.4. İstatiksel Analiz..... | 17 |
| 3.5. Etik Kurul Onayı | 17 |
| 4. BULGULAR | 18 |
| 5. TARTIŞMA..... | 41 |
| 6. SONUÇ | 45 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 46 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------------|--|
| AFS | : Antral folikül sayısı |
| AMH | : Anti-mullerian hormon |
| E₂ | : Estradiol |
| ESHRE | : European Society for Human Reproduction and Embryology |
| FOI | : Folikül oosit indeksi |
| FORT | : Folikül çıktı oranı |
| FSH | : Folikül stimulan hormon |
| FSHR | : Folikül stimulan hormon reseptörü |
| GA | : Güven aralığı |
| GnRH | : Gonadotropin serbestleştirici hormon |
| hCG | : İnsan koryonik gonadotropini |
| hMG | : İnsan menopozal gonadotropini |
| ICSI | : Intra sitoplazmik sperm injeksiyonu |
| IVF | : In-vitro fertilizasyon |
| LH | : Luteinizan hormon |
| OHSS | : Ovaryan hiper-stimülasyon sendromu |
| OO | : Olasılık oranı |
| OPU | : Oosit toplama işlemi |
| OS | : Ovaryan stimülasyon |
| P₄ | : Progesteron |
| PGT | : Pre-implantation genetik test |
| POSEIDON | : Patient Oriented Strategies Encompassing IndividualiseD Oocyte Number |
| PPOS | : “ <i>Progestin primed</i> ” ovaryan stimülasyon |
| SPSS | : Statistical package for social sciences |
| SWOT | : Strength, weakness, opportunities, threats |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| WHO | : Dünya sağlık örgütü |
| YÜT | : Yardımcı Üreme Teknolojileri |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 4.1: Hasta katılımını gösteren diyagram..... | 19 |
| Şekil 4.2: Final analizleri dâhil edilen hastaların dağılımı | 20 |
| Şekil 4.3: Hasta alt gruplarına göre hipofizer supresyon protokollerinin dağılımı | 20 |

TABLOLAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1: POSEIDON Sınıflaması | 8 |
| Tablo 4.1: Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri..... | 22 |
| Tablo 4.2: Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri | 23 |
| Tablo 4.3: POSEIDON Grup-1 ve Grup-2 Hastalarda Öngörülemeyen Zayıf Ovaryan Yanıt Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi..... | 25 |
| Tablo 4.4: POSEIDON Grup-1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri | 27 |
| Tablo 4.5: POSEIDON Grup-1 Hastalarda Canlı Doğum Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi..... | 30 |
| Tablo 4.6: POSEIDON Grup-2 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri | 32 |
| Tablo 4.7: POSEIDON Grup-2 Hastalarda Canlı Doğum Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi..... | 35 |
| Tablo 4.8: Normal Yanıtlı Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri | 37 |
| Tablo 4.9: Normal Yanıtlı Hastalarda Canlı Doğum Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi..... | 40 |

1. GİRİŞ

In-vitro fertilizasyonda (IVF) başarı özellikle ovaryan stimülasyona (OS) verilen yeterli yanıtla bağlıdır. Gonadotropinlere yetersiz veya zayıf yanıt, siklus iptali, transfer edilecek ya da dondurulacak embriyo sayı ve kalitesinde azalma ve dolayısıyla düşük gebelik oranları ile sonuçlanabilmektedir.

“Zayıf ovaryan yanıt” ilk kez Garcia ve arkadaşları (1) tarafından 1983 yılında tanımlanmıştır. Aradan geçen yaklaşık 40 yıllık süreçte farklı yazarlar tarafından çok sayıda farklı tanım yapılmıştır. 2011 yılında yapılan bir sistematik derlemede, 47 randomize kontrollü çalışma taranarak 41 farklı zayıf ovaryan yanıt tanımına ulaşılmıştır (2). Bazı yazarlar bu tanım için ovaryan stimülasyon (OS) sonrası büyüyen folikül sayısını baz alırken bazı yazarlar hem ovaryan stimülasyona cevap veren folikül sayısını hem de stimülasyon sonrası ölçülen maksimum serum estradiol seviyesini baz almıştır (3-5). Zayıf ovaryan yanıt yaygın olarak; IVF tedavisi gören kadınlarda gonadotropin uyarımı sonrasında yeterli sayıda olgun folikülün oosit toplama işlemine geçememesi veya sadece kısıtlı sayıda oosit üretilmesi olarak tanımlanmıştır. Prevalansı çeşitli çalışmalarda %5,6 ile 35,1 arasında belirtilmektedir (1, 6-8). Zayıf ovaryan yanıt doğurganlığı erteleyen ve üreme hayatlarının sonraki dönemlerinde tedaviye başvuran kadınlarda artan bir sorun olabilmektedir. Normal yanıt verenlerle karşılaştırıldığında, bu hastalar bozulmuş fertilizasyon oranlarına, daha düşük embriyo kalitesine, daha fazla siklus iptal ve daha düşük gebelik oranlarına sahiptir (9, 10). Bu durum çift için duygusal strese yol açtığı gibi çifte ve hizmet sunucusuna maddi yük getirmektedir. Zayıf over yanıtının öngörülmesi, klinisyenlere hastaya uygun ve maliyet etkin bireyselleştirilmiş stimülasyon protokollerini seçmeleri açısından yardımcı olabilmektedir. Ne yazık ki, gösterilen yoğun ilgi ve çabaya rağmen, şu anda yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile tedavi gören tüm kadınlarda ovaryan yanıtı güvenilir ve doğru bir şekilde tahmin edebilecek altın standart bir test ve zayıf ovaryan yanıt veren hastaların yönetimi ile ilgili global bir konsensus bulunmamaktadır.

Hasta grubu tanımlamasındaki bu heterojenlik, bu hasta grubunun yönetimini zorlaştırmış ve bu hasta grubunu üniversal olarak tanımlayan bir konsensus ihtiyacı

doğmuştur. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) bu amaçla zayıf ovaryan yanıtı tanımlayan kriterler için 2011 yılında bir konsensusa varmıştır. Bologna kriterleri olarak bilinen bu üç kriterden en az ikisinin olması zayıf ovaryan yanıt için yeterli kabul edilmiştir. Bu kriterler; ileri maternal yaş (≥ 40 yaş) ya da zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerinin olması, önceden zayıf ovaryan yanıt öyküsünün olması veya anormal over rezerv testi olması olarak tanımlanmıştır. Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıt tanısı, bu üç kriterden en az ikisini taşımak veya maksimal stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf yanıt (< 4 oosit toplanması) öyküsünün bulunması ile konulabilmektedir (11).

Bununla birlikte, Bologna kriterleri birkaç nedenden dolayı eleştirilmiş, özellikle risk faktörlerinin tanımlanmasındaki netlik eksikliğine, oosit kalitesi ve azalmış yumurtalık rezervi ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin açıklanmamasına dikkat çekilmiştir (12-15). Ayrıca Bologna kriterlerine göre ayrıştırılarak aynı alt gruba düşen hastaların dahi çok yüksek oranda heterojenite göstermesinin, bu hastaların aynı tedaviye çok farklı yanıt vermesine, ovaryan yanıtı öngörmede başarısızlığa ve ortak bir yönetim şemasının belirlenememesine yol açtığı görülmüştür.

Bologna Kriterlerinin eksikliklerinin üstesinden gelmek için başka bir girişimde, POSEIDON grubu tarafından bozulmuş over yanıtının değiştirilmiş bir tanımı önerilmiştir (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) (16,17). Kadın yaşı, over rezerv testleri ve konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı parametreleri göz önüne alınarak yapılan bu yeni sınıflandırma ile düşük prognozlu hastaların dört alt gruba ayrılması önerilmektedir. Bu sınıflama over rezerv testleri gibi kantitatif parametrelere ek olarak, ilerleyen maternal yaş ve buna bağlı artan anöploidi oranı gibi kalitatif parametreleri de göz önüne almaktadır.

POSEIDON grup-1(< 35 yaş) ve grup-2(≥ 35 yaş) hastalarda, yeterli over rezerv testi parametrelerine (anti-mullerian hormon $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayısı ≥ 5) rağmen, beklenmedik bir biçimde ovaryan stimülasyona yeterli cevap alınamamaktadır (18). Bu öngörülemeyen zayıf yanıtın altında yatan patofizyolojinin

hâlen kesin olarak anlaşılmasının yanı sıra öne çıkan teoriler arasında; gonadotropin reseptörlerinde genetik polimorfizm, asenkron foliküler gelişim ve yetersiz gonadotropin başlangıç dozu gibi teoriler bulunmaktadır (19).

POSEIDON grup-1 ve 2 alt gruplarına giren beklenmeyen zayıf yanıtı hasta grubunda ovaryan yanıtı ve IVF sonucunu iyileştirmek için çeşitli tedavi rejimleri ve müdahaleler önerilmiştir. Bunlar, pitüiter supresyon ve konvansiyonel ovaryan stimülasyon için farklı ajanları kullanmayı ve adjuvan tedavileri içermektedir (20). Literatürdeki uzun GnRH-agonist ve GnRH-antagonist protokolleri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen ekstrapolasyonlu verilere göre, iki protokol elde edilen oosit sayısı açısından benzer etkinliklere sahiptir. Ancak literatürde bu hasta grubunda hipofizer baskılama için GnRH-analoglarını progesteron ile karşılaştıran üç kollu bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu uzmanlık tezi çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi infertilite kliniğinde IVF tedavisi gören POSEIDON grup-1 ve grup-2 hastaların GnRH-agonist, GnRH-antagonist ve “*progestin primed*” ovaryan stimülasyon protokollerine göre canlı doğum oranlarının retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ovaryan Yanıtın Öngörülmesi

Ovaryan yanıtı doğru bir şekilde ön görme imkanı, stimülasyona yetersiz yanıtın getireceği artan maliyet ve hasta kaybı gibi yükleri azaltacaktır. Ne yazık ki bilinen bir endokrinopatisi olmayan genç kadınlarda dahi stimülasyona yanıt güvenilir bir şekilde öngörülememektedir (19).

Ovaryan yanıtı öngörmeye etkili olabilecek çok sayıda parametre önerilmiştir. Bunlar arasında yaş, infertilite nedeni, vücut kitle indeksi (VKİ), antral folikül sayısı (AFS), anti-müllerian hormon (AMH) ve bazal FSH&E₂ düzeyi gibi parametreler yer almaktadır. 2021 yılında yapılan 89.000 hastalık bir meta-analizde, bazal FSH, AMH, AFS ve kadın yaşı ovaryan yanıtı öngörme başarıları açısından karşılaştırıldıklarında, AMH ve AFS ovaryan yanıtı tek başına en iyi öngören parametreler olarak belirlenmiştir. Bu parametrelerin tek başına kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, over rezerv testlerinin kadın yaşı ile kombine edilerek kullanılmasının prediktif değeri iyileştirdiği gösterilmiş ancak tek başına AMH modeline kadın yaşının eklenmesinin prediktif değeri istatistiksel anlamlı ölçüde iyileştirilmediği belirtilmiştir. AFS modeline kadın yaşı eklenmesi ise prediktif değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmıştır. Zayıf ovaryan yanıtı tahmin etmede, yaş için 38, AFS için 5, AMH için ise 1,18ng/ml eşik değerleri önerilmiştir (21).

Ancak AMH ve AFS; over rezervi için çok iyi birer statik belirteç olmalarına rağmen, ekzojen gonadotropinlere yanıt veren foliküllerin dinamik doğasını yansıtmada aynı şekilde başarılı olamamıştır (19). Konvansiyonel stimülasyona zayıf yanıtı değerlendirmek için önerilen ilginç bir model, 2011 yılında Genro ve arkadaşları (22) tarafından tanımlanan foliküler çıktı oranıdır (FORT). Bu indeks, gonadotropin stimülasyonuna yanıt olarak elde edilen pre-ovuluar folikül sayısı ile önceden var olan küçük antral folikül havuzu arasındaki oran olarak hesaplanmaktadır. Düşük bir FORT (<%50), stimülasyon başlangıcında mevcut olan antral foliküllerin sayısı ile karşılaştırıldığında stimülasyonu takiben gelişen nispeten düşük sayıda pre-ovuluar folikül sayısı nedeniyle, azalmış cevabı göstermektedir. Diğer bir nokta ise, düşük

FORT indeksleri azalmış over rezerv testleri ile ilişkili değildir, yeterli over rezerv testlerine sahip olan bir hasta da düşük FORT nedeniyle zayıf yanıtı bir hasta olarak klinisyenin karşısına gelebilmektedir.

FORT her ne kadar zayıf ovaryan yanıt konsepti için faydalı bir indeks olsa da doğrudan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı ile ilişkili olmadığından dolayı eleştirilmiştir. Ovaryan yanıtı ve tedavi başarısını belirleyen en önemli objektif belirteç, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı olarak görülmektedir. Bu bağlamda FORT konseptinden esinlenerek folikül oosit indeksi (FOI) öne sürülmüştür. FOI, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısının stimülasyona başlangıç günü mevcut olan antral folikül sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır (19). Yine düşük bir FOI (\leq %50), stimülasyon başlangıcında mevcut olan antral foliküllerin sayısı ile karşılaştırıldığında stimülasyonu takiben toplanan nispeten düşük oosit sayısı nedeniyle, azalmış cevabı göstermektedir. FOI ve FORT ovaryan yanıtı değerlendirmek için tek başına veya kombine edilerek kullanılabilir.

Zayıf yanıtın altında yatan patofizyolojinin hâlen kesin olarak anlaşılmasının yanı sıra öne çıkan teoriler arasında; gonadotropin reseptörlerinde genetik polimorfizm, asenkron foliküler gelişim ve yetersiz gonadotropin başlangıç dozu gibi teoriler bulunmaktadır. Zayıf yanıtı ve normal yanıtı hastalar benzer fenotipik özelliklere sahip olduğundan genotip tabanlı mekanizmalar öne çıkmaktadır. 2013 yılında yapılan bir çalışmada, ortak bir LH beta alt birim varyantının OS sırasında artan FSH tüketimi ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (23). Başka bir çalışmada, ortak bir FSH reseptör (FSHR) polimorfizmi (p.N680SA > G, rs6166) taşıyıcılarında zayıf ovaryan yanıt prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (24).

2.2. Zayıf Ovaryan Yanıt ve Kötü Prognoz Konsepti

Modern YÜT' ün amacı, term tekil canlı bir bebeğin doğumudur. In vitro fertilizasyonda başarı özellikle OS'a verilen yeterli yanıtı bağıdır. Özellikle, zayıf ovaryan yanıtı hastaların klinik yönetimi hem hasta hem de klinisyenler için günlük uygulamada hayal kırıklığı yaratan önemli bir zorluktur (25).

“Zayıf ovaryan yanıt” ilk kez Garcia ve arkadaşları tarafından 1983 yılında tanımlandıktan sonra aradan geçen yaklaşık 40 yıllık süreçte farklı yazarlar tarafından çok sayıda farklı tanım yapılmıştır. Polyzos ve arkadaşları (2) 2011 yılında yaptıkları bir sistematik derlemede, 47 randomize kontrollü çalışmayı tarayarak 41 farklı zayıf ovaryan yanıt tanımına ulaşmıştır. Bazı yazarlar bu tanım için konvansiyonel ovaryan stimülasyon sonrası büyüyen folikül sayısını baz alırken bazı yazarlar hem konvansiyonel ovaryan stimülasyona cevap veren folikül sayısını hem de stimülasyon sonrası ölçülen maksimum serum estradiol seviyesini, bazı yazarlar ise gonadotropin uyarımı sonrası elde edilen oosit sayısını baz almıştır (3,4). Hasta grubunu üniversal bir terminoloji ile adlandırmakta ortaya çıkan güçlük, prognozu iyileştirmeye yönelik klinik yaklaşımların geliştirilmesini de imkansız hale getirmiştir.

2.2.1. Bologna Kriterleri

Hasta grubu tanımlamasındaki belirsizliğin ve heterojenitenin önüne geçmek adına bu hasta grubunu üniversal olarak tanımlayan bir konsensus ihtiyacı doğmuştur. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) bu amaçla zayıf ovaryan yanıtı tanımlayan kriterler için 2011 yılında bir konsensusa varmıştır. Bologna kriterleri olarak bilinen bu üç kriterden en az ikisinin olması zayıf ovaryan yanıt tanımı için yeterli kabul edilmiştir. Bu kriterler; ileri maternal yaş (≥ 40 yaş) ya da zayıf ovaryan yanıt için diğer risk faktörlerinin olması, önceden zayıf ovaryan yanıt öyküsünün olması veya anormal over rezerv testi olması olarak tanımlanmıştır. Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıt tanısı, bu üç kriterden en az ikisini taşımak veya maksimal stimülasyona rağmen en az iki siklusta zayıf yanıt (< 4 oosit toplanması) öyküsünün bulunması ile konulabilmektedir (11). Ancak Bologna kriterleri; zayıf over yanıtı için risk faktörlerinin tanımlanmasındaki netlik eksikliği, yaş için eşik değeri olarak belirlenen 40 yaş değerinin yeterince temellendirilmemesi, oosit kalitesi ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin açıklanmaması nedeniyle eleştirilmiştir. Ayrıca Bologna kriterlerine göre ayrıştırılarak aynı alt gruba düşen hastaların dahi çok yüksek oranda heterojenite göstermesinin, bu hastaların aynı tedaviye çok farklı yanıt vermesine, ovaryan yanıtı öngörmede başarısızlığa ve ortak bir yönetim şemasının belirlenememesine yol açtığı görülmüştür. Bologna kriterlerine göre zayıf yanıtlı hasta grubuna girerek aynı şemsiyenin altında toplanan ancak farklı

prognostik özellikleri olan 13 kombinasyon bulunmuş ve bu kriterlerin prognoza yönelik klinik yaklaşım geliştirmek için rehberlik etmede yetersiz kaldığı görülmüştür (12-15).





YÜT' te canlı doğumu etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biri de stimülasyon sonra elde edilen oosit sayısı olarak görülmektedir. 2011 yılında Sunkara ve arkadaşlarının (26) yaptıkları 400.135 siklusu içeren bir meta-analizde, tüm yaş gruplarında oosit sayısı ve canlı doğum oranı arasında olumlu bir ilişki gösterilmiştir. Sonuçlar, oosit sayısı ve canlı doğum oranı arasında non-lineer bir ilişki ortaya koymuş, canlı doğumu maksimize edecek oosit sayısını yaklaşık 15 oosit olarak belirlemiştir.

Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıt veren hastalarda prognozu iyileştirmek ve toplanan oosit sayısını arttırmak adına çeşitli tedavi protokolleri karşılaştırılmıştır. Uygulanan gonadotropin dozunu arttırmak, hipofizer baskılama adına GnRH-antagonist veya agonist kullanmak, adjuvan ajanları tedaviye eklemek en sık üzerinde durulan konular olmuştur. Ancak hiçbir değişkenin bu hasta grubunun prognozunu iyileştirmede etkisi olmadığı görülmüştür (27-29).

2.2.2. POSEIDON Sınıflaması

Bologna kriterlerinin eksikliklerinin üstesinden gelmek için 2016 yılında başka bir girişimde POSEIDON Grubu tarafından bozulmuş over yanıtının değiştirilmiş bir tanımı önerilmiştir (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) (16, 17). Kadın yaşı, over rezerv testleri ve OS sonrası toplanan oosit sayısı parametreleri göz önüne alınarak yapılan bu yeni sınıflandırma ile düşük prognozlu hastaların dört alt gruba ayrılması önerilmektedir. Bu sınıflama over rezerv testleri gibi kantitatif parametrelere ek olarak, ilerleyen maternal yaş ve buna bağlı artan anöploidi oranı gibi kalitatif parametreleri de göz önüne almaktadır. Ek olarak bu tabakalandırma sistemi ile, POSEIDON alt gruplarına göre kötü prognoza sahip hastalarda toplanan oosit sayısını arttırarak prognozu iyileştirecek klinik stratejiler geliştirmenin daha uygun olduğu öne sürülmektedir. Toplanan oosit sayısının, bireysel olarak hasta özelinde klinik stratejilerle iyileştirilebileceği vurgulanmaktadır.

Tablo 2.1: POSEIDON Sınıflaması (16, 17)

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

Klinik olarak pratik bir bakış açısından, POSEIDON sınıflandırmasına yaş, OS verimi ve over rezerv testlerinin dahil edilmesi, “beklenmeyen” (grup-1 & 2) ve “beklenen” (grup-3 & 4) zayıf yanıtlı hastalar olmak üzere iki ana kategorinin ayırımına izin vermektedir. Genel olarak, POSEIDON grupları, in-vitro fertilizasyon kliniklerine başvuran tüm hastaların neredeyse yarısını temsil etmektedir. 2020 yılında POSEIDON sınıflandırmasının olası avantaj ve dezavantajlarını özetlemek için Drakopoulos ve arkadaşları (25) tarafından yapılan bir *SWOT* analizinde; kalitatif ve kantitatif parametreleri gözetmesi, düşük prognozlu hastalar için daha homojen bir tabakalandırma sistemi sunması ve bu bağlamda hasta alt-gruplarında prognozu iyileştirmeye ve tedavi modalitelerini karşılaştırmaya yönelik çalışmalara olanak sunması POSEIDON sınıflamasının avantajları olarak sunulmuştur. Antral folikül

sayımının oldukça uygulayan kişi bağımlı bir parametre olması, AMH ölçümü için kullanılan manuel testlerdeki varyabilite ve suboptimal yanıt tanımındaki oosit sayısı eşik değerinin yeterince temellendirilmemesi ise POSEIDON sınıflamasının zayıflıkları olarak sunulmuştur.

POSEIDON kriterlerine göre zayıf ovaryan yanıt veren hastalarda prognozu iyileştirmek ve toplanan oosit sayısını arttırmak adına çeşitli tedavi protokolleri karşılaştırılmıştır. Birkaç randomize kontrollü çalışmalarda, beklenmeyen zayıf yanıt veren hastalarda, rekombinant-FSH gibi daha “güçlü” gonadotropin formülasyonlarının tercih edilmesinin, protokole mid-foliküler fazda rekombinant-LH eklenmesinin ve gonadotropin başlangıç dozunun arttırılmasının daha fazla oosit elde etmede faydalı olabileceği öne sürülmüştür (30-32). Yine literatürde uzun GnRH-agonist ve GnRH-antagonist protokolleri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen ekstrapolasyonlu verilere göre, iki protokol elde edilen oosit sayısı açısından benzer etkinliklere sahiptir (33).

2.3. Hipofizer Supresyon Protokolleri

Günümüzde OS'un amacı senkron multifoliküler gelişimi sağlamaktır. OS protokolleri, FSH ve LH konsantrasyonlarını multifoliküler gelişimi sağlayacak düzeyde tutmak için ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasını içermektedir. Bununla birlikte, multifoliküler büyüme, artan E₂ düzeyi ile sonuçlanmakta ve serumda suprafizyolojik düzeyde bulunan E₂ oosit toplama işleminden önce beklenmedik bir prematür LH artışına ve spontan ovulasyona yol açabilmektedir (34, 35). Prematür ovulasyon olarak da tanımlanabilen bu durum; azalmış oosit eldesi, artmış siklus iptali ve azalmış gebelik oranları ile sonuçlanabilmektedir. GnRH-analogları ve progesteron ile hipofiz baskılanması, bu prematür LH aktivitesini önlemek için kullanılmaktadır. Endojen LH aktivitesi baskılandıktan sonra, ovulasyon tetiği klinisyenin kontrolü altına alınarak tipik olarak bolus hCG, GnRH-agonistleri veya her ikisi kullanılarak çekilir (36).

2.3.1. GnRH-Agonist Protokol

GnRH-analogları GnRH reseptörleriyle etkileşen, doğal hormona göre yarı ömrü ve kompetansı uzamış dekapeptid yapıda moleküllerdir. Agonistik analoglar olarak triptorelin, leuprorelin, goserelin, buserelin gibi ajanlar klinik kullanımda yer almaktadır. GnRH-agonistler hipofizin gonadotrop kısmında GnRH reseptör bağlanma bölgesine bağlanarak stabilize bir kompleks oluşturur. Stabilize reseptör-agonist kompleksi hücre içine geçer ve proteolizle yıkılır. Bu reseptör kaybı hipofizer FSH ve LH salınımında düşüğe neden olmaktadır (37). GnRH-agonistler, hipofizer desensitizasyon ve reseptör tükenmesi yoluyla gonadotropin sekresyonunu baskılamadan önce, başlangıçta gonadotropin salgılanmasını uyarmaktadır (alevlenme etkisi). Bu alevlenme etkisinin sonuçlarını minimize etmek adına sıklıkla GnRH-agonistleri ile tedaviye önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanmaktadır. Endojen gonadotropin sekresyonun baskılanması, erken FSH yükselmesini ve buna bağlı dominant folikül gelişmesini engelleyerek OS'u optimize etmektedir. Alevlenme etkisinin bir diğer fizyolojik sonucu ise tedavi başladığında ortaya çıkan fonksiyonel over kistleridir, bu kistler nadiren de olsa tedavinin devamına engel teşkil ederek klinik sonuçları etkileyebilmektedir. Alevlenme etkisi FSH ve LH'daki ani yükselme ile karakterizedir. Genellikle 3-6 gün kadar sürmektedir. Mikro-doza "flare-up" protokollerde mens dönemiyle birlikte GnRH-agonist uygulamasına başlanarak alevlenme etkisinden foliküler büyümeyi sağlamak amacıyla yararlanabilmektedir. Ancak bu yaklaşım önceki siklustan kalan korpus luteumun devamlılığına ve gelişiminin herhangi bir aşamasında olan foliküllerin luteinizasyonuna neden olabilmektedir. Ek olarak ovaryan durumun göstergesi olarak menstruasyonun kullanılması her zaman güvenilir değildir, böyle bir durumda kanama ile başlayan GnRH-agonist matür folikülün ovülasyonuna ve yüksek serum P₄ düzeylerine yol açabilmektedir. Bu bağlamda standart uzun protokol tüm bu dezavantajları ortadan kaldırdığı için en sık kullanılan ve kabul gören agonist protokol olarak görülmektedir (38). Standart uzun protokol için sıklıkla leuprolid asetat, bir önceki siklusun mid-luteal döneminde 1 mg/gün dozuyla başlanarak menstruasyon başlayana kadar yaklaşık 10-14 gün kullanılıp, gonadotropinlerle ovaryan stimülasyonun başlangıcı ile yarı doza (0,5 mg/gün) düşürülerek tetik gününe kadar enjeksiyonlara devam edilir.

2.3.2. GnRH-Antagonist Protokol

GnRH-antagonistleri de tıpkı agonistler gibi doğal GnRH molekülünün aminoasit dizilimini değiştirerek elde edilen dekapeptidlerdir. GnRH molekülünün diziliminin belirlenmesinden hemen sonra altıncı ve onuncu pozisyondaki aminoasitlerin pozisyonu değiştirilerek agonistler elde edilmiştir. Günümüzde kullanılan cetrotorelix, ganirelix gibi üçüncü kuşak antagonistlerin geliştirilmesi ise, histamin salgılanması ve çözünürlük problemleri nedeniyle daha karmaşık ve uzun bir süreçte olmuştur (39). GnRH-antagonistleri, reseptör aracılı etki göstererek, GnRH reseptörlerini hızlı ve yarışmalı şekilde bloke ederek FSH ve LH salınımını azaltmaktadır (40). GnRH-antagonist protokolünün birkaç noktada agonist protokole üstünlüğü mevcuttur. Agonist uygulamasının başlangıcında görülen alevlenme etkisinin antagonist protokolda görülmemesi, OHSS riskinin agonist protokole kıyasla daha düşük olması, uzun süreli tekrarlayan günlük enjeksiyon gerekliliğinin olmaması bu üstünlükler arasında sayılabilmektedir (41). GnRH-antagonistleri sabit veya esnek protokol kullanılarak uygulanabilmektedir. Sabit protokol, genellikle stimülasyonun 6. gününden başlanarak tetik günü de dâhil olmak üzere ovulasyonun tetiklenmesine dek günlük 0,25 mg cetrotorelix veya ganirelix enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Esnek protokolda ise antagonist belirlenmiş sabit bir tarihte değil önde gelen foliküllerin boyutu takip edilerek genelde folikül boyutu 14 mm'ye ulaştığında ya da serum E₂ düzeyi 200 ng/mL'yi aştığında prematür ovülasyonu ve siklus iptalini önlemek adına günlük 0,25 mg cetrotorelix veya ganirelix enjeksiyonu şeklinde başlanarak tetik gününe dek uygulanmaktadır (42, 43).

2.3.3. “*Progestin Primed*” Protokol

GnRH üreme ekseninin ana düzenleyicisidir (41). Gonadotropinlerin sıralı ve normal şekilde salgılanması için GnRH belirli bir amplitüd ve frekansta pulsatil olarak salgılanmalıdır (44). Dolaşımdaki gonadotropin konsantrasyonlarını belirleyen ana mekanizma ovaryan steroidlerin dolaşımdaki konsantrasyonunun ön hipofizdeki gonadotrop hücreler üzerindeki geri bildirim etkisidir (45). Büyüyen foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salınan E₂, erken foliküler evrede gonadotropinlerin salınımı üzerine negatif geri bildirim etkisi gösterirken, uzun süreli yüksek

konsantrasyonda E₂ ilgi çekici bir biçimde geri bildirim etkisini negatiften pozitif çevirerek LH *peak*'ini indükleyecek kaskadı başlatır (46). Siklus ortalarına doğru geri bildirim mekanizmalarında progesteronun rolü öne çıkmaya başlamaktadır. Estrojen ve progesteron reseptörleri çoğu dokuda beraber eksprese edilmektedir (44). Progesteronun LH *peak*'ini düzenlemek için E₂ ile etkileşime girdiği kesin nöronal mekanizmalar halen net olarak anlaşılamasa da progesteronun konsantrasyon ve zaman bağımlı olarak E₂ ile bazen sinerjistik bazen antagonistik etki gösterdiği bilinmektedir (47). Normal menstruel siklusta foliküler fazın sonunda, granüloza hücreleri tarafından üretilen progesteron düzeyinin artmasıyla hipotalamusa folikülün yırtılmaya hazır olduğuna dair bir sinyal verildiği, hafif yüksek progesteron seviyelerinin de gonadotropin salgısını uyardığı düşünülmektedir. Öte yandan yüksek konsantrasyondaki progesteron seviyelerinin LH üzerindeki negatif feed-back etkisi uzun süredir bilinmektedir (48,49). Yüksek doz progesteronun gonadotropin sekresyonu üzerindeki inhibisyonu kontraseptif amaçlarla da sıklıkla kullanılmaktadır. Progesteronun preovulatar gonadotropin sekresyonu üzerindeki etkisinin uyarıcı veya inhibe edici olmasını belirlemede kritik faktör, uygulama zamanlaması ve o anki E₂ konsantrasyonudur. Progesteronun bloke edici etkisi, E₂ kaynaklı sinyalin iletilmesinden hemen sonra, muhtemelen E₂ bağlayan internöronal sistemler yoluyla uyarıcı sinyalin iletiminin inhibisyonu yoluyla ortaya çıkmaktadır. Ayrıca artan progesteron, GnRH'nın pulsatil salınımını değiştirerek de LH sekresyonunu modifiye etmektedir (45). Endojen LH sekresyonunu kontrol eden mekanizmalar arasında sadece estradiol, progesteron, gonadotropinler ve GnRH değil foliküler orijinli inhibin ve aktivinler gibi parakrin moleküler sinyaller de göz önüne alınmalıdır (41). Artan bilgi birikimine rağmen endojen LH artışının regülasyonunda progesteronun kesin rolü hakkında çok fazla bilinmeyen bulunmaktadır, ancak yüksek konsantrasyondaki progesteronun LH üzerindeki inhibitör etkisi net olarak bilinmektedir. PPOS protokoller de antagonist protokoller gibi sabit veya esnek olarak uygulanabilmektedir. Sabit protokolde gonadotropin stimülasyonu ile aynı gün başlanan oral progesteron preparatları (medroksiprogesteron asetat, didrogesteron vb) tetik gününe kadar uygulanarak endojen LH aktivitesi inhibe edilmektedir. Esnek protokolde ise önde gelen foliküllerin boyutu takip edilerek genelde folikül boyutu 14 mm'ye ulaştığında ya da serum E₂ düzeyi 200 ng/mL'yi aştığında prematür

ovülasyonu ve siklus iptalini önlemek adına günlük oral progesteron uygulaması başlanarak, tetik gününe dek devam edilir (50). GnRH-analoglarıyla karşılaştırıldığında; enjeksiyon gerektirmemesi, hipoöstrojenik semptomlara yol açmaması yönleriyle avantajlı sayılsa da erken dönem progesteron maruziyetinin endometrial reseptiviteyi bozarak endometrium ve embriyo arasında asenkronizasyon oluşturması nedeniyle kriyoprezervasyon PPOS protokollerde bir zorunluluk haline gelmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından alınan GO21/1361 kayıt numaralı izne istinaden; arşiv taraması yapılarak 1 Ocak 2014 – 1 Eylül 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi hastanesi infertilite kliniğinde tedavi gören dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 1327 hasta çalışmaya dahil edildi. POSEIDON grup-1 ve 2 alt gruplarına giren hastalarda GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve “*progestin primed*” pitüiter supresyon protokollerinin reproduktif sonuçlara etkisinin araştırılması planlandı. POSEIDON grup hastalarla karşılaştırabilmek adına kontrol grubu olarak, OS sonrası 10- 15 arası oosit elde edilen "normal yanıtı hastalar" seçildi. Çalışma popülasyonunda %4,1 (55 /1327) AFS-AMH diskordansı saptandı. Diskordans saptanması durumunda hasta öncelikle AMH düzeyi dikkate alınarak kategorize edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- POSEIDON 1-2 alt gruplarına giren yani anti-mullerian hormon düzeyi $\geq 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayımı ≥ 5 olan ve kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı 10'dan az olan hastalar
- GnRH-agonist, GnRH-antagonist veya “*progestin primed*” protokollerle indüklenmiş sikluslar
- OS sonrası 10- 15 arası oosit elde edilen "normal yanıtı hastalar"

Dışlanma kriterleri:

- POSEIDON 3-4 alt gruplarına giren yani anti-mullerian hormon düzeyi $< 1,2$ ng/ml veya antral folikül sayımı < 5 olan hastalar
- Kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası 15 ve üzeri oosit toplanan "aşırı yanıtı" hastalar
- Oosit toplamada güçlük yaşanan (her iki overe ulaşılamayan) sikluslar
- Tedavi endikasyonu azospermi olan sikluslar

- Fertilité prezervasyon siklusları
- VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar
- Mikro-do z "*flare-up*" agonist protokol uygulanmış hastalar
- WHO Grup 1 (Hipogonadotropik hipogonadal anovulatu ar) hastalar
- PGT-M ve PGT-SR siklusları
- Siklus iptali nedeniyle yanıt tipi saptanamayan hastalar (covid-19 pandemisi ve hasta uyumsuzluğu gibi sebeplerle)
- "*Freeze-all*" siklusu ile donmuş embriyosu olmasına rağmen transfer denemesi olmayan hastalar
- İkinci veya üçüncü uyarım siklusları

3.2. Ovaryan Stimülasyon Protokolü, Ovulasyonun Tetikleme si , Embriyo Transferi ve Luteal Destek

Çalışmaya dahil edilen olgular, OS sonrası verdikleri ovaryan yanıt profili ve POSEIDON sınıflaması doğrultusunda 3 gruba ayrıldı. Grup 1, POSEIDON grup-1 hastalar; Grup 2, POSEIDON grup-2 hastalar; Grup 3 "normal yanıtlı" hastalar olarak belirlendi. Kullanılan hipofizer supresyon protokolüne göre GnRH-antagonist, uzun GnRH-agonist ve "*progestin primed*" protokoller her hasta grubu için ayrı ayrı incelendi.

Konvansiyel protokollerde, rekombinant-FSH (Gonal-F, Merck Serono, Germany) ve/veya human menopausal gonadotropin(hMG) (Menogon, Ferring, Germany) tek başına veya kombine edilerek; hastanın yaşı, VKİ ve over rezervine göre doz ayarı yapılarak 150-450 IU olarak başlandı. Hipofizer supresyon amacıyla antagonist protokollerde; GnRH-antagonist, stimülasyonun 6. gününde veya önde gelen folikülün boyutu 14 mm'e ulaştığında başlanarak tetik gününe dek günlük enjeksiyonlar şeklinde (Cetrotide 0,25 mg/gün, Serono, Germany) uygulandı. Agonist protokollerde; uzun GnRH-agonist protokol için sıklıkla leuprolid asetat (Lucrin 1 mg/gün, Abbott, France), bir önceki siklusun mid-luteal döneminde 1 mg/gün dozuyla başlanarak menstruasyon başlayana kadar yaklaşık 10-14 gün kullanılıp, gonadotropinlerle ovaryan stimülasyonun başlangıcı ile yarı doza (0,5 mg/gün) düşürülerek tetik gününe dek günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. "*Progestin*

primed” protokollerde oral progesteron preparatları (Duphaston 20 mg/gün, Abbot, France) uyarım günü başlanarak tetik gününe dek kullanıldı. 2018’den sonra merkezimizde GnRH-agonist protokol uygulanmadı.

Olgular stimülasyonun 5. gününden itibaren 2-4 günde bir transvajinal ultrasonografi ve serum E₂ düzeyi ile monitorize edilmeye başlandı, folikül çapları ve endometrium kalınlığı kaydedildi. Gonadotropin dozları ovaryan cevaba göre modifiye edildi. Tetikleme; 17 mm ve üzerinde 3 veya daha fazla folikül ölçümü yapıldığında; 250 µg recombinant human chorionic gonadotropin (Ovitrelle, Merck-Serono, Germany) ve/veya 0,2mg/ml triptorelin (Decapeptyl, Ferring, Germany) ile tek başına veya kombine edilerek (dual tetikleme) yapıldı. Enjeksiyondan 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi (OPU) uygulandı. Folikül ponksiyonundan hemen sonra oositler alındı ve in vitro olarak değerlendirildi. OPU sonrası >15 oosit toplanan hastalar “aşırı yanıtı”, 10 ila 15 arası oosit toplanan hastalar “normal yanıtı”, <10 oosit toplanan hastalar “azalmış yanıtı” olarak tanımlandı. Fertilizasyon için metafaz II oositler seçilip klinik politikamız gereği tüm olgulara ICSI işlemi uygulandı.

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

Luteal faz desteği oosit toplama gününden başlayarak vajinal progesteron uygulaması (Progestan, Koçak, Türkiye veya Crinone gel %8, Merck, Germany) ile sağlandı ve transferden 12 gün sonra serum β-hCG ölçümüne kadar, gebelik durumunda ise 10. haftaya kadar devam etti.

3.3. Reprodüktif Sonuçlar ve Tanımlar

Primer sonuç canlı doğum oranı olarak belirlendi. Canlı doğum, 24. gestasyonel haftadan sonra doğan ve bir aydan uzun yaşayan en az bir bebek doğumu olarak tanımlandı. Sekonder sonuçlar; klinik gebelik oranı, abortus oranı ve siklus iptal

oranı ve FOI olarak belirlendi. Klinik gebelik, transvajinal ultrasonografide gestasyonel kese görülmesi olarak tanımlanırken klinik gebelik kaybı (abortus), 20. gestasyonel haftadan önce intrauterin gebeliğin spontan kaybı olarak tanımlandı. Siklus iptali; kontrollü ovaryan stimülasyon uygulanmış ancak embriyo transferine gidememiş siklus olarak tanımlandı. FOI, stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısı x100/ stimülasyona başlangıç günü mevcut olan antral folikül sayısı olarak hesaplandı.

3.4. İstatiksel Analiz

Hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS versiyon 22.0 0 (IBM Corp., USA) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılım özellikleri, histogramlar, kutu grafikleri ve Q-Q grafikleri kullanılarak görsel olarak değerlendirildi ve Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler, ortanca ve %25 –%75 çeyrekler aralığı olarak ifade edildi. Ortanca karşılaştırmaları Kruskal- Wallis testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Canlı doğum oranlarını etkileyen değişkenleri saptamak için lojistik regresyon analizi yapıldı. *P* değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu uzmanlık tezi çalışması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21 Aralık 2021 tarihinde GO 21/1361 numarası ile onay alındı. (Karar No: 2021/21-34) (Ek 1).

4. BULGULAR

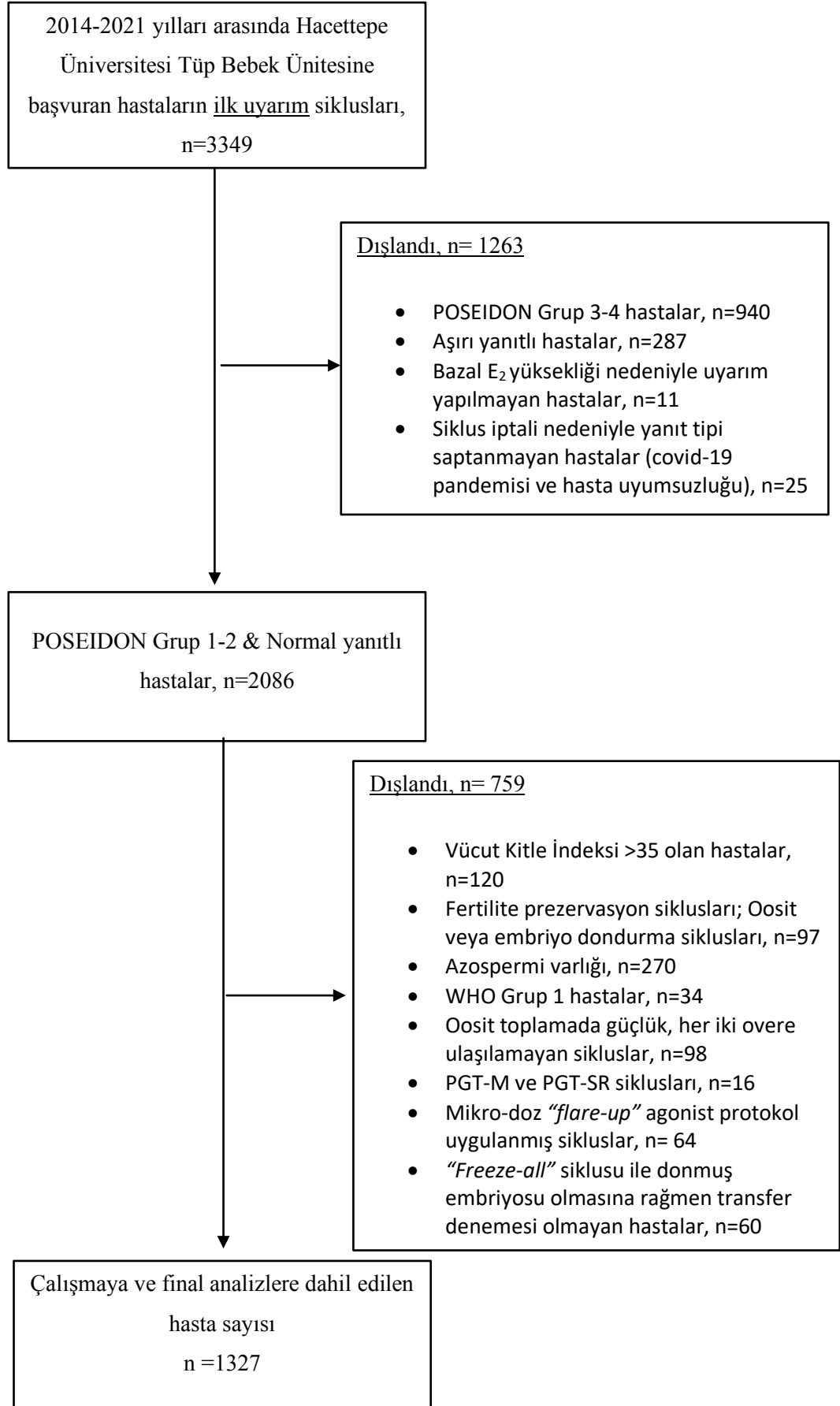
Çalışma için belirlenen tarihler arasında başvuran hastaların kayıtlarının arşiv taraması yapılarak 3349 hastanın ilk uyarım siklusları değerlendirildi. Dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 1327 hasta final analize dahil edildi (Şekil 4.1). Analize dahil edilmeyen hastaların dışlanma nedenleri; POSEIDON grup 3-4 alt gruplarına girmeleri (n=940), kontrollü ovaryan simülasyona aşırı yanıt veren yani OPU sonrası >15 oosit toplanan hastalar (n=287), bazal E₂ yüksekliği nedeniyle uyarım yapılmayan hastalar (n=11), covid-19 pandemisi ve hasta uyumsuzluğu sebebiyle siklus iptali yaşayan ve yanıt tipi değerlendirilemeyen hastalar (n=25), VKİ≥ 35 olan hastalar (n=120), fertilite prezervasyon siklusları (n=97), partnerinde azospermi mevcut olan hastalar (n=270), WHO grup-1 hastalar (n=34), OPU’ da güçlük yaşanan sikluslar (n=98), PGT-M ve PGT-SR siklusları (n=16), mikro-doz “flare-up” agonist protokol uygulanmış sikluslar (n=64) ve “freeze-all” siklusu ile donmuş embriyosu bulunmasına rağmen transfer girişimi olmayan hastalar (n=60) olarak sıralandı.

Final analizlere dahil edilen hastaların 643 tanesi POSEIDON grup- 1, 344 tanesi POSEIDON grup- 2, 340 tanesi ise normal yanıtlı hasta grubundaydı. (Şekil 4.2)

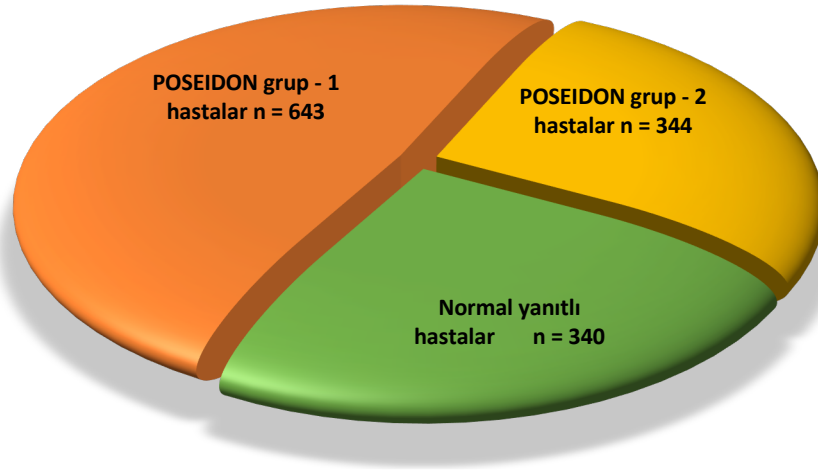
Pitüiter supresyon ajanı olarak; POSEIDON grup- 1 hastaların 490’unda GnRH-antagonist, 116’sında GnRH-agonist, 37’sinde progesteron yer alıyordu.

POSEIDON grup- 2 hastalarda kullanılan ajanlara bakıldığında, 220 tanesinde GnRH-antagonist, 105 tanesinde GnRH-agonist, 19 tanesinde ise progesteron kullanıldığı görüldü.

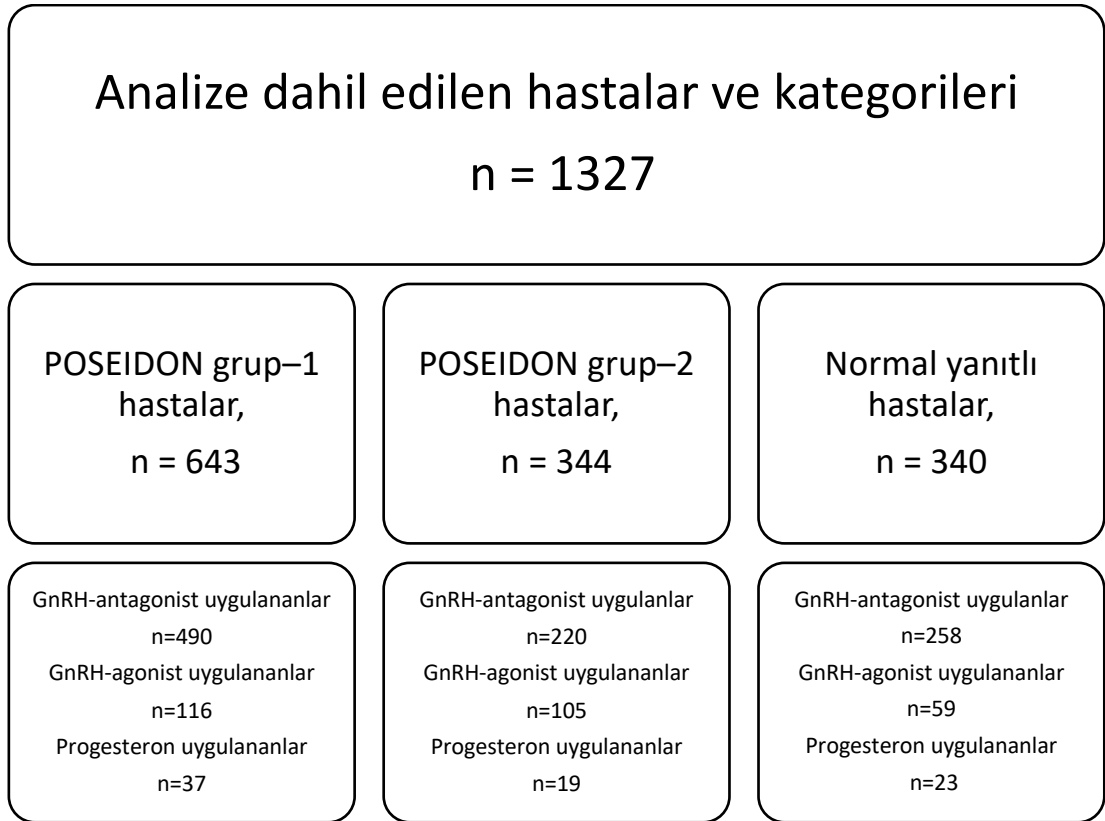
Normal yanıtlı hastalarda ise, 258 hastada GnRH-antagonist, 59 hastada GnRH-agonist, 23 hastada progesteron kullanıldığı görüldü. (Şekil 4.3)



Şekil 4.1: Hasta katılımını gösteren diyagram



Şekil 4.2: Final analizleri dâhil edilen hastaların dağılımı



Şekil 4.3: Hasta alt gruplarına göre hipofizer supresyon protokollerinin dağılımı

Çalışma grubunun (n=1327) demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de, tedavi karakteristikleri Tablo 4.2’de, POSEIDON grup-1 ve grup-2 hastalarda öngörülemeyen zayıf ovaryan yanıt üzerine etkin bağımsız değişkenlerin belirlenmesi Tablo 4.3’de yer almaktadır.

POSEIDON grup-2 hastalar, POSEIDON grup-1 ve normal yanıtli hastalarla karşılaştırıldığında; kadın yaşı anlamlı olarak daha ileri (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, 30 vs 37,5 vs 30; $p<0,001$), AFS (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, 14 vs 10 vs 18; $p<0,001$) ve AMH (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, 2,6 vs 1,9 vs 3,8 ng/ml; $p<0,001$) anlamlı olarak daha düşük bulundu. VKİ (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, 24,5 vs 24,6 vs 23,8; $p=0,02$) normal yanıtli hastalarda, POSEIDON grup-1 ve 2 hastalara göre anlamlı olarak düşüktü. (Tablo 4.1)

POSEIDON grup-1 ve 2 hastalarda kullanılan toplam gonadotropin dozu normal yanıtli hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, 2250 vs 2700 vs 1988 IU; $p<0,001$). Normal yanıtli hastalarda, POSEIDON grup-1 ve 2 hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda blastokist transferi yapılmıştı (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, %58,1 vs %33,1 vs %79,1; $p<0,001$). Yine donma-çözme transfer oranı normal yanıtli hastalarda POSEIDON grup hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksekti (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, %14,1 vs %10,7 vs %28,8; $p<0,001$). Beklenildiği gibi, siklus iptal oranları POSEIDON grup hastalarda normal yanıtli hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, %13,8 vs %20,9 vs %7,1; $p<0,001$), transfer başı canlı doğum oranları ise anlamlı olarak daha düşük (POSEIDON grup-1,2 ve normal yanıtli hastalar için sırasıyla, %31,8 vs %22,3 vs %36,2; $p=0,001$) bulundu. (Tablo 4.2)

POSEIDON grup-1 ve 2 hastalarda öngörülemeyen zayıf ovaryan yanıt üzerine etkili bağımsız faktörleri belirlemek için; kadın yaşı, VKİ, AFS, infertilite nedeni, hipofizer supresyon protokolü, gonadotropin tipi ve total gonadotropin dozu parametreleri ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Kadın yaşı (OO= 1,05, %95 GA

1,02– 1,08; p=0,001), AFS (OO= 1,03, %95 GA 1,02– 1,05; p<0,001) ve VKİ (OO= 1,06, %95 GA 1,03– 1,10; p<0,001) öngörülemez zayıf yanıt üzerine etkili bağımsız prediktörler olarak bulundu. Hipofizer supresyon protokolünün (OO= 1, %95 GA 0,5– 1,88; p=0,57) ve gonadotropin tipinin (OO= 0,65, %95 GA 0,4– 1,04; p=0,07) ise öngörülemez zayıf yanıt üzerine bağımsız bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.1: Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

| Karakteristikler | POSEIDON grup-1 hastalar (n= 643) | POSEIDON grup-2 hastalar (n= 344) | Normal yanıtli hastalar (n= 340) | P - değeri |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------|
| Kadın yaşı, yıl | 30 (27 – 32) ^{b, c} | 37,5 (36 – 39) ^{a, c} | 30 (27 – 33) ^{a, b} | <0,001 |
| VKİ, kg/m² | 24,5 (22 – 28,1) ^c | 24,6 (22,1 – 27,9) ^c | 23,8 (21,6 – 26,6) ^{a, b} | 0,023 |
| İnfertilite süresi, ay | 48 (29 – 75) | 51 (26 – 97) | 45 (18 – 73) | 0,078 |
| İnfertilite nedeni, (%) | | | | <0,001 |
| Açıklanamayan | 49,5 ^b | 64,8 ^{a, c} | 52,9 ^b | |
| Tubal | 11,2 ^b | 10,2 ^{a, c} | 10,6 ^b | |
| Endometriozis | 0,2 ^b | 0,6 ^{a, c} | 0,6 ^b | |
| Anovulasyon | 11 ^b | 4,3 ^{a, c} | 14,1 ^b | |
| Erkek faktörü | 28,1 ^b | 20,1 ^{a, c} | 21,8 ^b | |
| Over rezervi | | | | <0,001 |
| AMH, ng/ml | 2,62 (1,9 – 4,6) ^{b, c} | 1,98 (1,4 – 3) ^{a, c} | 3,87 (2,6 – 6) ^{a, b} | |
| AFS, n | 14 (20 – 22) ^{b, c} | 10 (7 – 14) ^{a, c} | 18 (13 – 26) ^{a, b} | |
| Daha önce canlı doğum, % | 3,7 ^b | 11 ^{a, c} | 4,7 ^b | <0,001 |
| Önceki siklus sayısı, n | 0 (0 – 0) ^b | 0 (0 – 0) ^{a, c} | 0 (0 – 0) ^b | <0,001 |

^a POSEIDON grup-1 hastalar ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^b POSEIDON grup-2 hastalar ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^c Normal yanıtli hastalar ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

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

Tablo 4.2: Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri

| Karakteristikler | POSEIDON grup-1 hastalar (n= 643) | POSEIDON grup-2 hastalar (n= 344) | Normal yanıtlı hastalar (n= 340) | <i>P</i> - <i>değeri</i> |
|--|--|--|---|-----------------------------|
| Ovaryan stimülasyon süresi, gün | 10 (9 –12) | 10 (9 – 12) | 10 (9 – 11) | 0,840 |
| Hipofiz supresyon tipi, % | | | | <0,001 |
| GnRH-agonist | 15,3 ^{b,c} | 25,3 ^a | 16,9 ^a | |
| GnRH-antagonist | 78,8 ^{b,c} | 68,9 ^a | 76,3 ^a | |
| Progesteron | 5,9 ^{b,c} | 5,8 ^a | 6,8 ^a | |
| Total gonadotropin dozu, IU | 2250 (1650 – 2887) ^{b,c} | 2700 (2100 – 3375) ^{a,c} | 1988 (1575 – 2700) ^{a,b} | <0,001 |
| Gonadotropin tipi, % | | | | <0,001 |
| hMG | 31,5 ^{b,c} | 44,2 ^{a,c} | 19,7 ^{a,b} | |
| Rec-FSH | 58,8 ^{b,c} | 35,4 ^{a,c} | 70,3 ^{a,b} | |
| Rec-FSH+hMG | 9,7 ^{b,c} | 20,4 ^{a,c} | 10 ^{a,b} | |
| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | | | <0,001 |
| hCG | 499 / 643 (77,6) ^{b,c} | 301 / 344 (87,5) ^{a,c} | 205 / 340 (60,3) ^{a,b} | |
| GnRH-agonist | 127 / 643 (19,8) ^{b,c} | 34 / 344 (9,9) ^{a,c} | 127 / 340 (37,4) ^{a,b} | |
| Double trigger | 17 / 643 (2,6) ^{b,c} | 9 / 344 (2,6) ^{a,c} | 8 / 340 (2,4) ^{a,b} | |
| Tetik günü serum P ₄ düzeyi, ng/mL | 0,6 (0,4 – 0,9) | 0,5 (0,3 – 0,8) | 0,8 (0,5 – 1,1) | 0,130 |
| Tetik günü serum E ₂ düzeyi, pg/mL | 1597 (784 – 2525) ^c | 1341 (771 – 2475) ^c | 2674 (1727 – 3909) ^{a,b} | <0,001 |
| Toplanan oosit sayısı, n | 6 (4 – 8) ^{b,c} | 5 (3 – 7) ^{a,c} | 11 (10 – 13) ^{a,b} | <0,001 |
| Toplanan metafaz-2 oosit sayısı, n | 5 (3– 6) ^{b,c} | 4 (2 – 6) ^{a,c} | 10 (8 – 11) ^{a,b} | <0,001 |
| FOI | 37 (22–60) ^{b,c} | 45 (30–100) ^{a,c} | 62 (43 –90) ^{a,b} | <0,001 |
| Transfer edilen embriyo evresi, % | | | | <0,001 |
| Klivaj embriyosu | 41,9 ^{b,c} | 69,9 ^{a,c} | 20,9 ^{a,b} | |
| Blastokist | 58,1 ^{b,c} | 33,1 ^{a,c} | 79,1 ^{a,b} | |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 1 (1 – 1) ^{b,c} | 2 (1 – 2) ^{a,c} | 1 (1 – 1) ^{a,b} | <0,001 |

Tablo 4.2 (Devamı): Çalışma Grubunun Tedavi Karakteristikleri

| | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Transfer tipi, % | | | | <0,001 |
| Taze | 85,9 ^c | 89,3 ^c | 71,2 ^{a, b} | |
| Donma- çözme | 14,1 ^c | 10,7 ^c | 28,8 ^{a, b} | |
| PGT-A yapılan siklus oranı, n/n (%) | 5 / 643 (0,8) | 3 / 344 (0,9) | 8 / 340 (2,4) | 0,080 |
| Blastokist morfolojisi*, % | | | | 0,007 |
| Çok iyi | 38,9 ^c | 37,8 ^c | 49,4 ^{a, b} | |
| İyi | 9,3 ^c | 8,9 ^c | 13,1 ^{a, b} | |
| Orta | 25,3 ^c | 18,9 ^c | 19,1 ^{a, b} | |
| Kötü | 26,5 ^c | 34,4 ^c | 18,3 ^{a, b} | |
| Siklus iptal oranı, n/n (%) | 89 / 643 (13,8) ^{b, c} | 72 / 344 (20,9) ^{a, c} | 24 / 340 (7,1) ^{a, b} | <0,001 |
| Transfer başına klinik gebelik oranı, n/n (%) | 219 / 554 (39,5) ^b | 77 / 272 (28,3) ^{a, c} | 136 / 316(43,2) ^b | 0,001 |
| Abortus oranı, n/n (%) | 43 / 219 (19,7) | 16 / 77 (20,8) | 22 / 136 (16,1) | 0,600 |
| Transfer başına canlı doğum oranı, n/n (%) | 176 / 554 (31,8) ^b | 61 / 272 (22,3) ^{a, c} | 114 / 316 (36,2) ^b | 0,001 |

^a POSEIDON grup-1 hastalar ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^b POSEIDON grup-2 hastalar ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^c Normal yanıtı hastalar ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

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

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

Tablo 4.3: POSEIDON Grup-1 ve Grup-2 Hastalarda Öngörülemeyen Zayıf Ovaryan Yanıt Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi

| Değişken | Düzeltilmiş Olasılık Oranı, %95 GA | P- değeri |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Kadın yaşı, yıl | 1,048(1,019 – 1,078) | 0,001 |
| AFS, n | 1,037(1,022– 1,052) | <0,001 |
| VKİ, kg/m² | 1,063 (1,028– 1,100) | <0,001 |
| İnfertilite nedeni | | 0,550 |
| Tubal | 0,910 (0,558– 1,410) | 0,673 |
| Endometriozis | 2,249 (0,351– 14,415) | 0,392 |
| Anovulasyon | 0,954 (0,614–1,484) | 0,836 |
| Erkek faktörü | 0,780 (0,561– 1,086) | 0,141 |
| Açıklanamayan | 1(Referans) | |
| Hipofiz supresyon tipi | | 0,570 |
| GnRH-agonist | 1,005(0,535–1,886) | 0,988 |
| GnRH- antagonist | 0,847(0,482– 1,489) | 0,564 |
| PPOS | 1 (Referans) | |
| Gonadotropin tipi | | 0,001 |
| hMG | 0,651 (0,405– 1,047) | 0,077 |
| Rec-FSH | 1,212 (0,778– 1,887) | 0,396 |
| Rec-FSH +hMG | 1 (Referans) | |
| Total gonadotropin dozu, IU | 1,0 (1,0– 1,0) | 0,07 |

POSEIDON grup-1 hastaların (n=643) demografik özellikleri ve tedavi karakteristikleri Tablo 4.4’de, POSEIDON grup-1 hastalarda canlı doğum üzerine etkin bağımsız değişkenlerin analizi ise Tablo 4.5’de verilmiştir.

GnRH-antagonist protokol uygulanan hastalar GnRH-agonist protokol uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında; kadın yaşı anlamlı olarak (~1 yaş) daha gençti (p=0,018). VKİ PPOS kolundaki hastalarda, GnRH-analog kullanılarak hipofizer supresyon yapılan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 24,6 vs 23,9 vs 26,7; p=0,018). AFS (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 15 vs 11vs 22; p<0,001) ve AMH (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 3,03 vs 1,98 vs 4,12 ng/ml; p<0,001) GnRH- agonist

protokol kullanılan hastalarda GnRH-antagonist ve PPOS kollarına kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 4.4)

Ovaryan stimülasyon süresi için üç protokol arasında anlamlı fark saptanmasa da total gonadotropin dozu GnRH-agonist kolunda GnRH-antagonist koluna kıyasla (~500 IU) anlamlı olarak daha yüksekti. Toplanan oosit sayısı açısından GnRH-antagonist, agonist ve PPOS protokolleri arasında anlamlı fark saptanmadı (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 6 vs 5 vs 4; $p=0,18$). Bununla birlikte FOI GnRH-agonist protokollerde, GnRH-antagonist ve PPOS protokollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 36 vs 44,4 vs 28,1; $p<0,001$). Siklus iptal ve abortus oranları için üç hipofizer supresyon protokolü arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Transfer başına klinik gebelik oranı, GnRH-agonist protokolde diğer protokollere oranla düşük bulunsa da transfer başı canlı doğum oranları üç protokol için de benzer bulundu. (Tablo 4.4)

POSEIDON grup-1 hastalarda canlı doğum oranı üzerine etkili bağımsız faktörleri belirlemek için regresyon analizi yapıldı. Kadın yaşı, VKİ, AFS, infertilite süresi, infertilite nedeni, daha önce canlı doğum öyküsü, önceki siklus sayısı, işlem yılı, transfer tipi, hipofizer supresyon protokolü, gonadotropin tipi, total gonadotropin dozu, tetikleme yöntemi, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo evresi, transfer edilen embriyo sayısı, PGT-A yapılma oranı parametreleri lojistik regresyona katıldığında sadece embriyo transfer günü ($OO=1,626$, %95 GA 1,041–2,534; $p=0,03$) canlı doğum oranı üzerine anlamlı bir prediktör olarak bulundu. Blastokist transferi yapılma oranı arttıkça canlı doğum oranının arttığı gözlemlendi. Hipofiz supresyon protokolü, canlı doğum oranını etkileyen bağımsız bir prediktör değildi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.4: POSEIDON Grup-1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| Hipofiz supresyon ajanı | GnRH-antagonist (n= 490) | GnRH-agonist (n= 116) | Progesteron (n= 37) | P-değeri |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------|
| Kadın yaşı, yıl | 29 (27 – 32) ^b | 30 (28 – 32,7) ^a | 30 (25 – 32) | 0,018 |
| VKİ, kg/m² | 24,6 (22 – 28,2) ^c | 23,9 (21,5 – 27,1) ^c | 26,7 (23 – 30,7) ^{a, b} | 0,017 |
| Over rezervi | | | | <0,001 |
| AMH, ng/ ml | 3,03 (2 – 4,86) ^b | 1,98 (1,46 – 2,6) ^{a, c} | 4,12 (3,24 – 5,5) ^b | |
| AFS, n | 15 (10 – 23) ^b | 11 (7 – 17) ^{a, c} | 22 (14 – 28) ^b | |
| İnfertilite süresi, ay | 48 (28 – 74) | 51,5 (33 – 85,5) | 39 (32 – 79) | 0,250 |
| İnfertilite nedeni, (%) | | | | <0,001 |
| Açıklanamayan | 48,2 ^{b, c} | 59,5 ^{a, c} | 35,1 ^{a, b} | |
| Tubal | 12,4 ^{b, c} | 7,8 ^{a, c} | 5,4 ^{a, b} | |
| Endometriozis | 0,2 ^{b, c} | 0 ^{a, c} | 0 ^{a, b} | |
| Anovulasyon | 10,8 ^{b, c} | 2,6 ^{a, c} | 40,5 ^{a, b} | |
| Erkek faktörü | 28,4 ^{b, c} | 30,2 ^{a, c} | 18,9 ^{a, b} | |
| Daha önce canlı doğum, % | 2,7 ^{b, c} | 6,9 ^a | 8,1 ^a | 0,030 |
| Önceki siklus sayısı, n | 0 (0 – 1) | 0 (0 – 1) | 1 (0 – 1) | 0,160 |
| Ovaryan stimülasyon süresi, gün | 10 (9 – 12) | 10 (9 – 12) | 10 (9 – 11,5) | 0,160 |
| Total gonadotropin dozu, IU | 2100 (1575 – 2700) ^b | 2625 (2006 – 3300) ^a | 2400 (1894 – 3262) | <0,001 |
| Gonadotropin tipi, n/n (%) | | | | <0,001 |
| hMG | 130 / 490 (26,6) ^{b, c} | 51 / 116 (44) ^a | 21 / 37 (56,8) ^a | |
| Rec-FSH | 318 / 490 (64,8) ^{b, c} | 48 / 116 (41,4) ^a | 13 / 37 (35,1) ^a | |
| Rec-FSH+hMG | 42 / 490 (8,6) ^{b, c} | 17 / 116 (14,7) ^a | 3 / 37 (9,7) ^a | |

Tablo 4.4 (Devamı): POSEIDON Grup-1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | | | <0,001 |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------|
| hCG | 371 / 490 (75,7) ^{b,c} | 116 / 116 (100) ^{a,c} | 12 / 37 (32,4) ^{a,b} | |
| GnRH-agonist | 105 / 490 (21,4) ^{b,c} | 0 / 116 (0) ^{a,c} | 22 / 37 (59,5) ^{a,b} | |
| Double trigger | 14 / 490 (2,9) ^{b,c} | 0 / 116 (0) ^{a,c} | 3 / 37 (8,1) ^{a,b} | |
| Tetik günü serum P₄ düzeyi, ng/mL | 0,6 (0,4 – 0,9) | 0,65 (0,3 – 1,1) | 0,6 (0,3 – 0,9) | 0,640 |
| Tetik günü serum E₂ düzeyi, pg/mL | 1473 (718 – 2325) ^{b,c} | 1900 (1065 – 2732) ^a | 2915 (862 – 4079) ^a | <0,001 |
| Toplanan oosit sayısı, n | 6 (4 – 8) | 6 (4 – 7,25) | 5 (3,5 – 7,5) | 0,350 |
| Toplanan metafaz-2 oosit sayısı, n | 5 (3 – 6) | 5 (2 – 6) | 4 (3 – 6) | 0,180 |
| FOI, % | 36 (22,2 – 57,1) ^b | 44,4 (28,6 – 75) ^{a,c} | 28,1 (15,1 – 41,3) ^b | <0,001 |
| Transfer edilen embriyo evresi, % | | | | 0,017 |
| Klivaj | 42,1 ^{b,c} | 48 ^{a,c} | 17,9 ^{a,b} | |
| Blastokist | 57,9 ^{b,c} | 52 ^{a,c} | 82,1 ^{a,b} | |
| Transfer edilen embriyo sayısı, n | 1 (1 – 1) | 1 (1 – 1) | 1 (1 – 1) | 0,100 |
| Transfer tipi, % | | | | <0,001 |
| Taze | 89,3 ^{b,c} | 95,9 ^{a,c} | 0 ^{a,b} | |
| Donma- çözme | 10,7 ^{b,c} | 4,1 ^{a,c} | 100 ^{a,b} | |
| PGT-A yapılan siklus oranı, n/n (%) | 2 / 490 (0,4) ^c | 0 / 116 (0) ^c | 3 / 37 (8,1) ^{a,b} | <0,001 |
| Blastokist morfolojisi*, % | | | | 0,205 |
| Çok iyi | 39,2 | 39,2 | 34,8 | |
| İyi | 8,8 | 13,7 | 4,3 | |
| Orta | 27,2 | 11,8 | 34,8 | |
| Kötü | 24,8 | 35,3 | 26,1 | |

Tablo 4.4 (Devamı): POSEIDON Grup-1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| | | | | |
|--|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Siklus iptal oranı, n/n (%) | 62 / 490 (12,7) | 18 / 116 (15,5) | 9 / 37 (24,3) | 0,120 |
| Transfer başına klinik gebelik oranı, n/n (%) | 180 / 428 (42,1) ^b | 27 / 98 (27,3) ^{a, c} | 12 / 28 (42,9) ^b | 0,020 |
| Abortus oranı, n/n (%) | 36 / 180 (19,6) | 4 / 27 (14,8) | 4 / 12 (33,3) | 0,400 |
| Transfer başına canlı doğum oranı, n/n (%) | 144 / 428 (33,7) | 23 / 98 (23,2) | 8 / 28 (28,6) | 0,130 |

^a Antagonist grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^b Agonist grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^c Progesteron grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

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

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

Tablo 4.5: POSEIDON Grup-1 Hastalarda Canlı Doğum Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi

| Değişken | Düzeltilmiş Olasılık Oranı, %95 GA | P-değeri |
|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Kadın yaşı, yıl | 1,001 (0,944 – 1,063) | 0,961 |
| VKİ, kg/m ² | 0,989 (0,945 – 1,036) | 0,651 |
| İnfertilite süresi, ay | 0,996 (0,991 – 1,002) | 0,192 |
| İnfertilite nedeni | | 0,604 |
| Tubal | 0,626 (0,318 – 1,232) | 0,175 |
| Endometriozis | 0,000 (0,000 –) | 1 |
| Anovulasyon | 1,258 (0,667 – 2,373) | 0,478 |
| Erkek faktörü | 0,986 (0,630 – 1,543) | 0,950 |
| Açıklanamayan | 1 (Referans) | |
| Daha önce canlı doğum, % | 1,631 (0,612 – 4,345) | 0,328 |
| Önceki siklus sayısı, n | 1,188 (0,934 – 1,511) | 0,161 |
| İşlem yılı | 0,968 (0,873 – 1,073) | 0,521 |
| AFS, n | 1,008 (0,988 – 1,029) | 0,451 |
| Transfer tipi (Taze / donma-çözme) | 0,876 (0,697 – 1,102) | 0,259 |
| Gonadotropin tipi | | 0,625 |
| hMG | 1,162 (0,550– 2,455) | 0,694 |
| Rec-FSH | 1,357(0,669– 2,751) | 0,398 |
| Rec-FSH+hMG | 1 (Referans) | |
| Hipofiz supresyon tipi | | 0,206 |
| GnRH-agonist | 1,430 (0,443 – 4,619) | 0,550 |
| GnRH-antagonist | 2,015 (0,711 – 5,707) | 0,187 |
| Progesteron | 1 (Referans) | |
| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | 0,463 |
| hCG | 1,162 (0,550 – 2,455) | 0,694 |
| GnRH-agonist | 1,357 (0,669 – 2,751) | 0,629 |
| Double trigger | 1 (Referans) | |
| Toplanan oosit sayısı | 1,001 (0,911 – 1,002) | 0,992 |
| Transfer edilen embriyo evresi | 1,624 (1,041 – 2,534) | 0,033 |
| Transfer edilen embriyo sayısı, n | 1,219 (0,570 – 2,606) | 0,610 |
| PGT-A yapılan siklus oranı | 0,513 (0,051 – 5,202) | 0,572 |

POSEIDON grup-2 hastaların (n=344) demografik özellikleri ve tedavi karakteristikleri Tablo 4.6'da POSEIDON grup-2 hastalarda canlı doğum üzerine etkin bağımsız değişkenlerin analizi ise Tablo 4.7'de verilmiştir.

AFS (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 10 vs 9 vs 13; p=0,015) ve AMH (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 2,07 vs 1,69 vs 2,5 ng/ml; p=0,002) GnRH-agonist protokol kullanılan hastalarda GnRH-antagonist ve PPOS kollarına kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.6).

Ovaryan stimülasyon süresi (~1 gün) ve total gonadotropin dozu (~500 IU) GnRH-agonist kolunda GnRH-antagonist koluna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Toplanan oosit sayısı açısından GnRH-antagonist, agonist ve PPOS protokolleri arasında anlamlı fark saptanmadı (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 5 vs 5 vs 5; p=0,95). Bununla birlikte FOI, PPOS protokollerde GnRH-analog kullanılan protokollere göre anlamlı olarak düşük bulundu (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 45,4 vs 50 vs 30; p=0,006). Siklus iptal oranları PPOS protokollerde anlamlı olarak daha yüksek bulunsa da (%antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; %22,7 vs %12,4 vs %47,4; p=0,01) transfer başına klinik gebelik, abortus ve canlı doğum oranları için üç hipofizer supresyon protokolü arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6).

POSEIDON grup-2 hastalarda canlı doğum oranı üzerine etkili bağımsız faktörleri belirlemek için regresyon analizi yapıldı. Kadın yaşı, VKİ, AFS, infertilite süresi, infertilite nedeni, daha önce canlı doğum öyküsü, önceki siklus sayısı, işlem yılı, transfer tipi, hipofizer supresyon protokolü, gonadotropin tipi, total gonadotropin dozu, tetikleme yöntemi, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo evresi, transfer edilen embriyo sayısı, PGT-A yapılma oranı parametreleri lojistik regresyona katıldığında kadın yaşı (OO=0,83 %95 GA 0,71– 0,97; p=0,02), VKİ (OO=0,8 %95 GA 0,66– 0,97; p=0,02), AFS (OO=1,05 %95 GA 1,01– 1,11; p=0,046), işlem yılı (OO=0,8 %95 GA 0,66– 0,97; p=0,02) ve transfer edilen embriyo sayısı (OO=2,47 %95 GA 1,09– 5,57; p=0,03) canlı doğum oranı üzerine anlamlı prediktörler olarak bulundu. İşlem yılının canlı doğum üzerine etkisinde 2018'den önce yoğunlukla agonist protokollerin kullanımının etkisi olabileceği düşünülse de lojistik regresyon

analizinde hipofiz supresyon protokolü, canlı doğum oranını etkileyen bağımsız bir prediktör değildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.6: POSEIDON Grup-2 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| Hipofiz supresyon ajanı | GnRH-antagonist (n= 220) | GnRH-agonist (n= 105) | Progesteron (n= 19) | <i>P-</i> <i>değeri</i> |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Kadın yaşı, yıl | 38 (36 – 40) | 37 (36 – 39) | 38 (37 – 40) | 0,240 |
| VKI, kg/m ² | 24,1 (22 – 28) | 25,4 (22 – 27,8) | 24,8 (22,9 – 29,9) | 0,440 |
| Over rezervi | | | | |
| AMH, ng/ ml | 2,07 (1,5 – 3,1) ^b | 1,69 (1,3 – 2,4) ^{a, c} | 2,5 (1,9 – 4,1) ^b | 0,002 |
| AFS, n | 10 (7 – 14) ^b | 9 (7 – 14) ^{a, c} | 13 (9 – 20) ^b | 0,015 |
| İnfertilite süresi, ay | 45 (25 – 99) | 57,5 (31,5 – 93) | 52 (19 – 94) | 0,640 |
| İnfertilite nedeni, (%) | | | | 0,040 |
| Açıklanamayan | 63,6 ^b | 62,9 ^{a, c} | 89,5 ^b | |
| Tubal | 8,6 ^b | 15,2 ^{a, c} | 0 ^b | |
| Endometriozis | 0,5 ^b | 2 ^{a, c} | 0 ^b | |
| Anovulasyon | 6,4 ^b | 0 ^{a, c} | 5,3 ^b | |
| Erkek faktörü | 20,9 ^b | 21 ^{a, c} | 5,3 ^b | |
| Daha önce canlı doğum, % | 10 | 12,4 | 15,8 | 0,640 |
| Önceki siklus sayısı, n | 0 (0 – 1) ^c | 0 (0 – 1,5) | 1 (1 – 3) ^a | 0,003 |
| Ovaryan stimülasyon süresi, gün | 10 (8 – 11) ^b | 11 (10 – 12) ^a | 10 (9 – 11) | <0,001 |
| Total gonadotropin dozu, IU | 2650 (2025 – 3300) ^b | 2887 (2250 – 3675) ^a | 2700 (2400 – 3300) | <0,001 |

Tablo 4.6 (Devamı): POSEIDON Grup-2 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| | | | | |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------|
| Gonadotropin tipi, n/n (%) | | | | <0,001 |
| hMG | 78 / 220 (35,5) ^{b, c} | 59 / 105 (56,2) ^a | 13 / 19 (68,4) ^a | |
| Rec-FSH | 94 / 220 (42,7) ^{b, c} | 25 / 105 (23,8) ^a | 6 / 19 (31,6) ^a | |
| Rec-FSH+hMG | 48 / 220 (21,8) ^{b, c} | 21 / 105 (20) ^a | 0 / 19 (0) ^a | |
| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | | | <0,001 |
| hCG | 184 / 220 (83,6) ^{b, c} | 105 / 105 (100) ^{a, c} | 12 / 19 (63,2) ^{a, b} | |
| GnRH-agonist | 27 / 220 (12,3) ^{b, c} | 0 / 105 (0) ^{a, c} | 7 / 19 (36,8) ^{a, b} | |
| Double trigger | 9 / 220 (4,1) ^{b, c} | 0 / 105 (0) ^{a, c} | 0 / 19 (0) ^{a, b} | |
| Tetik günü serum P₄ düzeyi, ng/mL | 0,5 (0,35 – 0,85) | 0,5 (0,3 – 0,7) | 0,5 (0,4 – 0,85) | 0,680 |
| Tetik günü serum E₂ düzeyi, pg/mL | 1269 (697 – 2206) | 1498 (835 – 2708) | 2198 (1257 – 3110) | 0,051 |
| Toplanan oosit sayısı, n | 5 (3–7) | 5 (3 – 7) | 5 (3 – 6) | 0,950 |
| Toplanan metafaz-2 oosit sayısı, n | 4 (2 – 6) | 4 (3 – 6) | 3 (2 – 4) | 0,210 |
| FOI, % | 45,4 (28,6 – 69,2) ^c | 50 (36,4 – 76,7) ^c | 30 (18,7 – 50) ^{a, b} | 0,006 |
| Transfer edilen embriyo evresi, % | | | | 0,020 |
| Klivaj | 63,5 ^c | 76,1 ^c | 40 ^{a, b} | |
| Blastokist | 36,5 ^c | 23,9 ^c | 60 ^{a, b} | |
| Transfer edilen embriyo sayısı, n | 2 (1 – 2) | 2 (1 – 2) | 1,5 (1 – 2) | 0,110 |
| Transfer tipi, % | | | | <0,001 |
| Taze | 90 ^c | 95,7 ^c | 0 ^{a, b} | |
| Donma- çözme | 10 ^c | 4,3 ^c | 100 ^{a, b} | |

Tablo 4.6 (Devamı): POSEIDON Grup-2 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| | | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------|
| PGT-A yapılan siklus oranı, n/n (%) | 1 / 220 (0,5) | 1 / 105 (1) | 1 / 19 (5,3) | 0,090 |
| Blastokist morfolojisi*, % | | | | 0,420 |
| Çok iyi | 43,5 | 31,8 | 0 | |
| İyi | 6,5 | 13,6 | 16,7 | |
| Orta | 16,1 | 22,7 | 33,3 | |
| Kötü | 33,9 | 31,8 | 50 | |
| Siklus iptal oranı, n/n (%) | 50 / 220 (22,7) ^{b,c} | 13 / 105 (12,4) ^{a,c} | 9 / 19 (47,4) ^{a,b} | 0,010 |
| Transfer başına klinik gebelik oranı, n/n (%) | 49 / 170 (28,7) | 27 / 92(29,7) | 1 / 10(10) | 0,410 |
| Abortus oranı, n/n (%) | 11 / 49 (22,4) | 5 / 27 (18,5) | 0 / 1 (0) | 0,800 |
| Transfer başına canlı doğum oranı, n/n (%) | 38 / 170 (22,2) | 22 / 92 (23,9) | 1 / 10 (10) | 0,600 |

^a Antagonist grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^b Agonist grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^c Progesteron grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

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

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

Tablo 4.7: POSEIDON Grup-2 Hastalarda Canlı Doğum Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi

| Değişken | Düzeltilmiş Olasılık Oranı, %95 GA | <i>P-değeri</i> |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Kadın yaşı, yıl | 0,821 (0,698 – 0,967) | 0,018 |
| VKİ, kg/m ² | 0,800 (0,840 – 1,000) | 0,049 |
| İnfertilite süresi, ay | 0,995 (0,988 – 1,001) | 0,125 |
| İnfertilite nedeni | | 0,657 |
| Tubal | 1,026 (0,365 – 2,885) | 0,961 |
| Endometriozis | 0,000 (0,000 –) | 0,999 |
| Anovulasyon | 2,112 (0,528 – 8,446) | 0,290 |
| Erkek faktörü | 0,726 (0,306 – 1,723) | 0,468 |
| Açıklanamayan | 1 (Referans) | |
| Daha önce canlı doğum, % | 1,278 (0,485– 3,371) | 0,620 |
| Önceki siklus sayısı, n | 0,914 (0,639– 1,306) | 0,621 |
| İşlem yılı | 0,800 (0,659 – 0,972) | 0,025 |
| AFS, n | 1,057 (1,002 – 1,114) | 0,041 |
| Transfer tipi (Taze / donma- çözme) | 0,858 (0,536 – 1,374) | 0,523 |
| Gonadotropin tipi | | 0,084 |
| hMG | 0,413 (0,167– 1,022) | 0,056 |
| Rec-FSH | 0,390(0,157– 0,967) | 0,05 |
| Rec-FSH+hMG | 1 (Referans) | |
| Hipofiz supresyon tipi | | 0,596 |
| GnRH-agonist | 3,687 (0,259 – 52,469) | 0,336 |
| GnRH-antagonist | 2,957 (0,225 – 38,941) | 0,410 |
| Progesteron | 1 (Referans) | |
| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | 0,133 |
| hCG | 0,130 (0,017 – 1,004) | 0,050 |
| GnRH-agonist | 0,204 (0,020 – 2,073) | 0,179 |
| Double trigger | 1 (Referans) | |
| Toplanan oosit sayısı | 0,895 (0,744– 1,077) | 0,242 |
| Transfer edilen embriyo evresi | 1,727 (0,777 – 3,840) | 0,180 |
| Transfer edilen embriyo sayısı, n | 2,580 (1,130 – 5,891) | 0,024 |
| PGT-A yapılan siklus oranı | 6,448 (0,300 – 138,468) | 0,234 |

Normal yanıtı hastaların (n=340) demografik özellikleri ve tedavi karakteristikleri Tablo 4.8’de, normal yanıtı hastalarda canlı doğum üzerine etkin bağımsız değişkenlerin analizi ise Tablo 4.9’da verilmiştir.

GnRH-antagonist protokol uygulanan hastalar GnRH-agonist protokol uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında; kadın yaşı anlamlı olarak (~1 yaş) daha gençti (p=0,03). AFS (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 20 vs 12,5 vs 20,5; p<0,001) ve AMH (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 3,97 vs 2,58 vs 5 ng/ml; p<0,001) GnRH-agonist protokol kullanılan hastalarda GnRH-antagonist ve PPOS kollarına kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 4.8)

Ovaryan stimülasyon süresi (~1 gün) ve total gonadotropin dozu (~500 IU) GnRH-agonist kolunda GnRH-antagonist koluna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Toplanan oosit sayısı açısından GnRH-antagonist, agonist ve PPOS protokolleri arasında anlamlı fark saptanmadı (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 11 vs 11 vs 12; p=0,31). Bununla birlikte FOI GnRH-agonist protokollerde, GnRH-antagonist ve PPOS protokollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (antagonist, agonist ve PPOS kolları için sırasıyla; 61,1 vs 90,9 vs 58,9; p<0,001). Siklus iptal, transfer başına klinik gebelik, abortus ve transfer başına canlı doğum oranları için üç hipofizer supresyon protokolü arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.8)

Normal yanıtı hastalarda canlı doğum oranı üzerine etkili bağımsız faktörleri belirlemek için regresyon analizi yapıldı. Kadın yaşı, VKİ, AFS, infertilite süresi, infertilite nedeni, daha önce canlı doğum öyküsü, önceki siklus sayısı, işlem yılı, transfer tipi, hipofizer supresyon protokolü, gonadotropin tipi ,total gonadotropin dozu, tetikleme yöntemi, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo evresi, transfer edilen embriyo sayısı, PGT-A yapılma oranı parametreleri lojistik regresyona katıldığında sadece önceki siklus sayısı (OO=0,631, %95 GA 0,455– 0,877; p=0,006) ve transfer edilen embriyo evresi (OO=3,882, %95 GA 1,744– 8,641; p=0,001) canlı doğum oranı üzerine anlamlı birer prediktör olarak bulundu. Blastokist transferi yapılma oranı arttıkça canlı doğum oranının arttığı, önceki başarısız siklus sayısı arttıkça ise canlı doğum oranının azaldığı gözlemlendi. Hipofiz supresyon protokolü, canlı doğum oranını etkileyen bağımsız bir prediktör değildi. (Tablo 4.9)

Tablo 4.8: Normal Yanıtlı Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| Hipofiz supresyon ajanı | GnRH-antagonist (n= 258) | GnRH-agonist (n= 59) | Progesteron (n= 23) | <i>P-değeri</i> |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Kadın yaşı, yıl | 30 (27 – 32) ^b | 31 (27 – 36) ^a | 29 (26 – 33) | 0,030 |
| VKİ, kg/m² | 23,8 (21,5 – 26,3) | 24,14 (21,8 – 27,5) | 25,3 (22,3 – 31,2) | 0,220 |
| Over Rezervi | | | | <0,001 |
| AMH, ng/ ml | 3,97 (2,75 – 6,12) ^b | 2,58 (1,76 – 4,02) ^{a,c} | 5 (3,68 – 8,1) ^b | |
| AFS, n | 20 (14 – 27) ^b | 12,5 (9 – 17) ^{a,c} | 20,5 (15 – 38) ^b | |
| İnfertilite süresi, ay | 45 (26,5 – 72) | 45 (26 – 80) | 38 (25 – 74) | 0,880 |
| İnfertilite nedeni, (%) | | | | <0,001 |
| Açıklanamayan | 50,8 ^c | 66,1 ^c | 43,5 ^{a,b} | |
| Tubal | 11,2 ^c | 10,2 ^c | 4,3 ^{a,b} | |
| Endometriozis | 0,4 ^c | 0 ^c | 4,3 ^{a,b} | |
| Anovulasyon | 14,7 ^c | 1,7 ^c | 39,1 ^{a,b} | |
| Erkek faktörü | 20,9 ^c | 21 ^c | 8,7 ^{a,b} | |
| Daha önce canlı doğum, % | 5,4 | 3,4 | 0 | 0,430 |
| Önceki siklus sayısı, n | 0 (0 – 1) | 0 (0 – 1) | 0 (0 – 1) | 0,059 |
| Ovaryan stimülasyon süresi, gün | 10 (9 – 11) ^b | 11 (9 – 12) ^a | 10 (10 – 12) | 0,001 |
| Total Gonadotropin Dozu, IU | 1875 (1500 – 2462) ^{b,c} | 2325 (1800 – 3000) ^a | 2400 (2100 – 3000) ^a | <0,001 |
| Gonadotropin tipi, n/n (%) | | | | 0,002 |
| hMG | 43 / 258 (16,7) ^{b,c} | 17 / 59 (28,8) ^a | 7 / 23 (30,4) ^a | |
| Rec-FSH | 196 / 258 (76) ^{b,c} | 31 / 59 (52,5) ^a | 12 / 23 (52,2) ^a | |
| Rec-FSH+hMG | 19 / 258 (7,4) ^{b,c} | 11 / 59 (18,6) ^a | 4 / 23 (23) ^a | |

Tablo 4.8 (Devamı): Normal Yanıtlı Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| | | | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------|
| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | | | <0,001 |
| hCG | 141 / 258 (54,7) b, c | 59 / 59 (100) ^{a, c} | 5 / 23 (21,7) ^{a, b} | |
| GnRH-agonist | 110 / 258 (42,6) ^{b, c} c | 0 / 59 (0) ^{a, c} | 17 / 23 (73,9) ^{a, b} | |
| Double trigger | 7 / 258 (2,7) ^{b, c} | 0 / 59 (0) ^{a, c} | 1 / 23 (4,3) ^{a, b} | |
| Tetik günü serum P₄ düzeyi, ng/mL | 0,5 (0,35 – 0,85) | 0,5 (0,3 – 0,7) | 0,5 (0,4 – 0,85) | 0,680 |
| Tetik günü serum E₂ düzeyi, pg/mL | 2583 (1545 – 3644) ^c | 3148 (1848 – 4540) | 3236 (2517 – 6295) ^a | 0,006 |
| Toplanan oosit sayısı, n | 11 (10 – 13) | 11 (10 – 12) | 12 (10 – 13) | 0,310 |
| Toplanan metafaz-2 oosit sayısı, n | 10 (8 – 11) | 10 (8 – 11) | 9 (8 – 11) | 0,430 |
| FOI, % | 61,1 (42,5 – 83,1) ^b | 90,9 (62,5 – 111,1) ^{a, c} | 58,9 (34,4 – 69,2) ^b | <0,001 |
| Transfer edilen embriyo evresi, % | | | | 0,004 |
| Klivaj | 18,9 ^b | 35,1 ^{a, c} | 4,8 ^b | |
| Blastokist | 81,1 ^b | 64,9 ^{a, c} | 95,2 ^b | |
| Transfer edilen embriyo sayısı, n | 1 (1 – 1) ^b | 1 (1 – 2) ^a | 1 (1 – 1) | <0,001 |
| Transfer tipi, % | | | | <0,001 |
| Taze | 73,1 ^{b, c} | 89,5 ^{a, c} | 0 ^{a, b} | |
| Donma- çözme | 26,9 ^{b, c} | 10,5 ^{a, c} | 100 ^{a, b} | |
| PGT-A yapılan siklus oranı, n/n (%) | 6 / 258 (2,3) | 1 / 59 (1,7) | 1 / 23 (4,3) | 0,770 |
| Blastokist morfolojisi*, % | | | | 0,240 |
| Çok iyi | 51 | 35,1 | 60 | |
| İyi | 13,9 | 13,5 | 5 | |
| Orta | 19,1 | 18,9 | 20 | |
| Kötü | 16 | 32,4 | 15 | |

Tablo 4.8 (Devamı): Normal Yanıtlı Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Karakteristikleri

| | | | | |
|--|------------------|----------------|---------------|-------|
| Siklus iptal oranı, n/n (%) | 20 / 258 (7,8) | 2 / 59 (3,4) | 2 / 23 (8,7) | 0,470 |
| Transfer başına klinik gebelik oranı, n/n (%) | 103 / 238 (43,3) | 25 / 57 (43,9) | 8 / 21 (38,1) | 0,870 |
| Abortus oranı, n/n (%) | 13 / 103 (12,6) | 7 / 25 (28) | 1 / 8 (12,5) | 0,800 |
| Transfer başına canlı doğum oranı, n/n (%) | 90 / 239 (37,8) | 18 / 57 (31,6) | 7/21 (33,3) | 0,670 |

^a Antagonist grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^b Agonist grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

^c Progesteron grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

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

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

Tablo 4.9: Normal Yanıtlı Hastalarda Canlı Doğum Üzerine Etkin Bağımsız Değişkenlerin “Lojistik Regresyon” Analizi ile Belirlenmesi

| Değişken | Düzeltilmiş Olasılık Oranı, %95 GA | P-değeri |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Kadın yaşı, yıl | 0,992 (0,921 – 1,068) | 0,835 |
| VKİ, kg/m ² | 0,950 (0,885 – 1,032) | 0,155 |
| İnfertilite süresi, ay | 1,006(0,999 – 1,014) | 0,099 |
| İnfertilite nedeni | | 0,657 |
| Tubal | 1,302 (0,547 – 3,096) | 0,551 |
| Endometriozis | 6,089E+9 (0,000 –) | 0,999 |
| Anovulasyon | 1,467 (0,684 – 3,149) | 0,325 |
| Erkek faktörü | 1,175 (0,626 – 2,208) | 0,615 |
| Açıklanamayan | 1 (Referans) | |
| Daha önce canlı doğum, % | 1,673 (0,476– 5,884) | 0,422 |
| Önceki siklus sayısı, n | 0,631(0,455– 0,877) | 0,006 |
| İşlem yılı | 1,140 (0,961 – 1,351) | 0,133 |
| AFS, n | 1,010 (0,985 – 1,036) | 0,437 |
| Transfer tipi (Taze / donma- çözme) | 1,134 (0,884 – 1,453) | 0,322 |
| Gonadotropin tipi, n/n (%) | | 0,166 |
| hMG | 0,915 (0,305– 2,748) | 0,874 |
| Rec-FSH | 1,756 (0,659– 4,679) | 0,260 |
| Rec-FSH+hMG | 1 (Referans) | |
| Hipofiz supresyon tipi | | 0,458 |
| GnRH-agonist | 2,582 (0,583 – 11,429) | 0,211 |
| GnRH-antagonist | 1,959 (0,558 – 6,875) | 0,294 |
| Progesteron | 1 (Referans) | |
| Tetikleme yöntemi, n/n (%) | | 0,185 |
| hCG | 0,169 (0,025 – 1,136) | 0,067 |
| GnRH-agonist | 0,190 (0,027 – 1,339) | 0,096 |
| Double trigger | 1 (Referans) | |
| Toplanan oosit sayısı, n | 1,086 (0,895– 1,317) | 0,403 |
| Transfer edilen embriyo evresi | 3,882 (1,697– 8,641) | 0,001 |
| Transfer edilen embriyo sayısı, n | 1,842 (0,830– 4,085) | 0,133 |
| PGT-A yapılan siklus oranı | 0,000 (0,000 –) | 0,999 |

5. TARTIŞMA

Modern YÜT' ün başarısı term tekil canlı bir bebeğin doğumudur. Başarılı etkileyen en önemli prognostik faktörden biri OS sonrası elde edilen oosit sayısıdır (26). Bu bağlamda YÜT' te başarı OS'a verilen yeterli yanıtla bağlıdır. Zayıf ovaryan yanıtlı hastaların yönetimi, artan ilgi ve yoğun çabaya rağmen hala klinisyenleri zorlayan bir nokta olmaya devam etmektedir. Bu hasta grubunun uzun yıllar yaygın olarak kabul gören bir sistemle homojen olarak tanımlanamaması, optimal yönetim stratejilerinin geliştirilmesini de zorlaştırmıştır. 2016 yılında bozulmuş over yanıtının değiştirilmiş bir tanımı önerilmiş ve çokça kabul görmüştür. Yaş, over rezerv testleri ve OS sonrası elde edilen oosit sayısı parametrelerini göz önüne alan bu sınıflama; pratik bir bakışla zayıf yanıtlı hastaların, beklenen (POSEIDON grup 3&4) ve beklenmeyen (POSEIDON grup 1&2) zayıf yanıtlı hastalar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmasına izin vermiştir. Bu sınıflama, düşük prognozlu hastalar için daha homojen bir tabakalandırma sistemi sunmuş, karıştırıcı etkenleri dengelemiş ve bu bağlamda hasta alt gruplarında prognozu iyileştirecek tedavi modalitelerini karşılaştırmaya yönelik çalışmalar yapmayı kolaylaştırmıştır.

Literatüre baktığımızda mevcut çalışma; öngörülemeyen zayıf yanıtlı (POSEIDON grup-1&2) hastalarda GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve “*progestin primed*” protokollerinin canlı doğum üzerine etkisini üç kollu olarak karşılaştıran ilk çalışmadır. Mevcut çalışmanın sonucunda öngörülemeyen zayıf yanıtlı hastalarda, kullanılan hipofizer supresyon protokolünün canlı doğum oranı üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Buna karşın stimülasyon süresi ve uygulanan total gonadotropin dozu GnRH-antagonist siklularda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bağlamda daha düşük dozlarda gonadotropin kullanarak tedavi yükünü azaltmak ve hasta uyumunu arttırmak adına GnRH-antagonist protokol uygulanması önerilebilir. POSEIDON grup-1 hastalarda kullanılan hipofizer supresyon protokolü siklus iptal oranını anlamlı olarak etkilemezken, POSEIDON grup-2 hastalarda siklus iptal oranı “*progestin primed*” kolda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir hastanın POSEIDON grup-1 ve 2 gibi OS' ye öngörülemeyen zayıf yanıt veren hasta grubuna girmesinde etkili bağımsız belirteçleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldığında; kadın yaşı (OO=1,05, %95 GA 1,02 – 1,08; p=0,001), AFS (OO=1,03, %95 GA 1,02 – 1,05;

$p < 0,001$) ve VKİ arttıkça (OO=1,06, %95 GA 1,03– 1,10; $p < 0,001$) OS' ye öngörülemeyen zayıf yanıt olasılığının bağımsız olarak artabileceği bulunmuştur. Bununla birlikte kullanılan hipofizer supresyon protokolünün POSEIDON grup-1 ve grup-2 hastalarda öngörülemeyen zayıf yanıtla ilişkili olmadığı görülmüştür. Üç protokolda de OS'u takiben benzer sayıda oosit toplanmış, aradaki farklılıklar istatistiksel anlama ulaşmamıştır. Ancak FOI GnRH-agonist sikluslarda, GnRH-antagonist ve "*progestin primed*" sikluslara göre daha yüksek bulunmuş bu fark POSEIDON grup-1 ve normal yanıtli hasta gruplarında istatistiksel anlama ulaşmıştır. POSEIDON grup-2 hastalarda ise "*progestin primed*" protokollerin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük FOI değerine sahip olduğu görülmüştür. Öte yandan senkron foliküler gelişiminin ve gonadotropin dozunun FOI üzerindeki etkisi çokça tartışılmaktadır. GnRH-agonist siklusların senkron foliküler gelişime katkısının, daha yüksek FOI değerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. POSEIDON grup-1 ve normal yanıtli hastalar gibi genç hasta gruplarında, GnRH- agonist protokolünün daha yüksek FOI değerine sahip olduğu göz önüne alınarak önceki OS sikluslarında asenkron foliküler gelişim öyküsü olan bazı genç yaştaki hasta gruplarında, daha yüksek gonadotropin dozu kullanımını gerektirse de GnRH-agonist protokol kullanılması düşünülebilir. POSEIDON grup-2 hastalarda ise PPOS kolunda FOI anlamlı olarak daha düşük görülse de bu bulgu "*progestin primed*" koldaki örneklem büyüklüğünün azlığı (n=19) nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir.

Chen ve arkadaşları (51) 2019 yılında Bologna kriterlerine göre zayıf yanıtli olarak sınıflanan 340 hastayı PPOS ve GnRH-antagonist gruplarına rastgele ayırarak grupları; prematür ovülasyon insidansı, toplanan oosit sayısı, viable embriyo sayısı ve reproduktif sonuçlar bakımından karşılaştırmıştır. Prematür ovülasyon insidansı PPOS grubunda antagoniste göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşın toplanan oosit sayısı, viable embriyo sayısı ve canlı doğum oranı için iki protokol arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışma ile PPOS protokolünün Bologna kriterlerine göre zayıf yanıtli hastalarda, prematür ovülasyonu engellemede antagonist protokole göre üstün olduğu görülse de PPOS protokolü beraberinde getirdiği bir zorunluluk olan "*freeze-all*" politikası ile kombine edildiğinde zayıf yanıtli hastalarda canlı doğum oranını arttırmamıştır. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında; randomize kontrollü çalışma olması, örneklem büyüklüğünün azlığı, GnRH-agonist

siklusların analize katılmaması ve zayıf yanıtı hasta tanımlaması için Bologna kriterlerinin kullanılması yönleriyle farklılık göstermektedir, ancak reproduktif sonuçlar açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Yine 2019 yılında Huang ve arkadaşları (52) tarafından yapılan bir diğer retrospektif kohort analizde ise, 186 siklus çalışmaya dahil edilerek zayıf yanıtı hastalarda PPOS ve GnRH-antagonist protokolleri tedavi karakteristikleri ve reproduktif sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Stimülasyon süresi, total gonadotropin dozu, OS sonrası elde edilen oosit sayıları açısından gruplar arası anlamlı fark bulunamazken, metafaz-II oosit oranları, fertilizasyon oranları ve iyi kalite embriyo oranları PPOS kolunda GnRH-antagonist koluna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Uyarım siklusunu takip eden donma-çözme siklusu sonrası canlı doğum oranları da PPOS sikluslarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, sonuçlar Chen ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışma ile çelişmektedir.

Başka bir çalışmada, Türkgeldi ve arkadaşları (53) 2020 yılında, düşük over rezervli hastalarda esnek PPOS ve esnek GnRH-antagonist protokollerinin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla, 82 hastanın tedavi karakteristiklerini ve OS sonrası toplanan oosit sayılarını retrospektif olarak incelemiştir. Gruplar arasında, stimülasyon süresi, pitüiter supresyona başlama günü ve supresyon süresi açısından anlamlı fark saptanmazken, OS sonrası elde edilen oosit sayısı da gruplar arasında benzer bulunmuştur. Sonuçlar OS sonrası elde edilen oosit sayısı bakımından bizim çalışmamızla benzer bulunsada bizim çalışmamızda hipofizer supresyon protokolleri GnRH-agonist sikluslar da dahil edilerek üç kollu olarak karşılaştırılmıştır. FOI değerleri üç kollu olarak karşılaştırıldığında, GnRH-agonist sikluslarda FOI değeri GnRH-antagonist ve PPOS sikluslara kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu fark POSEIDON grup-1 ve normal yanıtı hastalarda ($p<0,001$) GnRH-agonist lehine istatistiksel anlama ulaşmıştır. Ek olarak bizim çalışmamızın örnekleme, normal over rezerv testi parametrelerine sahiptir ve öngörülemeyen zayıf yanıtı gonadotropin sensitivitesi düşük hastaları kapsamaktadır.

PPOS protokol ile standart uzun GnRH-agonist protokolünü karşılaştırmak için 2020 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, normal over rezerv testi

parametrelerine sahip 257 hasta çalışmaya dahil edilmiş, olgular OS sonrası elde edilen oosit sayısı ve klinik gebelik oranları açısından karşılaştırılmıştır. OS sonrası elde edilen oosit sayısı ve klinik gebelik oranları için iki protokol arasında anlamlı fark saptanmamıştır (54). Bizim çalışmamızda birincil sonuç ölçütü canlı doğum oranı olarak belirlenmekle beraber reproduktif sonuçlar bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur.

2020 yılında Şahin ve arkadaşları (55), zayıf ovaryan yanıtli hastalarda standart long GnRH-agonist protokolü ile GnRH-antagonist protokolünün etkinliklerini ve reproduktif sonuçlarını 531 hastada retrospektif olarak karşılaştırmıştır. Stimülasyon süresi ve total gonadotropin dozu GnRH-agonist kolda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte OS sonrası elde edilen oosit sayıları, klinik gebelik oranları ve abortus oranları iki protokol arasında benzerdir. Tedavi yükü gözetildiğinde GnRH-antagonist protokolünün kullanımı önerilmiştir. Bahsedilen çalışmada zayıf ovaryan yanıt OS sonrası 4'den az oosit elde edilmesi olarak tanımlanmış olup, çalışma popülasyonu bakımından bizim çalışmamızdan ayrılmıştır ancak reproduktif sonuçlar açısından benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür.

Çalışmamızda daha önceden bahsedilen çalışmalara üstün olarak öngörülemeyen zayıf yanıtli hastalarda, GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve PPOS protokolleri üç kollu olarak karşılaştırılmıştır. Ek olarak zayıf yanıtli hastalar için daha homojen bir sınıflandırma sunan POSEIDON sınıflaması rehber olarak alınarak çalışma grubu belirlenmiştir. Öngörülemeyen zayıf yanıtli hastalar (POSEIDON grup-1&2) kontrol grubu olarak non-POSEIDON hastalarla değil sadece normal yanıtli hastalarla karşılaştırılmış, aşırı yanıtli hastalar dışlanarak bias faktörünün önüne geçilmek istenmiştir.

Çalışmanın retrospektif dizaynda olması, aspirasyon başına kümülatif canlı doğum oranlarının reproduktif sonuçlarda sunulamaması, antral folikül sayımının farklı kişilerce 2D ultrasonografi ile yapılması ve "*progestin primed*" koldaki denek sayısının diğer kollara kıyasla rölatif olarak az olması sebebiyle "*progestin primed*" kol için etkin yorum yapmanın güçleşmesi en önemli kısıtlayıcı basamaklardır.

6. SONUÇ

Çalışmamız öngörülemeyen zayıf yanıtı (POSEIDON grup-1 ve 2) hastalarda GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve “*progestin primed*” protokollerin canlı doğum üzerine etkisini üç kollu olarak karşılaştıran ilk çalışmadır. Genel olarak öngörülemeyen zayıf yanıtı, POSEIDON grup-1 ve 2 hastalarda, GnRH-antagonist, GnRH-agonist ve PPOS protokolleri benzer canlı doğum oranlarına sahiptir ve herhangi biri tedavide tercih edilebilir. Ancak POSEIDON grup-1 hastalar gibi daha genç yaşta hasta gruplarında GnRH-agonist protokol ile elde edilen daha yüksek FOI oranı göz önüne alındığında GnRH-agonist protokolün bu hasta gruplarında kümülatif canlı doğum oranı üzerine olumlu etkisi beklenebilir. Bu nedenle daha yüksek doz gonadotropin kullanımını gerektirmesine rağmen GnRH-agonist protokol POSEIDON grup-1 hastalarda öncelikle tercih edilebilir. Aspirasyon başına kümülatif canlı doğum oranı verilerinin sunulamaması bir limitasyondur. Konu ile ilgili kanıt düzeyi daha yüksek önerilerde bulunabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G, Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril.* 1983;39(2):174-9.
2. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril.* 2011;96(5):1058-61.e7.
3. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1996;65(5):961-5.
4. Fénichel P, Grimaldi M, Olivero JF, Donzeau M, Gillet JY, Harter M. Predictive value of hormonal profiles before stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989;51(5):845-9.
5. Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2008;14(1):1-14.
6. Jenkins JM, Davies DW, Devonport H, Anthony FW, Gadd SC, Watson RH, et al. Comparison of 'poor' responders with 'good' responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1991;6(7):918-21.
7. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertility and sterility.* 2000;73(4):667-76.
8. Papathanasiou A, Searle BJ, King NM, Bhattacharya S. Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):306-19.
9. Mahutte NG, Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(3):275-81.
10. Lashen H, Ledger W, Lopez-Bernal A, Barlow D. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod.* 1999;14(4):964-9.

11. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
12. Boza A, Oguz SY, Misirlioglu S, Yakin K, Urman B. Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril.* 2018;109(1):104-9.e2.
13. Frydman R. Poor responders: still a problem. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1057.
14. Papathanasiou A. Implementing the ESHRE 'poor responder' criteria in research studies: methodological implications. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1835-8.
15. Younis JS. The Bologna criteria for poor ovarian response; has the job been accomplished? *Hum Reprod.* 2012;27(6):1874-5; author reply 5-6.
16. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1452-3.
17. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res.* 2016;5:2911.
18. Surrey ES. Management of the poor responder: the role of GnRH agonists and antagonists. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(12):613-9.
19. Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Vallone R, Venturella R, Staiano S, et al. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:589.
20. Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):Cd004379.
21. Wang X, Jin L, Mao YD, Shi JZ, Huang R, Jiang YN, et al. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation-A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:702061.

22. Genro VK, Matte U, De Conto E, Cunha-Filho JS, Fanchin R. Frequent polymorphisms of FSH receptor do not influence antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration as assessed by the Follicular Output RaTe (FORT). *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(7):657-63.
23. Alviggi C, Pettersson K, Longobardi S, Andersen CY, Conforti A, De Rosa P, et al. A common polymorphic allele of the LH beta-subunit gene is associated with higher exogenous FSH consumption during controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:51.
24. Alviggi C, Conforti A, Caprio F, Gizzo S, Noventa M, Strina I, et al. In Estimated Good Prognosis Patients Could Unexpected "Hyporesponse" to Controlled Ovarian Stimulation be Related to Genetic Polymorphisms of FSH Receptor? *Reprod Sci.* 2016;23(8):1103-8.
25. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14:2633494120941480.
26. 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.
27. 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.
28. Xu B, Li Z, Yue J, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration in patients with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *PLoS One.* 2014;9(6):e99858.
29. Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta I, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166(1):43-6.

30. Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2012;97(3):561-71.
31. Santi D, Casarini L, Alviggi C, Simoni M. Efficacy of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Alone, FSH + Luteinizing Hormone, Human Menopausal Gonadotropin or FSH + Human Chorionic Gonadotropin on Assisted Reproductive Technology Outcomes in the "Personalized" Medicine Era: A Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:114.
32. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, Vaiarelli A, Di Rella F, Ubaldi FM, et al. Management of Women With an Unexpected Low Ovarian Response to Gonadotropin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:387.
33. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;101(1):147-53.
34. Messinis IE, Messini CI, Dafopoulos K. The role of gonadotropins in the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:5-11.
35. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online*. 2019;39(2):321-31.
36. Cavagna M, Paes de Almeida Ferreira Braga D, Biaggioni Lopes F, de Cássia Savio Figueira R, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. The effect of GnRH analogues for pituitary suppression on ovarian response in repeated ovarian stimulation cycles. *Arch Med Sci*. 2011;7(3):470-5.
37. Badr M, Pelletier G. Autoradiographic Study of Binding and Internalization of a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonist [D-Nal, D-Cpa, A-D-Trp, D-Arg, D-Ala]LHRH by Rat Pituitary Gonadotrophs. *J Neuroendocrinol*. 1989;1(2):141-6.
38. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernardis 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.

39. Ditkoff EC, Cassidenti DL, Paulson RJ, Sauer MV, Paul WL, Rivier J, et al. The gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) acutely blocks the luteinizing hormone surge but allows for resumption of folliculogenesis in normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 Pt 1):1811-7.
40. Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):820-5.
41. 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.
42. Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Felberbaum RE, Olivennes F, Albano C, Devroey P, et al. Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril.* 2001;75(1):18-22.
43. 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.
44. Chabbert-Buffeta N, Skinner DC, Caraty A, Bouchard P. Neuroendocrine effects of progesterone. *Steroids.* 2000;65(10-11):613-20.
45. Harris TG, Dye S, Robinson JE, Skinner DC, Evans NP. Progesterone can block transmission of the estradiol-induced signal for luteinizing hormone surge generation during a specific period of time immediately after activation of the gonadotropin-releasing hormone surge-generating system. *Endocrinology.* 1999;140(2):827-34.
46. Moenter SM, Chu Z, Christian CA. Neurobiological mechanisms underlying oestradiol negative and positive feedback regulation of gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol.* 2009;21(4):327-33.
47. Dozortsev DI, Pellicer A, Diamond MP. Premature progesterone rise as a trigger of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 2020;114(5):943-4.

48. Heikinheimo O, Gordon K, Williams RF, Hodgen GD. Inhibition of ovulation by progestin analogs (agonists vs antagonists): preliminary evidence for different sites and mechanisms of actions. *Contraception*. 1996;53(1):55-64.
49. Evans NP, Richter TA, Skinner DC, Robinson JE. Neuroendocrine mechanisms underlying the effects of progesterone on the oestradiol-induced GnRH/LH surge. *Reprod Suppl*. 2002;59:57-66.
50. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2939.
51. Chen Q, Chai W, Wang Y, Cai R, Zhang S, Lu X, et al. Progestin vs. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surges in Poor Responders Undergoing in vitro Fertilization Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:796.
52. Huang P, Tang M, Qin A. Progestin-primed ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in IVF/ICSI compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(2):99-102.
53. Turkgeldi E, Yildiz S, Cekic SG, Shakerian B, Keles I, Ata B. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb)*. 2020:1-7.
54. Xi Q, Tao Y, Qiu M, Wang Y, Kuang Y. Comparison Between PPOS and GnRHa-Long Protocol in Clinical Outcome with the First IVF/ICSI Cycle: A Randomized Clinical Trial. *Clin Epidemiol*. 2020;12:261-72.
55. Şahin S, Selçuk S, Devranoğlu B, Kutlu T, Kuyucu M, Eroğlu M. Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders. *Turk J Obstet Gynecol*. 2014;11(4):203-6.

