



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PROGESTİN İLE HAZIRLANMIŞ OVARYEN
STİMULASYON UYGULANAN HASTALARDA VE GNRH
ANTAGONİST PROTOKOL UYGULANAN HASTALARDA
FARKLI HASTA GRUPLARINDA İN VİTRO
FERTİLİZASYON TEDAVİSİNİN SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERVE ÖNDER**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMAİL GÜLER**

**ANKARA
MAYIS 2025**



T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PROGESTİN İLE HAZIRLANMIŞ OVARYEN
STİMULASYON UYGULANAN HASTALARDA VE GNRH
ANTAGONİST PROTOKOL UYGULANAN HASTALARDA
FARKLI HASTA GRUPLARINDA İN VİTRO
FERTİLİZASYON TEDAVİSİNİN SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERVE ÖNDER**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMAİL GÜLER**

**ANKARA
MAYIS 2025**

TEŞEKKÜR

Tüm tez sürecimde her zaman desteğiyle yanımda olan, sabırla ne yapmam gerektiğini anlatan, eğitmeye öğretmeye her zaman açık olan, asistanlık sürecimde çalışma disiplini her zaman örnek aldığım ve çok saygı duyduğum sayın tez hocam Prof. Dr. İsmail Güler'e

Tüm asistanlık eğitimim boyunca bizlerden hiçbir zaman emeğini, desteğini, sevgisini esirgemeyen, her zaman bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan, bizler için yalnızca bir hoca olmanın yanında bazen de bir baba gibi olan sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Erdem'e

Bizlerden hiçbir zaman emeğini ve desteğini esirgemeyen, akademik alanda ihtiyacımız olan her zamanda kapısı bizlere açık olan saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Mehmet Erdem'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan ve hem teorik hem de pratik eğitimimde katkıları bulunan, beni ve tüm asistan arkadaşlarımı donanımlı birer kadın doğum uzmanı olarak yetiştiren, hekimliğin inceliklerini öğreten tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatımı ve Gazi Kadın Doğum'u bir yuva haline getiren her zaman gülümseyerek hatırlamamı sağlayacak olan tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve personel ekibine,

Bugünlere gelmemde her daim yanımda olan ve büyük katkıları bulunan sevgili aileme teşekkür ediyorum.

En önemlisi ülkemizin ve bizlerin bugünlere gelmesinin temelinde en büyük katkıya sahip olan Mustafa Kemal Atatürk'e, saygıyla ve sevgiyle en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER.....	v
TABLOLAR.....	vi
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İNFERTİLİTE	4
2.1.1. İnfertilitenin Tanımı	4
2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ	5
2.2.1. Kadın İnfertilitesi	6
2.2.1.1. Ovulatuvar Disfonksiyon	7
2.2.1.1.1. Menstrüasyon Öyküsü	7
2.2.1.1.2. Bazal Vücut Isısı	8
2.2.1.1.3. Serum Progesteron Konsantrasyonu Ölçülmesi	8
2.2.1.1.4. Üriner LH Değerlendirilmesi	8
2.2.1.2. Tubal Faktörler	9
2.2.1.3. Uterin Faktörler	9
2.2.1.4. Endometriozis.....	10
2.2.2. Erkek İnfertilitesi.....	10
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite.....	11

2.3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISAL PROSEDÜRLER	12
2.3.1. Anamnez.....	12
2.3.2. Fizik Muayene	13
2.3.3. Tanısal Testler, Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri	14
2.3.3.1. Düşük Over Rezervi	15
2.3.3.1.1. Over Rezerv Testleri	15
2.3.3.1.1.1. Serum AMH Düzeyi.....	15
2.3.3.1.1.2. Bazal Serum FSH ve Estradiol Ölçümü	16
2.3.3.1.1.3. Serum Östradiol Ölçümü.....	16
2.3.3.1.1.4. İnhibin-B	17
2.3.3.1.1.5. Antral Folikül Sayısı(AFC)	17
2.3.3.1.1.6. Klomifen Sitrat Challenge Test(CCCT).....	17
2.3.3.1.1.7. Over Volümü.....	17
2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ(YÜT)	18
2.4.1. Ovaryen Stimulasyon Ve Ivf Tedavi Protokolleri.....	18
2.4.1.1. Doğal Siklus	18
2.4.1.2. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu.....	19
2.4.1.3. GnRH Agonist Kullanılan OS Protokolleri.....	19
2.4.1.4. GnRH Antagonist Kullanılan OS Protokolleri	20
2.4.1.5. Progestin İle Hazırlanmış Ovaryen Stimülasyon	21
2.5. OVARYEN STİMULASYONA YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Tasarımı	27
3.2. Tedavi Siklusu, Serum Hormon Düzeyleri ve Folikülometre	29
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ve TANIMLAMALAR.....	32
5. SONUÇLAR.....	34
6. TARTIŞMA	87
7. SONUÇ	93
8. ÖZET	95
9. ABSTRACT	98
10. KAYNAKÇA	102
11. ÖZGEÇMİŞ	110
12. EKLER.....	111
12.1. ETİK KURUL ONAYI.....	111

ŞEKİLLER

Şekil 1.Çiftlerde ve Kadınlarda İnfertilite Etyolojileri Dağılımı	4
Şekil 2. Yaygın Olarak Kullanılan Ovaryen Stimülasyon Protokolleri.	23
Şekil 3. Gonadotropinlere Zayıf Yanıt Veya Düşük Over Rezervi Değerlendirilmesinde Folikül Output Rate (FORT) Parametresi.....	25
Şekil 4. FOI (Folikül Oosit İndeksi)'ye Göre Ovaryen Yanıt Değerlendirilmesi .	25
Şekil 5. Tüm Olgularda İnfertilite Etyolojisi Dağılımı	35
Şekil 6. İnfertilite Nedenlerinin Gruplar Arasında Dağılımı.....	35
Şekil 7. Kadın İnfertilitesi Etyolojilerinin Gruplar Arası Dağılımı.....	36

TABLÖLAR

Tablo 1. DSÖ'ye Göre Normal Sperm Parametreleri	11
Tablo 2. GnRH Antagonist ve PPOS Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları.....	38
Tablo 3. PPOS Sonrası İlk DET Yapılan Sikluslar ile GnRH Antagonist Protokol Uygulanan Taze ET Yapılan Siklusların Karşılaştırılması	42
Tablo 4. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde GnRH Antagonist ile OS Sonrası İlk Taze/Donmuş ET ve PPOS Protokolü ile OS Sonrası İlk DET Siklusu Olan Olguların Demografik Verileri ve Gebelik Sonuçları	44
Tablo 5. PPOS Protokolden ve GnRH Antagonist Protokolden Elde Edilen Embriyoların DET Siklusu Verileri ve Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması ...	47
Tablo 6. PKOS Olan Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları	49
Tablo 7. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları	52
Tablo 8. POSEIDON Sınıflaması'na Göre Düşük Over Rezervi Olan Grup 3 ve 4 Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları.....	55

Tablo 9. Açıklanamayan İnfertilite Nedenli OS Uygulanan Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları	58
Tablo 10. AMH>3 Olan PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları.....	61
Tablo 11. $1,1 < AMH \leq 3$ Olan PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları	64
Tablo 12. $AMH \leq 1,1$ Olan PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları	67
Tablo 13. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Yalnızca Protokol Seçiminin FORT, FOI, MII Oosit Oranı, Klivaj Oranı ve Blastosist Oluşum Oranı Üzerine Etkisi .	70
Tablo 14. FORT, FOI, MII Oosit Oranı, Klivaj ve Blast Oranının Laboratuvar Anahtar Parametrelerine Göre Belirlenen Hedef Değerler Referans Alınarak Tüm Olgular Dahil Edildiğinde İki Protokol Arasında Yapılan Karşılaştırmanın Sonuçları.....	71
Tablo 15. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde FOI Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	72
Tablo 16. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde MII Oosit Oranı Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	73

Tablo 17. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Fertilizasyon Oranı Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	74
Tablo 18. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Blastosist Oluşma Oranı Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	75
Tablo 19. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde İki Protokol Arasında Dağılımı Anlamlı Farklılık Gösteren Tüm Değişkenler Eklendiğinde FOI, MII Oosit Oranı, Fertilizasyon Oranı ve Blastosist Oluşma Oranı Üzerinde Yapılan Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	76
Tablo 20. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Devam Eden Gebelik Elde Edilmesinde Protokolün Etkisinin Değerlendirildiği Tek Değişkenli GEE Analizi Sonuçları..	77
Tablo 21. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Devam Eden Gebelik Elde Edilmesinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	78
Tablo 22. PKOS Olan Olgularda İki Grup Arasında FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerin Sonuçlarının Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması	79
Tablo 23. PKOS Olan Olgularda Protokol Seçiminin MII Oosit Oranı Üzerine Etkisinin Tek Değişkenli GEE Analizi Sonuçları	80
Tablo 24. PKOS Olan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin MII Oosit Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları	80

Tablo 25. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda İki Grup Arasında FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerin Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması.....	81
Tablo 26. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda Protokol Seçiminin Klivaj Oranı Üzerine Etkisi.....	82
Tablo 27. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin Klivaj Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları .	82
Tablo 28. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda İki Grup Arasında FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerin Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması.....	83
Tablo 29. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda Protokol Seçiminin Fertilizasyon Oranı Üzerine Etkisi	84
Tablo 30. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin Fertilizasyon Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları	84
Tablo 31. Açıklanamayan İnfertilite Grubundaki Olguların FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerinin İki Protokol Arasında Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması.....	85
Tablo 32. Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Olgularda Protokol Seçiminin Blastosist Oluşma Oranı Üzerine Etkisi	86
Tablo 33. Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin Blastosist Oluşma Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları ..	86

KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği
AFC	: Antral Folikül Sayısı (Antral Follicle Count)
AMH	: Anti-Müllerian Hormon / Antimülleryan Hormon
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
CCCT	: Klomifen Sitrat Challenge Test
DET	: Dondurulmuş Embriyo Transferi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: Östradiol
ET	: Embriyo Transferi
FOI	: Folikül Oosit İndeksi
FORT	: Folikül Output Rate
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GEE	: Generalized Estimating Equations
GnRH	: Gonadotropin-Salgılatıcı Hormon
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini-beta (β -hCG)
HMG	: İnsan Menopozal Gonadotropini
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IUI	: İntrauterin İnseminasyon

IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinize Edici Hormon
MII Oosit	: Metafaz II Oosit
MPA	: Medroksiprogesteron Asetat
OHSS	: Over Hiperstimülasyon Sendromu
OPU	: Ovum Pick-Up (OositToplama İşlemi)
OS	: Overyen Stimülasyon
P	: Progesteron
PGT	: Preimplantasyon Genetik Tanı
PIH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POSEIDON	: Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number
PPOS	: Progestin Primed Ovarian Stimulation
SERM	: Selektif Estrojen Reseptör Modülatörü
TGF- β	: Transforming Growth Faktör- β
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknolojileri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) yaklaşık 40 yıldır infertilite tedavisinde gittikçe artarak kullanılmaktadır. Bu tekniklerin en önemlilerinden biri olan in vitro fertilizasyon (IVF) hastalarda ovaryen stimülasyon (OS) ile bir siklusta olabilecek en fazla sayıda folikül geliştirilmesi, sonrasında oosit toplanması (OPU) işlemi ile gelişen foliküllerden oositlerin alınması, alınan oositlerin dış ortamda döllenmesi, embriyonun uygun şartlarda belirli bir evreye kadar dış ortamda gelişmesi ve uygun endometrium koşullarında embriyonun intrauterin transferi aşamalarından oluşmaktadır. IVF tedavisinin en önemli basamaklarından biri OS aşamasıdır. OS başlanan bir hastanın bir siklusta elde edilebilecek metafaz II oosit (MII oosit) sayısı ve bir siklusta elde edilebilecek gebelik ve canlı doğum şansını etkileyen birçok faktör vardır. Bu prognostik faktörlerden en önemlileri yaş, serum anti-müllerian hormon (AMH) düzeyi, bazal antral folikül sayısı (AFC) değeri, over rezervi, bazal serum FSH ve E2 düzeyleri, VKİ (Vücut Kitle İndeksi), ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı ve stimülasyona ovaryen yanıtıdır. Uygulanan OS protokolü ve stimülasyona yanıtı, embriyolojik sonuçları ve gebelik sonuçlarını etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Bu amaçla infertilite etyolojisine yönelik en uygun OS protokolünü bulmak için uzun yıllardır araştırmalar yapılmıştır ve günümüzde kullanılan farklı OS protokolleri mevcuttur.

OS'un en önemli sorunlarından biri siklus iptaline neden olan erken LH artışı, prematür luteinizasyondur. Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) gelişimi de OS'un önemli komplikasyonlarından biridir. Erken LH artışı tüm IVF sikluslarının yaklaşık olarak %3-10'unda gözlenmektedir.[1] Multifoliküler büyüme seks steroidlerinin artışına neden olarak planlanan zamandan önce LH artışı olmasına ve buna bağlı olarak spontan ovulasyona, toplanan oosit veriminin azalmasına, erken progesteron artışı nedeni endometrium-embriyo asenkronizasyonuna neden olmaktadır. [1, 2] LH salınımını baskılamak diğer bir deyişle desensitizasyon için uzun yıllardır GnRH agonist ve GnRH antagonist protokoller uygulanmaktadır. GnRH'nin down-regülasyon etkisi, antral folikül senkronizasyonunu sağlar; ancak uzun süreli ilaç kullanımı, daha yüksek maliyet, hCG ovulasyon tetikleme kullanımı nedeniyle daha yüksek OHSS riski oluşması gibi dezavantajlarına sahiptir. [3] GnRH antagonistleri ise flare-up etkisi olmadan hızlı ve geri dönüşümlü LH baskılanması sağlar ancak hastaların %0,34- %38'inde özellikle ileri yaş hastalar ve düşük over rezervi olan hastalarda erken LH artışı izlenmiştir.[3] 2015 yılında ilk olarak OS'ta LH baskılanması için Medroksiprogesteron Asetatı (MPA) kullanmış ve GnRH agonist protokolüyle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. [3] GnRH analoglarının aksine LH baskılanması için progestin kullanılması, hasta uyumu ve düşük maliyet açısından avantajlı bulunmuştur.

Progesteron, GnRH'nin hipotalamustaki pulsatilitesini azaltır, böylece artan östradiol seviyeleriyle ilişkili LH salınımını engeller. [1] Kombine östrojen

ve progesteronun negatif feedback mekanizması ile erken endojen LH artışı engellenebilir. [4]

Erken LH artışının önlenmesi, OHSS oranlarının diğer protokollere kıyasla daha düşük olması, prematür luteinizasyona bağlı siklus iptali oranlarının daha düşük olması ve oral ilaç kullanımına hasta uyumunun daha kolay olması nedeniyle son 10 yıldır PPOS protokolü ile OS gittikçe yaygınlaşmaktadır.

Ancak progesteronun endometrium üzerindeki erken gelişme ve endometrium-embriyo asenkronizasyonu nedeniyle taze embriyo transferi (ET) yapılmamakta ve tüm embriyolar dondurularak gelecekteki bir donmuş embriyo transferi (DET) siklusunda transfer yapılmaktadır. Ek olarak yüksek progesteron düzeyinin yoğun kullanımının oosit ve embriyo kalitesini olumsuz etkileyip etkilemediği konusu tartışmalıdır.[2]

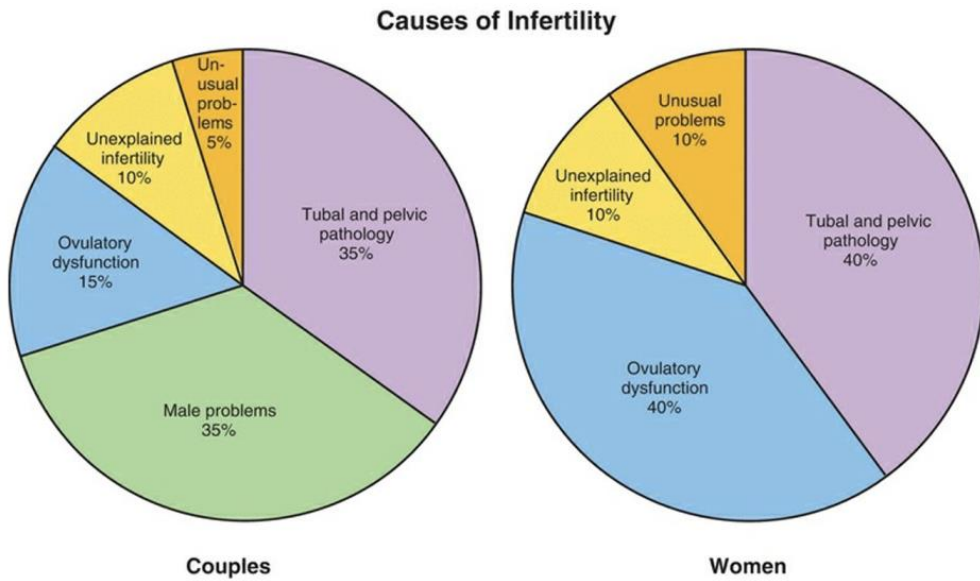
Bu çalışmada 2021-2025 yılları arasında gebelik istemi veya oosit dondurma isteği ile başvuran ve GnRH antagonist protokol veya PPOS protokolü ile OS uygulanmış olguların OS siklus verileri, stimülasyon sonuçları ve kümülatif gebelik sonuçlarını karşılaştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNFERTİLİTE

2.1.1. İnfertilitenin Tanımı

Bir yıl boyunca korunma yöntemi kullanılmadan düzenli olarak cinsel ilişki olmasına rağmen gebe kalamama durumu infertilite olarak tanımlanır. [5] İnfertilite üreme çağında olan çiftlerin yaklaşık olarak %15'ini etkilemektedir. [6] American Society for Reproductive Medicine (ASRM)'ye göre daha önce hiç klinik gebelik tanısı almayan ve infertilite tanı kriterlerine uyma durumu primer infertilite olarak sınıflandırılmıştır. [7] Daha önce klinik gebelik tanısı almış ancak şu anda klinik gebeliği olmayan ve infertilite tanı kriterlerine uyan kadınlar ise sekonder infertilite olarak değerlendirilmiştir. [7]



Şekil 1.Çiftlerde ve Kadınlarda İnfertilite Etyolojileri Dağılımı

2.2. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilite kadın kaynaklı, erkek kaynaklı, hem kadın hem erkek kaynaklı veya açıklanamayan nedenlerden olabilir. Sağlıklı bir çiftte sağlıklı bir fertilité sürecinin olması için semen parametreleri normal olmalı, düzenli bir ovulasyon siklusu ve olgun oosit olmalı, ovulasyon sırasında veya ovulasyona yakın dönemde sperm kadın üreme sisteminde bulunmalı ve fallop tüplerine ulaşma ve oositi dölleme yeteneğine sahip olmalıdır. Ayrıca fallop tüplerinin de oositi yakalama, sperm ve fertilize olmuş oositi taşıyabilme fonksiyonu olmalı, uterus ve endometrium implantasyona ve embriyonun büyüme ve gelişmesine uygun olmalıdır. Bu aşamalardan herhangi birinde bozukluk olduğunda çiftlerde infertilite problemi ile karşılaşabiliriz.

İnfertilitenin yaklaşık olarak %30'u erkek faktörü nedenlidir ve %50 infertil çiftte de erkek faktörünün katkısı vardır.[8, 9] Erkek infertilitesi, semen parametrelerinde anormallik, genetik mutasyonlar, yaşam tarzı faktörleri, tıbbi hastalıklar veya ilaçlar kaynaklı olabilir.[9] Kadın infertilitesi ise infertil çiftlerin büyük çoğunluğunu etkileyen önemli bir faktördür. Ovulatuvar disfonksiyon (%20-40), tubal ve pelvik patolojiler (%30-40) ve nadir sorunlar (%5) çiftlerde infertilitenin diğer nedenlerindendir. [8] Açıklanamayan infertilite ise çiftlerin yaklaşık olarak %10'unda görülmektedir. [8]

2.2.1. Kadın İnfertilitesi

Kadın infertilitesinin başlıca nedenleri arasında ovulasyon bozukluğu/anovulasyon, tubal ve pelvik patolojiler, düşük over rezervi, uterin faktörler, endometriozis, hiperprolaktinemi gibi hormonal nedenler ve genetik nedenler yer alır.

Normal Menstrüel Döngü

Sağlıklı bir kadında normal adet döngüsü 21-35 günde bir olur, kanama 2-12 gün sürer ve kanama miktarı 10-84 mL arasındadır.[10] Sağlıklı bir menstrüel döngüde hipotalamus, hipofiz, overler, iç ve dış genitaler birlikte koordine olarak işlev görür. Foliküler faz ve luteal fazdan oluşur. Foliküler faz her ay adet başlangıcı ile başlar, ortalama 14 gün sürer (7-22 gün arasında değişebilir) ve ovulasyon ile sona erer. [11] Erken foliküler fazda düşük seviyede olan östradiol ve progesteronun etkisiyle GnRH üzerinden FSH ve LH salınım uyarılır. FSH düzeyinin artmasıyla birlikte olgunlaşmaya başlayan bir folikül grubu oluşur ve bu primordiyal foliküllerin granüloza hücrelerinden östrojen salgılanır. [11] Artan östrojenin etkisiyle endometriumda proliferasyon olur. LH etkisiyle teka hücrelerinde androjen üretilir ve FSH etkisiyle granüloza hücrelerinde üretilen aromataz ile östrojene çevirilir. Geç foliküler fazda artan östrojen ve inhibin-B etkisiyle FSH ve LH üzerinde negatif feed-back etkisi oluşturur. Östradiol seviyeleri >200 pg/mL üzerinde yaklaşık 36 saat kadar kaldığında hipofiz üzerinde pozitif feed-back etkisi göstererek LH piki oluşturur ve bunun sonucunda

ovulasyon ile olgun folikül atılır ve kalan folikül artığı korpus luteumu oluşturur.[11]

Ovulasyondan sonra luteal faz başlar ve ortalama 14 gün sürer. Bu evrede korpus luteumdan progesteron salınımı ve endometriumda implantasyona hazırlığı sağlayan sekretuar değişiklikler olur. Fertilizasyon ve gebelik oluşmadığında korpus luteum geriler, progesteron seviyesi azalır ve progesteron çekilme kanaması olarak menstrüasyon olur. [11]

2.2.1.1. Ovulatuvar Disfonksiyon

İnfertil kadınların yaklaşık olarak %20'sinde ovulatuvar bozukluklar saptanabilir.[12] Bir siklusta ovulasyonun olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlayan birçok test vardır. Ancak bu testlerin hiçbirisi ovulasyonu kesin olarak kanıtlayamaz. Bir siklusta ovulasyon gerçekleştiğinin tek kesin kanıtı gebelik oluşmasıdır. [8] Menstrüasyon öyküsü, bazal vücut ısısı, serum progesteron konsantrasyonu ölçülmesi, üriner LH değerlendirilmesi, endometriyal biyopsi ve luteal faz eksikliği değerlendirilmesi ve TvUSG ovulasyonu değerlendirmek için kullanılan yöntemlerdir.

2.2.1.1.1. Menstrüasyon Öyküsü

Ovulatuvar kadınların genellikle 21-35 gün aralığında olan düzenli ve öngörülebilir menstrüel siklusları vardır. Düzensiz veya seyrek adet gören kadınlarda da ovulasyon olabilir ancak sürekli ve öngörülebilir değildir.[8]

2.2.1.1.2. Bazal Vücut Isısı

Bazal vücut ısısı her sabah uyandıktan sonra yataktan kalkmadan önce ölçülür ve 35,5-37,7 °C arasındadır.[8] Progesteronun termojenik özellikleri nedeniyle ovulasyon sonrasında bazal vücut ısısı artar ve luteal fazda yaklaşık 0,4-0,5°C yükselir. Mens başlangıcından hemen öncesinde veya sonrasında bazal seviyelerine geri döner.[8] Ancak bazal vücut ısısındaki bu değişim siklus ortasında LH dalgalanmasından 1-5 gün sonra progesteron konsantrasyonları yaklaşık 3-5 ng/mL'nin üzerine çıktığı zaman ovulasyondan yaklaşık 4 gün sonra ölçülebilir.[13] Ancak ısı artışı ölçüldüğünde midsiklus dönemindeki en fertil dönem geçmiş olur. Bu nedenle sıklıkla tercih edilen bir yöntem değildir.

2.2.1.1.3. Serum Progesteron Konsantrasyonu Ölçülmesi

Serum progesteron düzeyleri foliküler faz sırasında genellikle 1 ng/mL'nin altındadır. LH dalgalanması sırasında hafifçe yükselir ve ovulasyondan 7-8 gün sonrasında zirvede olur. Mensten önceki günlerde ise tekrar düşer. Mens başlangıcından yaklaşık 1 hafta öncesinde en yüksek düzeylerindedir.[8] Siklusu 28 gün süren kadınlar için 21. günde serum progesteron ölçümü yapılması idealdir.

2.2.1.1.4. Üriner LH Değerlendirilmesi

Menstrüel döngüde en yüksek gebelik ihtimali LH pikinden sonraki 24 saat içerisinde ilişki olduğu durumdadır. [14] Bu dönemde idrarda LH artışını tespit eden çeşitli kitler geliştirilmiştir. Ancak bu kitlerin %5-10 oranında yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilmektedir. [15]

2.2.1.2. Tubal Faktörler

Tubal faktör ve pelvik patolojiler infertil kadınların yaklaşık %30-35'inde görülmektedir. [16] En yaygın sebepleri pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ve akut salpenjittir. [17] *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhea* ve anaerobik mikroorganizmalar PIH'ın en sık etkenlerindendir. [17] İnfertilite insidansı bir kez PIH atağından sonra %10 - 12, iki ataktan sonra %23 - 35 ve üç ataktan sonra %54 -75'tir. [17, 18] PIH'a bağlı tubal hasar, fimbrial aglütinasyon, fimbrial fimozis, tubal tıkanıklık, hidrosalpinks ve fallop tüpünün istmik kısmında nodüler kalınlaşma (salpingitis isthmica nodosa) oluşması gibi faktörler infertiliteye neden olabilir. [17] Tubal tıkanıklık tanısı histerosalpingografi (HSG), sonohisterosalpingografi (sonoHSG) ve laparoskopi ile koyulabilir. [17] Endometriozis veya geçirilmiş cerrahi öyküsüne bağlı adezyonlar, pelvik tüberküloz öyküsü, geçirilmiş tüp ligasyonu öyküsü, tubal ostium yakınındaki myom gibi yer kaplayan veya bası yapan kitleler tubal faktör nedenli infertilitenin diğer nedenlerindendir. [17]

2.2.1.3. Uterin Faktörler

Kadın infertilitesi nedenlerinin %1-5'ini oluşturmaktadır. [16] İntrauterin adezyonlar, uterin septum, konjenital uterin anomaliler, uterin myomlar ve endometriyal polipler infertilite ve implantasyon başarısızlığı ile ilişkili olabilir. [19]

2.2.1.4. Endometriozis

Endometriozis fertilitiyi ve yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkilemektedir. [20] Endometriozisi olan kadınların %30-50'si infertilite sorunu yaşamaktadır ve infertil hastaların %20-50'sinde endometriozis bulunmuştur. [20] Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte oluşum mekanizmasına dair retrograd menşrüasyon, çöломik metaplazi ve müllerian kalıntılardan gelişim, hematojen ve lenfovasküler yayılım, kök hücre teorisi, epigenetik teori ve genetik etyoloji gibi teoriler vardır. [21] Yapılan çalışmalarda endometriomasi olan hastalarda serum AMH ve AFC düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. [22, 23] Buna ek olarak foliküler sıvıda artmış oksidatif stres bulunmuştur. [24] Artmış oksidatif stres ve inflamatuvar belirteçlerin oosit ve embriyo kalitesini olumsuz etkileyebileceği düşünölmektedir. [21]

2.2.2. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesi infertilite nedenlerinin yaklaşık olarak %30'unu oluşurmaktadır. Sperm anormallikleri, genetik mutasyonlar, hormonal faktörler, sigara, alkol, obezite gibi yaşam tarzı faktörleri, tıbbi hastalıklar, travma öyküsü ve kullanılan ilaçlar erkek infertilitesinin nedenlerinden olabilir. [9] İdiyopatik sperm anormallikleri erkek infertilitesinin yaklaşık olarak %30'unu oluşurmaktadır.[9] Erkek infertilitesinin değerlendirilmesi için kapsamlı bir anamnez alınmalı, fizik muayene ve spermiogram değerlendirmesi yapılmalıdır. Anamnezde mutlaka geçirilmiş hastalık, travma, kimyasal madde maruziyeti,

sigara, alkol kullanımı öyküsü, cerrahi öyküsü ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. İdeal olarak 2-7 gün cinsel perhiz sonrası semen analizi yapılmalıdır.[25] DSÖ'nün Semen İncelenmesi ve İşlenmesi için Kılavuzu'na göre normal sperm parametreleri Tablo 1 'de tanımlanmıştır. [26]

Tablo 1. DSÖ'ye Göre Normal Sperm Parametreleri

Sperm Parametreleri	Referans Değerler
Sperm Volümü (mL)	≥ 1,4 mL
Sperm Konsantrasyonu (milyon/mL)	≥ 16 milyon/mL
Total Sperm Sayısı (milyon/ejekulat)	≥ 39 milyon/ejekulat
Sperm Motilitesi(%)	%42 total motilite, %30 progresif motilite
Sperm Morfolojisi(%)	> %4 normal spermatozoa
Lökosit (milyon/mL)	< 1 milyon/mL
pH	>7,2

Sperm analizinde anormallik olması durumunda mutlaka etkileyebilecek faktörler sorgulanmalı, hormonal değerlendirme ve gerekirse genetik inceleme yapılmalıdır.

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

İnfertil çiftlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır.[27] Kadın ve erkeğin normal üreme fonksiyonuna sahip olduğu ancak 12 ay korunmasız ve düzenli ilişkiye rağmen gebelik oluşmayan hasta grubudur. Tedavide İntrauterin İnseminasyon (IUI) ve İn-Vitro Fertilizasyon (IVF) yapılabilir. [28]

2.3. İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISAL PROSEDÜRLER

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 35 yaşından küçük, infertilite tanımına uyan veya infertilite riski yüksek olan hastaların, 35 yaşından büyük hastalarda 6 ay korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamamış ise ve 40 yaşından büyük hastaların başvuru sonrasında infertilite açısından değerlendirilmesini önermektedir.[6] Oligomenore veya amenore şikayeti olan hastalar, uterus, tuba uterina veya peritoneal patolojisi bulunan hastalar, evre 3-4 endometriozisi olan hastalar, geçirilmiş KT ve RT öyküsü olan, azalmış over rezervine neden olabilecek bilinen genetik mutasyon taşıyıcılığı (FMR gibi) olan hastalar ve erkek faktörü nedeniyle infertilite durumu olan hastalar da erken değerlendirmeye alınmalıdır.[6] [29]

2.3.1. Anamnez

Gebelik istemi ile tarafımıza başvurmuş olan çiftlerden mutlaka detaylı anamnez alınmalıdır. Anamnezde yaş, infertilitenin süresi, primer veya sekonder infertilite durumu, adet düzeni (menarş yaşı, adet döngüsü uzunluğu, kanama miktarı, ara kanama öyküsü, dismenore gibi şikayetlerin varlığı), geçirilmiş gebelik öyküsü (gravida, parite, abortus, yasal tahliye ve geçirilmiş ektopik gebelik öyküleri, gebelik ve doğum sonuçları), geçirilmiş YÜT ile tedavi öyküsü (IUI, IVF sayısı, ovaryen stimülasyonda kullanılan ilaçlar ve süreleri, IUI veya ET ve gebelik oluşup oluşmadığı, gebelik sonuçları), geçmişte kullanılmış olan kontrasepsiyon yöntemleri, cinsel ilişki sıklığı ve düzeni, cinsel işlev bozukluğu

öyküsü, geçirilmiş operasyon öyküsü, hastanın ve partnerin mevcut bilinen hastalıkları, hasta ve partnerin mevcut kullandığı ilaçları, bilinen allerjiler, jinekolojik öykü(endometriozis, bilinen myoma uteri öyküsü, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, geçirilmiş veya mevcut cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü), geçmişteki anormal servikal PAP-smear ve serviks kanseri tarama testi sonuçları ve varsa geçirilmiş tedavi öyküsü, ailede erken menapoz, kalıtsal hastalık ve fertilite sorunları öyküsü, meslek ve çevresel kimyasal vb. maddelere maruziyet öyküsü, sigara, alkol ve yasadışı madde kullanımı öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.[6] [29]

2.3.2. Fizik Muayene

Gebelik istemi nedeniyle başvurmuş olan ve infertilite tanı kriterlerini karşılayan her çift mutlaka ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Fizik muayenede boy, kilo, VKİ, PKOS varlığını veya androjen fazlalığını düşündürebilecek akne, kıllanma artışı ve alopesi varlığı mutlaka değerlendirilmelidir.[30] Olası tiroid patolojileri açısından nodül varlığı veya tiroid bezinin boyutu değerlendirilmelidir. [30] Servikal veya vajinal deformiteler, akıntı veya enfeksiyon varlığı, servikal hassasiyet, pelvik ve adneksiyal kitle veya hassasiyet varlığını değerlendirmek için pelvik muayane yapılmalıdır. [6, 30] Uterosakral ligamentlerde, Douglas boşluğunda ve rektovajinal alanda nodülerite, sertleşmiş pelvik anatomisinin özellikle disparoni ve kronik pelvik ağrı şikayetiyle birlikte derin endometriozise eşlik edebileceği unutulmamalı ve pelvik bimanuel ve rektovajinal muayenede değerlendirilmelidir.[31] Uterusun boyutu, şekil,

pozisyon ve hareketliliği de değerlendirilmelidir. [6] Hiperprolaktinemi de infertilitenin önemli nedenlerinden biridir ve bu nedenle meme muayenesi ve galaktore gibi şikayetlerin varlığı da değerlendirilmelidir.[32]

2.3.3. Tanısal Testler, Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

İnfertilite açısından değerlendirilen çiftlerde infertilite etyolojisini belirlemek amaçlı birçok tanısal test önerilmektedir. Bu testlerle over rezervini belirlemek, ovulasyon disfonksiyonu durumunun varlığını saptamak, uterus kavitesi ve tüplerin açıklığını değerlendirmek, pelvik patoloji varlığını değerlendirmek, erkek faktörü etyolojisi açısından ise semen analizi değerlendirilmesi amaçlanır. İnfertilite nedeniyle başvuran bir çiftte anamnez ve fizik muayene sonrasında 2-7 gün cinsel perhiz sonrası semen analizi alınmalıdır. Alınan semen analizi WHO'nun referans değerlerine göre değerlendirilir ve anormal sonuçlar bulunması durumunda ileri tetkikler ve incelemeler yapılmalıdır. İnfertilite açısından değerlendirilen çiftlerin mutlaka ovulasyon disfonksiyonu veya düşük over rezervi durumu varsa saptanmalı, over rezerv testleri yapılmalıdır. Tubal patens ve uterin kavite patolojileri değerlendirilmelidir. Bu amaçla ilk basamak olarak HSG veya sonoHSG kullanılır. [33, 34] HSG ile uterin kavitedeki myom, polip, adezyon gibi patolojiler, tubal açıklık, hidrosalpinks veya konjenital uterin anomalilerin tanısı koyulabilir. İnfertilite etyolojisinin belirlenememesinde veya ek şikayetler varlığında histeroskopi de tanıya yardımcı olabilir. İnfertilite etyolojisinin belirlenmesinde altın standart prosedür laparoskopidir ancak anestezi gerekliliği,

invaziv prosedür olması, daha yüksek maliyet ve komplikasyon riski nedeniyle ilk basamakta önerilmemektedir. [35]

2.3.3.1. Düşük Over Rezervi

Over rezervi kadınlarda ilerleyen yaş ile birlikte gittikçe azalmaktadır. Over rezervini değerlendirmek için çeşitli testler uygulanabilir.

2.3.3.1.1. Over Rezerv Testleri

Over rezervi kalan over folikül havuzunun miktarını ve overlerin ekzojen gonadotropin uyarısına yanıt verme potansiyelini tanımlar.[8] Hem biyokimyasal testler (serum FSH, östradiol, inhibin B ve AMH ölçümleri) ve klomifen sitrat challenge test (CCCT) gibi provokatif testler hem de ultrasonografi görüntülemesi (Antral folikül sayısı, over volümü) ile değerlendirilebilir. Üreme potansiyeli üzerinde en etkili faktörlerden biri yaştır. Artan yaşla birlikte over rezervi ve oosit kalitesinin azaldığı unutulmamalıdır.[36] Bu testler üreme potansiyeli üzerinde yaştan bağımsız olarak zayıf düzeyde bir öngörüye sahiptir.[37]

2.3.3.1.1.1. Serum AMH Düzeyi

AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilen TGF- β ailesine ait 140 kDa moleküler ağırlıkta bir glikoproteindir. [36, 38] Primordiyal folikül havuzu ile korelasyon gösterir.[36] Serum konsantrasyonları gonadotropinlerden bağımsızdır ve adet döngüsünden etkilenmez. [37] İlerleyen yaş ile birlikte konsantrasyonları düşer ve menopozda ölçülemeyecek düzeylere iner.[38] Nicelik belirteçidir ve oosit kalitesini

yansıtmaz. [36] ACOG ve ASRM'ye göre AMH<1 ng/mL olması düşük over rezervi olarak değerlendirilir. [6, 37]

2.3.3.1.1.2. Bazal Serum FSH ve Estradiol Ölçümü

Bazal serum FSH değeri adet döngüsünün 2-4. günleri arasında değerlendirilir. Erken foliküler fazda 2,5-10 U/L aralığı normal değerler olarak kabul edilir. [39] FSH değerleri siklus içi ve sikluslar arası önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir ve bu nedenle tek ölçümün güvenilirliği sınırlıdır. [37] FSH>10 U/L olması azalmış over rezervi lehine değerlendirmektedir. [6]

2.3.3.1.1.3. Serum Östradiol Ölçümü

Serum bazal E₂ düzeyi düşük over rezervi tanısı için tek başına kullanılmamalıdır.[37] Bazal FSH düzeylerini değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Over rezervinin azalmasıyla birlikte foliküllerin daha erken olgunlaşmaya başlaması ve dominant folikül seçiminin daha erken olması nedeniyle erken dönemde daha yüksek E₂ düzeyleri FSH baskılanmasına neden olabilmektedir ve yükselmiş bazal FSH düzeyinin yanlış değerlendirilmesine neden olabilmektedir. [8, 37] Bazal östradiol düzeyleri normal değerleri 60-80 pg/mL'den düşüktür.[6] Daha yüksek E₂ değerlerinde OS'a zayıf yanıt olasılığının arttığı izlenmiştir. [40]

2.3.3.1.1.4. İnhibin-B

İnhibin-B granüloza hücrelerinden foliküler fazda salgılanan bir polipeptittir. [41] Siklusun 3. Gününde inhibin-B düzeyi 45 pg/mL'nin altında olması düşük over rezervi için bir belirteçtir. [42]

2.3.3.1.1.5. Antral Folikül Sayısı(AFC)

AFC erken foliküler fazda transvajinal ultrasonografi ile her iki overde 2-10 mm boyutlarında ölçülen folikül sayısıdır.[6, 37] AMH ve AFC sayısı azalmış over rezervini tahmininde en güvenilir ve sensitif testler olarak kabul edilmektedir.[37] 2011'de tanımlanan OS'a zayıf yanıtı değerlendiren Bologna Kriterleri'ne göre AFC'nin 5-7'den az olması zayıf ovaryen yanıtla ilişkilendirilmiştir.[43]

2.3.3.1.1.6. Klomifen Sitrat Challenge Test(CCCT)

Siklusun 3. günü serum FSH ve östradiol değerleri ölçülür ve 5-9. günleri arasında 100 mg klomifen sitrat verilerek uygulanır. 10. günde tekrar serum FSH ve östradiol değerleri ölçülür. 10. günde yüksek FSH değeri azalmış over rezervini gösterir. [44]

2.3.3.1.1.7. Over Volümü

Over volümü yaş ilerledikçe azalmaktadır.[37] PKOS, endometrioma, over kisti gibi patolojileri olan hastalarda güvenilir şekilde değerlendirilememektedir ve klinik kullanımı oldukça sınırlıdır.

2.4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ(YÜT)

YÜT çiftler kendiliğinde çocuk sahibi olamadığında ve altta yatan patolojik neden tedavi edilemediğinde gebelik elde edilmesi için kullanılan klinik ve laboratuvar yöntemlerinden oluşur. Farmakolojik tedaviler (klomifen sitrat, letrozol, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu), IUI ve IVF YÜT olarak kullanılmaktadır.

2.4.1. Ovaryen Stimulasyon Ve Ivf Tedavi Protokolleri

IVF siklusu OS ile overlerin uyarılması, mümkün olduğu kadar çok sayıda ve kaliteli oositin toplanması, in vitro şartlarda embriyonun IVF veya ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) ile fertilizasyonu ve uygun koşullarda ET'den oluşmaktadır. IVF siklusunun en önemli basamaklarından biri gebelik oranlarını ve sonuçlarını büyük ölçüde etkileyen OS basamağıdır. OS için çeşitli tedavi protokolleri uygulanmaktadır.

2.4.1.1. Doğal Siklus

Doğal IVF siklusları eksojen gonadotropin verilmeden doğal siklus takip edilerek gelişen tek oositin ovulasyon olmadan önce toplanması ve luteal faz desteği uygulanmaması esasına dayanır.[45] Yeterli boyutta dominant folikül izlendiği zaman eksojen hCG uygulanır ve yaklaşık 36 saat sonra oosit toplanır.[45] Tedaviye erken LH artışını ve planlanan oosit toplama zamanından önce spontan ovulasyonu önlemek için GnRH antagonisti veya NSAİD'ler eklenebilmektedir. [45] Özellikle over stimülasyonuna zayıf yanıt veren

hastalarda doğal yöntemlerle tek bir kaliteli oosit elde edilmesi amacıyla [46] ya da over stimülasyonu yapılamayan hastalarda kullanılabilir.

2.4.1.2. Klomifen Sitrat ile Ovulasyon İndüksiyonu

Klomifen sitrat anovulatuvar infertilite tedavisinde başlangıç seçeneği olarak kullanılan bir selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan bir ajandır. Siklusun 2-5. Günleri arasında başlanır ve 5 gün boyunca 50 mg/gün dozda kullanılır. Bu doz ile ovulasyon olmazsa sonraki siklularda doz 50 mg/gün'lük arttırılarak maksimum 250 mg/gün doza kadar uygulanabilir. [47] Ancak 100 mg/gün dozun üzerinde FDA onayı yoktur. [47]

2.4.1.3. GnRH Agonist Kullanılan OS Protokolleri

GnRH hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan, yarı ömrü 2-4 dakika olan dekaeptid yapıda bir hormondur.[48] Pulsatif GnRH salgılanması ile hipotalamik gonadotropinler olan FHS ve LH salgılanması üzerinden ovaryen steroidogenez uyarılmaktadır. Ancak devamlı olarak GnRH salgılanması gonadotropinler ve ovaryen steroidogenez üzerinde supresyona neden olmaktadır.[48] GnRH agonistleri kullanıma başlandıktan sonra hipofiz üzerinde öncelikle 'flare up' olarak adlandırılan alevlenme etkisi sağlarlar. Devam eden kullanımda ise hipofiz üzerinde down regülasyon etkisi gösterirler ve endojen gonadotropin salgısı baskılanır. Bu sayede ovaryen stimülasyonda eksojen gonadotropinlerle kontrollü olarak gelişmekte olan folikül havuzunun senkronizasyonu sağlanır. [49] IVF sikluslarının %3-10'unda LH dalgalanmaları görülmektedir.[1] Daha yüksek OS etkinliği elde edilmesi için öncelikle gelişen

foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanan östradiolün artması ile oluşan LH dalgalanmaları kontrol altında tutulmalıdır. Bu yöntem erken LH dalgalanmalarını önlemede etkin olsa da down regülasyon süresinin uzun olması nedeniyle genellikle kullanılan uzun agonist protokolde bir önceki siklusun luteal fazında ilaç kullanımına başlanması gerekmektedir.[49] Bu nedenle ilaç kullanım süresi ve total doz diğer tedavi protokollerine kıyasla daha yüksektir.

Tedavide GnRH agonisti olarak buserelin, triptorelin, leuprolide asetat, goserelin ve nafarelin kullanılmaktadır.

GnRH Agonist kullanılan protokoller:

Long Protokol

Ultralong Protokol

OKS ile Kombine Long Protokol

Short Protokol

Ultrashort Protokol

Mikrodoz Flare Protokol

GnRH Agonist Stop Protokol

2.4.1.4. GnRH Antagonist Kullanılan OS Protokolleri

GnRH antagonistleri kullanılarak yapılan OS'da hipofiz üzerine flare up etkisi olmadan doğrudan down regülasyon etkisi oluştururlar. Bu sayede endojen gonadotropin salgısının azaltılması ve eksojen gonadotropinlerle OS yapılması amaçlanmaktadır. Doğrudan baskılayıcı etki elde edildiği için stimülasyon döngüsünün ortasına yakın LH pikinin yakın olduğu düşünülen dönemde

kullanımına başlanır. Buna bağlı olarak stimülasyon süresi ve kullanılan total ilaç dozu da GnRH agonist kullanımına kıyasla daha azdır. [49] Yapılan araştırmalarda PPOS protokolü uzun GnRH agonist protokole göre daha düşük oranda OHSS ancak aynı zamanda daha düşük devam eden gebelik oranıyla ilişkilendirilmiştir. [50] Esnek veya sabit protokol olarak uygulanabilir. Sabit protokolde gonadotropinlerle ovaryen stimülasyonun 5. veya 6. gününde 0,25 mg/gün dozda GnRH antagonist başlanır. Esnek protokolde ise GnRH antagonistleri gelişen foliküller 12-14 mm boyuta ulaştığı günden itibaren veya serum östradiol (E2) düzeyi belirli bir eşiğe ulaştığında başlatılır. [51]

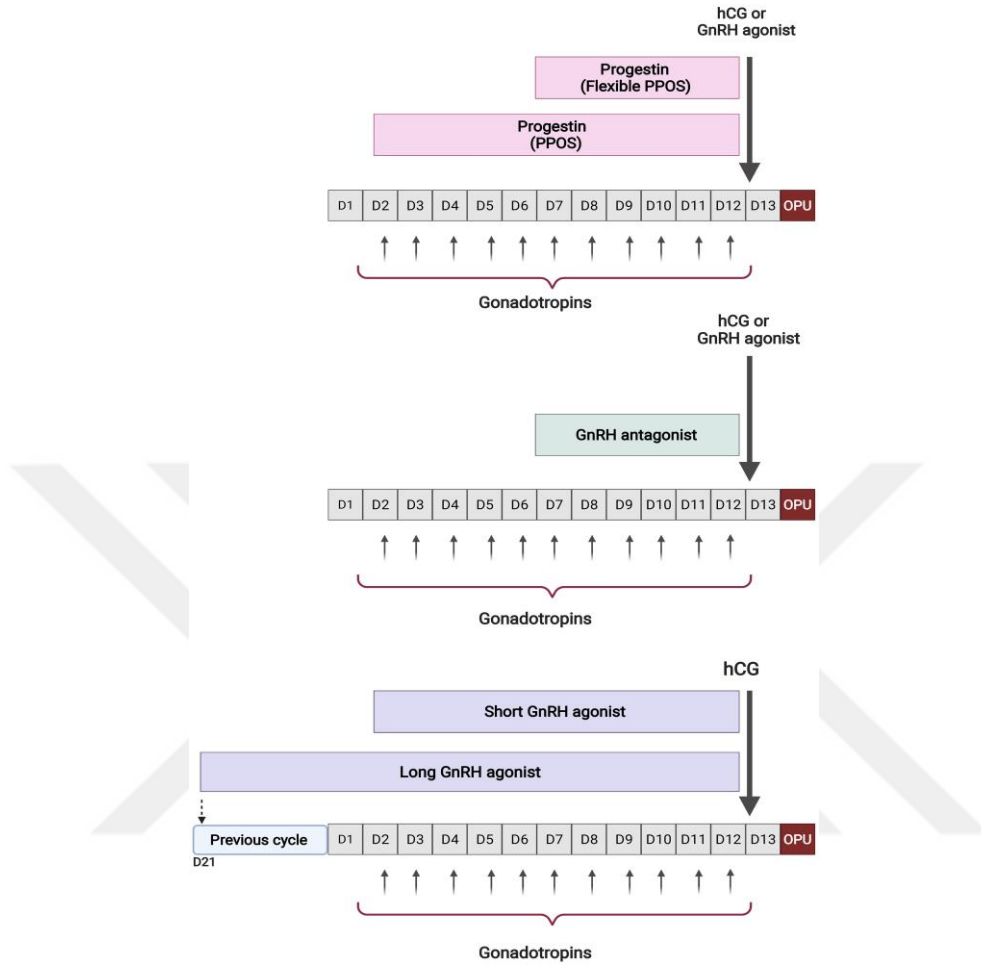
En sık kullanılan GnRH antagonistleri ganireliks ve setroreliksdir. [52]

2.4.1.5. Progestin İle Hazırlanmış Ovaryen Stimülasyon

Doğal bir siklusta olgunlaşan folikül havuzunun granüloza hücrelerinden salgılanan östradiol konsantrasyonları LH artışını ve spontan ovulasyonu tetikler. [3] Ancak erken LH artışı IVF sikluslarında oosit verimini tehlikeye atabilir. [3] Bu amaçla IVF tedavi sikluslarında uzun yıllardır GnRH agonist ve antagonistleri kullanılmaktadır. GnRH down regülasyonu antral folikül gelişiminde senkronizasyonu amaçlamaktadır. [3] 2015 yılında ilk olarak Kuang ve ark. tarafından OS sırasında LH baskılanması için medroksiprogesteron asetat kullanılmıştır ve çalışmanın sonucunda MPA'nın OS siklusunda erken LH dalgalanmasını önlemekte etkili bir alternatif olduğu bulunmuştur. [3] Ancak PPOS protokolünde endometriumun foliküler fazda progestinlere maruz kalması nedeniyle endometriyal reseptivite olumsuz etkilenmektedir. [53] Bu nedenle

PPOS protokolü uygulanan hastalarda tüm embriyolar dondurulmakta ve sonrasında DET siklusu ile ET yapılmaktadır. Bu kapsamda PPOS protokolünün oosit kriyoprezervasyonu, preimplantasyon genetik test (PGT) yapılması planlanan hastalar, oosit donasyonu amaçlı yapılan OS siklusları ve OHSS riski olan hastalarda öncelikli tercih olarak uygulanması önerilmiştir.[1, 53-57]

Konvansiyonel PPOS (cPPOS) ve flexible PPOS (fPPOS) olarak iki şekilde uygulanmaktadır. cPPOS protokolünde progestinler gonadotropinler ile eş zamanlı olarak başlatılmakta iken fPPOS protokolünde gonadotropin başlanmasından daha sonraki günlerde foliküller 12-14 mm boyuta ulaştığında veya serum E2 düzeyi >200 pg/mL düzeye ulaştığında başlanmaktadır. [58, 59] 12 saat arayla oral 5 mg'lık dozlar halinde 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat (MPA) veya 10 mg'lık dozlar halinde 20 mg/gün didrogesteron kullanılmaktadır. [60, 61] Hem cPPOS hem de fPPOS protokolünde progestinler ovulasyon tetikleme gününe kadar verilmeye devam edilir. [2, 59]



Şekil 2. Yaygın Olarak Kullanılan Ovaryen Stimülasyon Protokolleri.

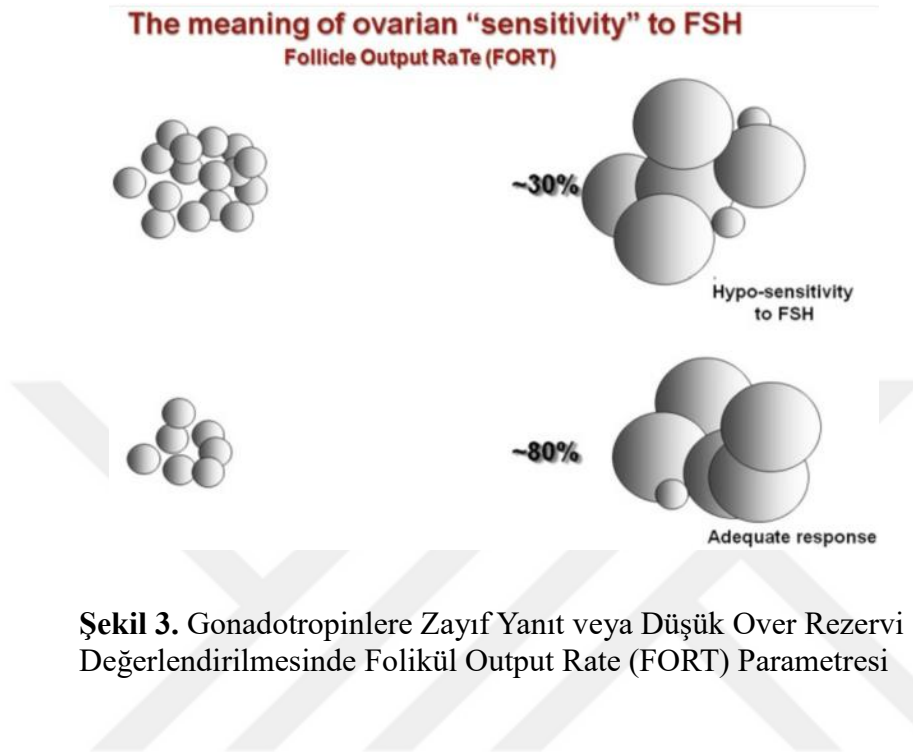
D, adet döngüsü günü; GnRH, gonadotropin salgılatıcı hormon; hCG, insan koryonik gonadotropini; OPU, oosit toplama; PPOS, progestinle hazırlanmış yumurtalık stimülasyonu. [Ata ve arkadaşları \(2021\)](#) [49]

2.5. OVARYEN STİMULASYONA YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

OS’da amaç eksojen gonadotropin uygulanmasıyla overlerden birden fazla folikül geliştirilmesi ve ideal sayı ve kalitede oosit elde edilmesidir. YÜT’de toplanan oosit sayısı her bir siklusta canlı doğum elde etme olasılığı ile doğrudan ilişkilidir. [62] [63] OS öncesi ve sonrasında birçok faktör OS’a yanıtı ve sağlıklı

bir canlı doğum olasılığını öngörebilmektedir. Yaş [43], VKİ [64], sigara kullanımı [65], infertilitenin nedeni, tipi ve infertilite süresi [66], antral folikül sayısı ve AMH [67], geçirilmiş OS cevap öyküsü [68] ve genetik polimorfizm varlığı [69] OS öncesinde siklustan canlı doğum elde etme ihtimalini tahmin etmemizi sağlayan en önemli faktörler arasındadır. Oluşan oosit ve embriyo sayısı ve kalitesi ise OS sonrası canlı doğum elde etme ihtimalini tahmin etmede en önemli parametredir ve OHSS oluşması OS'nin güvenliği açısından önemli bir sorundur. [70] Bu nedenle hastalara en uygun kişiselleştirilmiş OS tedavi protokolü uygulanmalıdır. Tedavide eksojen FSH ve hMG preparatları ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir ve gerekirse tedaviye eksojen LH eklenebilir. Tedaviye başlangıç dozları 75 IU-450 IU/gün arasında bireyselleştirilerek uygulanabilir. [71-73] ESHRE normal over rezervli hastalar için 150-225 IU/gün gonadotropin başlangıç dozu önermektedir. [67]

V.K. Genro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre de OS'ye yanıtı değerlendirmek için Folikül Output Rate (FORT) parametresi kullanılmıştır. [74]
$$\text{FORT} = \frac{\text{Preovulatar folikül sayısı}}{\text{bazal AFC}} \times 100$$
 olarak hesaplanır. Preovulatar folikül sayısı ile hesaplanması nedeniyle oosit toplanması ile ilişkili faktörlerden etkilenmez. Şekil 3'teki gibi bazal antral folikül sayısına göre FORT, OS'ye düşük yanıtı veya düşük over rezervine sahip bir hastada OS'ye normal yanıtı ayırt etmede kullanılabilir. [75]



Şekil 3. Gonadotropinlere Zayıf Yanıt veya Düşük Over Rezervi Değerlendirilmesinde Folikül Output Rate (FORT) Parametresi

Alviggi C. ve arkadaşları ovaryen yanıtı ve gonadotropinlere direnci değerlendirmek için Folikül Oosit İndeksi (FOI) parametresini önermiştir. [75]
FOI= Toplanan oosit sayısı/Bazal AFC x100 olarak hesaplanır.

Follicle-to-Oocyte Index (FOI)* = Oocyte Number/Antral Follicle Countx100	
Normal FOI (>50%)	1
	2
Low FOI (≤50%)	3
	4

Şekil 4. FOI (Folikül Oosit İndeksi)'ye Göre Ovaryen Yanıt Değerlendirilmesi

Şekil 4'te görülen modele göre hem 2 hem 3 numaralı vaka OS'ye suboptimal yanıt vermiştir. Ancak vaka 2 stimülasyon başlangıcında düşük oosit sayısı olmasına rağmen OS'ye normal yanıt vermişken, vaka 3 stimülasyon başlangıcında normal oosit sayısı olmasına rağmen OS'ye zayıf yanıt vermiştir. Vaka 4 ise hem düşük over rezervi olan hem de OS'ye zayıf yanıt veren bir hasta örneğidir. Bu bulgulardan yola çıkarak düşük over rezervi ile stimülasyona zayıf yanıt ayrımı yapılabilir. [75] Düşük FOI patogeneğinde düşük gonadotropin başlangıç dozu, genetik veya çevresel faktörler, asenkronize folikül gelişimi ve oosit matürasyonu veya oosit toplamada teknik sorunlar rol oynamaktadır. [75]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi ve Novaart Tüp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi'nde Ocak 2021 ve Ocak 2025 tarihleri arasında yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın etik onayı 'Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu'ndan 26.12.2023 tarihinde 2024-276 no'lu karar ile alınmıştır. Etik kurul onayı belgesi ekte sunulmuştur.

Çocuk sahibi olma istemi ve oosit dondurma istemi nedeniyle kliniğe başvuran, PPOS veya GnRH antagonist protokol ile OS uygulanmış olan olguların detaylı öykü, muayene ve hormon tetkikleri (serum FSH, östradiol, LH progesteron, AMH ve beta HCG), OS tedavi siklusu verileri, oosit toplama verileri, taze ve donmuş ET siklusu verileri ve elde edilen gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus, devam eden gebelik ve canlı doğum sonuçları veri tabanından alınarak retrospektif olarak değerlendirildi.

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmaya kliniğimize gebelik istemi veya oosit dondurma nedeniyle başvuran 18-50 yaşlar arasında PPOS protokolü veya GnRH antagonist protokol ile OS uygulanmış olan 2432 olgu dahil edildi. Bu olgulara ait olan 1830 GnRH antagonist protokol ile OS uygulanan, 1194 PPOS uygulanan ve 2121 DET olmak üzere toplamda 5145 IVF tedavi siklusu incelendi. Olgularda OS'a yanıt FORT ve

FOI parametreleri ile değerlendirildi. FORT değeri çeyreklik dilimlere ayrıldı ve %25'lik dilim altında kalanlar OS'a zayıf yanıt olarak değerlendirildi. %25'lik dilim FORT değeri için %50'ye karşılık gelmekteydi. Literatürdeki çalışmalara göre FOİ %50'nin altındaki değerlerde bulunduğu OS'a zayıf yanıt olarak kabul edildi. [75] PPOS ve GnRH antagonist ile OS uygulanan olgularda FORT ve FOI değerleri karşılaştırıldı. PPOS ve GnRH antagonist ile OS protokolünün siklus verileri (infertilite süresi, bazal AFC, bazal serum FSH, LH, östradiol ve progesteron düzeyleri, bazal endometrium kalınlığı, AMH, OS süresi, başlangıç gonadotropin dozu, total gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı, ovulasyon tetikleme gününde serum LH, östradiol ve progesteron seviyeleri, ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı, toplanan oosit sayısı, toplanan MII oosit sayısı, fertilizasyon oranı, klivaj oranı, blast oranı, transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo günü transfer edilen embriyo kalitesi, kümülatif olarak elde edilen klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, devam eden gebelik, canlı doğum ve abortus oranları genel popülasyonda ve düşük over rezervi (POSEIDON Grup3-4) [68], endometrioma ve PKOS infertilite etyolojisine sahip olan alt gruplarda ve açıklanamayan infertilite grubunda karşılaştırıldı. Olgular serum AMH düzeyine göre gruplanarak $AMH \leq 1,1$, $1,1 < AMH \leq 3$, ve $AMH > 3$ olan gruplarda GnRH antagonist protokol ve PPOS uygulanan OS siklus sonuçları ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. Düşük over rezervi grubu Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number (POSEIDON) Sınıflaması'na göre grup 3 ve 4 olan olgular olarak sınıflandı. [68] PKOS grubuna Rotterdam Kriterleri'ne göre PKOS tanısı alan

olgular dahil edildi. [76] Embriyo kalitelerinin değerlendirilmesi İstanbul Konsensusu'na göre yapıldı. [77] Viyana Konsensusu'na göre laboratuvar anahtar parametrelerinde MII oosit oranı %75 üzerinde olması, fertilizasyon oranı %70 üzerinde olması, klivaj oranı %95 üzerinde olması ve blastosist oluşma oranı %40 üzerinde olması hedef değerleri referans alınarak iki OS protokolünün tek başına ve diğer değişkenlerle birlikte sonuçlar üzerinde etkisi değerlendirildi. [78]

6 hafta üzerinde USG'de fetal kalp atımı olan fetüs görülmesi klinik gebelik olarak kabul edildi. 10 hafta üzerinde fetal kalp atımı olan gebelikler devam eden gebelik olarak değerlendirildi. 20 hafta altındaki gebelik kayıpları abortus olarak değerlendirildi. 24 hafta üzerinde olan canlı doğumlar canlı doğum olarak değerlendirildi. Serumda beta-HCG pozitifliği olan ancak USG'de gebelik kesesi görülmeyen gebelikler biyokimyasal gebelik kaybı olarak değerlendirildi.

3.2. Tedavi Siklusu, Serum Hormon Düzeyleri ve Folikülometre

Tedaviye başvuran olgular menstrüel sikluslarının 2-5. günleri arasında TV-USG ile AFC sayımı, bazal endometrium kalınlığı, periferik kandan alınan serum bazal FSH, LH, E2 ve progesteron düzeyleri ile değerlendirildi. Olgulara yaş, BMI, hormon düzeyleri, AFC ve önceden OS siklusu olanlara bilinen ovaryen yanıt öyküsüne göre bireyselleştirilmiş doz ayarı ve protokol tercihi ile OS başlandı. Olgulara siklusun 2-5. günleri arasında yaş, AMH, AFC, önceki ovaryen yanıt öyküsü ve VKİ'ne göre kişiselleştirilmiş dozda FSH (Gonal-F®; Merck Serono, İstanbul, Türkiye, Puregon®; Organon, İstanbul, Türkiye) ve/veya hMG (Menopur®; 75 IU, Ferring, Türkiye, Merional®, 75 IU, IBSA, Türkiye,

Meriofert®; 75IU, IBSA, İstanbul, Türkiye) başlandı. Yalnızca 18 siklusta FSH+LH (Pergoveris®; Merck Serono, İstanbul, Türkiye) başlandı. cPPOS protokolü uygulanan olgularda gonadotropinler ile eş zamanlı olarak 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat (Tarlusal®; 5 mg, DEVA Holding, İstanbul, Türkiye) 12 saat arayla 2 doz olarak başlandı. fPPOS uygulanan olgularda gelişmekte olan folikül boyutu 12-14 mm'ye ulaştığında ve/veya periferik kandan alınan serum östradiol düzeyleri 600 pg/mL'nin üzerinde olduğunda 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat başlandı. Olgular TV-USG'de folikül gelişimi ve serum E2, LH ve progesteron düzeylerine göre periyodik olarak değerlendirildi. GnRH antagonist protokol uygulanan olgularda siklusun 5-6. gününde ve/veya gelişmekte olan foliküller 14 mm çapa ulaştığında 0,25 mg/gün setrorelis (Cetrotide; Merck Serono, İstanbul, Türkiye, veya Orgalutran: Merck Sharp Dohme İlaç, İstanbul, Türkiye) uygulandı ve ovulasyon tetikleme gününe kadar devam edildi. Gelişmekte olan folikül çapı 18 mm'ye ulaştığında hCG (Ovitrelle: Merck Serono, İstanbul, Türkiye) ile ovulasyon tetikleme, triptorelin (Gonapeptyl: Ferring İlaç, İstanbul, Türkiye) ile agonist ovulasyon tetikleme veya hCG ve GnRH agonist birlikte kullanılarak dual tetikleme uygulanmıştır. Ovulasyon tetikleme uygulanmasından 36-48 saat sonra oosit toplama yapıldı. Toplanan MII oositlere sperm parametrelerine göre IVF veya ICSI uygulandı. Toplanan oositlerden elde edilen klivaj veya blast evresindeki embriyolar GnRH antagonist protokolde taze veya DET olarak, PPOS sikluslarında ise yalnızca DET olarak transfer edildi. Siklus başına en fazla iki embriyo transfer edildi. Hiçbir olguda donör oosit kullanılmadı. Luteal destek HCG ve dual ovulasyon tetikleme yapılan

taze ET sikluslarında OPU günü progesteron vajinal kapsül 4x200 mg (Progestan: Koçak Farma İlaç, İstanbul, Türkiye) başlanarak yapıldı. Sadece agonist ile ovulasyon tetiklenen taze ET sikluslarında OPU günü 1500 IU HCG tek doz (Ovitrelle: Merck Serono, İstanbul, Türkiye) ve 4 x 200 mg progesteron vajinal kapsül (Progestan: Koçak Farma İlaç, İstanbul, Türkiye) ve östradiol 3x2 mg (Estrofem: Novo Nordisk, İstanbul, Türkiye) verildi. Gebelik elde edilen olgularda östradiol 8. haftaya kadar, progesteron 12. haftaya kadar devam edildi. HRT protokolü uygulanan DET sikluslarında vajinal 4x200 mg progesteron (Progestan: Koçak Farma İlaç, İstanbul, Türkiye) ve parenteral (subkütan progesteron 1x25 mg (Prolutex: IBSA İlaç, İstanbul, Türkiye) veya intramuskuler progesteron 50 mg 1x1 2 günde bir) ve östradiol 3x2 mg (Estrofem: Novo Nordisk, İstanbul, Türkiye) verilerek luteal faz desteklendi. Gebelik elde edilen olgularda luteal destek 12. haftaya kadar devam edildi. Doğal yolla endometriyal hazırlık yapılan DET sikluslarında luteal destek yapılmadı. Modifiye doğal sikluslarda luteal destek ET günü vajinal 2x200 mg progesteron (Progestan: Koçak Farma İlaç, İstanbul, Türkiye) başlanarak yapıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE TANIMLAMALAR

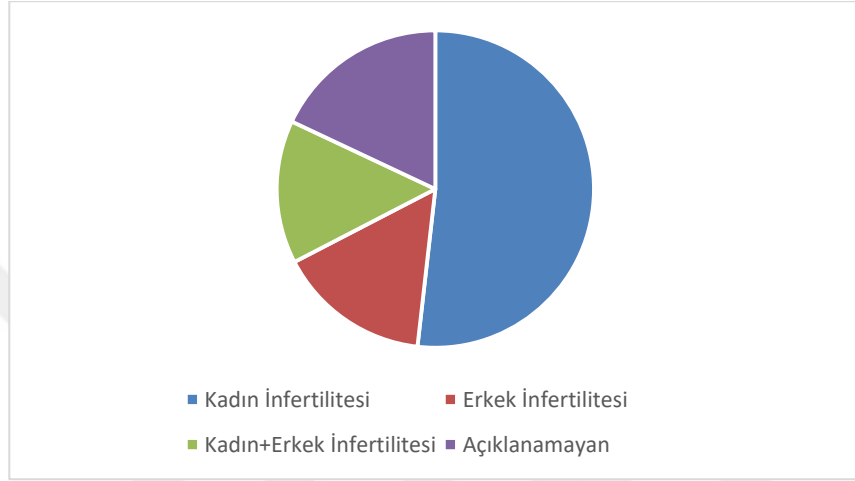
İstatistiksel analiz SPSS (Versiyon 28.0.0.0, Statistics, 2021, Chicago, IBM, USA) programı kullanılarak yapıldı. Analiz öncesinde tüm değişkenler Skewness-Kurtosis testleri, Kolmogorov-Smirnov testi, Detrended-plot grafiği, histogram, ve varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. 5 kategorinin 3'ünde normal dağılıma uyan değişkenler normal dağılıma uygun olarak kabul edildi. Bu kapsamda yaş, VKİ, ovaryen stimülasyon süresi ve gonadotropin başlangıç dozu tüm grupta normal dağılıma uygun olarak değerlendirildi. İki bağımsız grup arasında normal dağılıma uyan devamlı değişkenleri karşılaştırmak için Student-T testi kullanılarak analiz yapıldı. İnfertilite süresi, bazal AFC, serum bazal FSH, bazal LH, bazal E2, bazal progesteron düzeyleri, bazal endometrium kalınlığı, AMH, toplam gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı, ovulasyon tetikleme günü serum LH düzeyi, ovulasyon tetikleme günü serum E2 düzeyi, ovulasyon tetikleme günü serum progesteron düzeyi ve ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı parametrelerinin normal dağılıma uygunluk göstermediği değerlendirildi ve Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerde veriler ortalama $\pm$ standart sapma, uymayanlarda ise median (Q1, Q3) olarak verildi. Oranlar yüzde (%) ile sunuldu. ET başına gebelik oranları ve diğer oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Siklus başına MII oosit oranı, fertilizasyon oranı, klivaj oranı ve blastosist oluşma oranı Viyana Konsensusu'nda [78] belirtilen formüllere göre hesaplandı. FORT, FOI, MII oosit oranı, klivaj oranı ve blast

oranı Ki Kare testi ile iki grup arasında karşılaştırıldı. ET sonrası transfer başına gebelik sonuçlarının PPOS ve GnRH antagonist protokol uygulanan gruplar arasında karşılaştırılması için Ki Kare testi kullanıldı. OS protokolü ve diğer değişkenlerin siklus sonuçlarına olan etkisinin değerlendirilmesi için Binary logistic fonksiyonu ile Generalized Estimated Equations (GEE) analizi yapıldı. Analiz için referans değerler Viyana Konsensusu'nda [78] belirtilen değerlere göre belirlendi. FORT ve FOI parametreleri için %50 üzerinde olması referans değer kabul edildi. [78]

5. SONUÇLAR

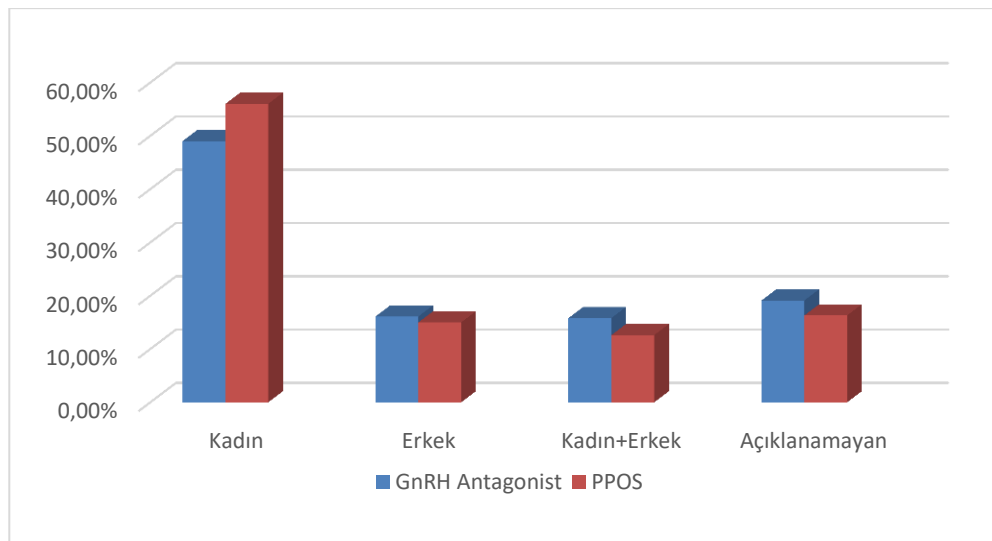
Çalışma dahilinde 2432 olguya ait 1194'ü(n=1005 olgu) PPOS ve 1830'u (n=1580 olgu) GnRH antagonist protokolü olmak üzere 3024 OS siklusu ve elde edilen embriyoların transfer edildiği 2121(n=1346 olgu) DET siklusu incelendi. 153 olgunun hem PPOS hem GnRH antagonist protokol uygulanmış farklı siklusları çalışmaya dahil edildi. 116 (%7,34) olgu GnRH antagonist protokolden PPOS protokolüne geçmiş, 37 (%3,68) olgu ise PPOS protokolünden GnRH antagonist protokole geçmişti. Çalışma kapsamında OS sikluslarının %62,5'i (n=1889 siklus/1551 olgu) primer infertil, %35,8'i (n=1084 siklus/861 olgu) sekonder infertil olgulardan ve %1,7'si (n=51 siklus/31 olgu) oosit dondurma için başvuran olgulardan elde edilen OS siklusları olarak saptandı. GnRH antagonist protokol uygulanan grupta %63 (n=1152 siklus/1008 olgu) primer infertilite, %36,4 (n=666 siklus/567 olgu) sekonder infertilite ve %0,7 (n=12 siklus/11 olgu) oosit dondurma nedenli uygulanan OS siklusu vardı. PPOS uygulanan grupta %61,7 (n=737 siklus/638 olgu) primer infertilite, %35 (n=418 siklus/346 olgu) sekonder infertilite ve %3,3 (n=39 siklus/23 olgu) oosit dondurma nedenli uygulanan OS siklusu vardı. PPOS ve GnRH antagonist protokol uygulanan gruplar arasında primer ve sekonder infertilite dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0,815$). PPOS protokolü uygulanan siklusların %94,6'sı cPPOS (n=1129 siklus) ve %5,4'ü fPPOS (n=65) olarak belirtildi. Çalışmaya dahil edilen siklusların %51,8'i (n=1566 siklus/1203 olgu) kadın kaynaklı, %15,6'sı (n=473 siklus/418 olgu) erkek kaynaklı, %14,6'sı (n=441 siklus/351

olgu) hem kadın hem erkek kaynaklı, %18'i (n=544 siklus/484 olgu) ise açıklanamayan infertilite etyolojisine sahipti. (Şekil 5).



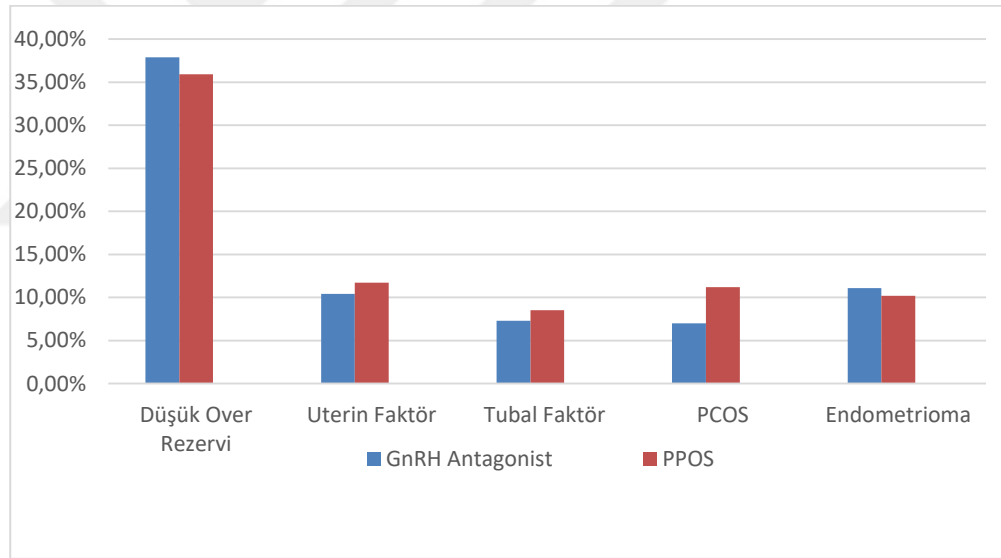
Şekil 5. Tüm Olgularda İnfertilite Etiyolojisi Dağılımı

İnfertilite nedenlerinin gruplar arasında dağılımı aşağıda gösterilmiştir. (Şekil 6)



Şekil 6. İnfertilite Nedenlerinin Gruplar Arasında Dağılımı

Kadın kaynaklı infertilite etyolojisine sahip olan olgulardan elde edilen siklusların %37,1'inde (n=1123 siklus/784 olgu) düşük over rezervi, %10,9'unda (n=331 siklus/265 olgu) uterin faktör nedenli infertilite, %7,7'sinde (n=234 siklus/188 olgu) tubal faktör, %8,7'sinde (n=262 siklus/241 olgu) PKOS, %10,4'ünde (n=326 siklus/256 olgu) endometrioma/endometriozis vardı. Kadının infertilitesi nedenli OS uygulanan sikluslarda infertilite etyolojilerinin gruplar arası dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Kadın İnfertilitesi Etiyolojilerinin Gruplar Arası Dağılımı

PPOS protokolü uygulanan olguların %53,5'inde (n=639 siklus/585 olgu) FSH ile, %36'sında (n=430 siklus/386 olgu) FSH+HMG ile, %9,6'sında (n=115 siklus/86 olgu) yalnızca HMG ile ve %0,4'ünde (n=5 siklus /5 olgu) FSH+LH ile OS uygulandı. GnRH antagonist protokol uygulanan olguların %27,3'ünde (n=499 siklus/475 olgu) FSH ile, %53,2'sinde (n=973 siklus/879 olgu)

FSH+HMG ile, %18,6'sında (n=341 siklus/296 olgu) yalnızca HMG ile ve %0,7'sinde (n=13 siklus/12 olgu) FSH+LH ile OS uygulandı. 754 (%24,9) siklusta hCG (Ovitrelle: Merck Serono, İstanbul, Türkiye) ile ovulasyon tetikleme, 490 (%16,2) siklusta triptorelin (Gonapeptyl: Ferring İlaç, İstanbul, Türkiye) ile agonist ovulasyon tetikleme, 1566 (%51,8) siklusta ise hCG ve agonist birlikte kullanılarak dual ovulasyon tetikleme uygulandı. GnRH Antagonist protokol grubunda 156 (%8,5), PPOS grubunda 90 (%7,5) siklus iptali oldu. GnRH antagonist protokolde 854 (%46,7) siklusta OPU sonrası taze ET iptali oldu. 329 (%15,5) DET siklusunda siklus iptali veya ET iptali oldu. Tüm siklusların verilerine bakıldığında kötü oosit kalitesi veya tüm embriyoların arrest olması nedeni ET iptalleri GnRH antagonist protokolde PPOS protokolüne göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (sırayla %7,5 'e karşın %5,4 $p=0,002$). OHSS riskine bağlı siklus iptali GnRH antagonist grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırayla %11,8 'e karşın %4,5, $p<0,001$). Erken ovulasyon veya prematür luteinizasyon nedeniyle olan siklus iptalleri GnRH antagonist grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırayla %27,4 'e karşın %8,9, $p<0,001$).

PPOS ve GnRH antagonist protokol kullanılan sikluslarda olgulara ait demografik veriler, OS siklusu sonuçları ve kümülatif gebelik sonuçları aşağıda verilmiştir. (Tablo 2).

Tablo 2. GnRH Antagonist ve PPOS Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

		GnRH Antagonist (n=1580 olgu /1830 siklus)	PPOS (n=1005 olgu/1194 siklus)	p
Yaş (y)		35,9 ± 6,4	34,9 ± 6,3	0,000*
VKİ (kg/m ²)		25,2 ± 4,8	25,4 ± 4,7	0,260
Infertilite Süresi (y)		3 (2, 6)	3 (2, 6)	0,629
Bazal AFC (n)		10 (5, 16)	12 (6, 18)	0,000*
Bazal FSH (mIU/mL)		8,4 (6,4, 11,9)	7,2 (5,6, 10,4)	0,000*
Bazal LH (mIU/mL)		5,3 (3,72, 8,12)	5 (3,56, 7,07)	0,041*
Bazal E2 (pg/mL)		39,0 (27,02, 53,20)	42,0 (31,2, 57,9)	0,006*
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,29 (0,17, 0,47)	0,3 (0,19, 0,50)	0,050
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		5,0 (3,9, 7,0)	4,6 (3,6, 6,0)	0,000*
AMH (ng/mL)		1,1 (0,45, 2,40)	1,43 (0,56, 3,06)	0,000*
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)		10,9 ± 2,9	11,07 ± 2,4	0,300
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)		259,8 ± 57,8	249,5 ±54,6	0,000*
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)		2625,0 (2025,0, 3150,0)	2325,0 (1800,0, 3000,0)	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)		6 (3, 11)	7 (3, 12)	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)		2,77 (1,51, 5,27)	3,48 (1,70, 6,14)	0,031*
Ovulasyon Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)		1925,0 (913,5, 4624,5)	1949,5 (1040,7, 4855,0)	0,103
Ovulasyon Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)		0,8 (0,50, 1,20)	0,7 (0,44, 1,0)	0,039*
Ovulasyon Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)		10,0 (8,9, 11,0)	8,0 (7,0, 9,2)	0,000*
Birincil Sonuçlar				
FORT (%)		64,2	64,7	0,397
FOI (%)		76,2	76,4	0,662
Toplam Oosit Sayısı (OS başına %)		6 (2,13)	8 (3, 15)	0,000*
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)		76,5 (n=11864/15509)	78,9 (n=8930/11320)	0,000*
Fertilizasyon Oranı (%)		74,0 (n=8774/11864)	75,5 (n=6742/8930)	0,011*
Klivaj Oranı (%)		91,4 (n=8019/8774)	93,7 (n=6316/6742)	0,000
Blast Oranı (%)		42,2 (n=3704/8774)	51,1 (n=3443/6742)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	61,9 (n=1004/1621)	62,1 (n=597/961)	0,925
	2	38,1(n=617/1621)	37,9 (n=364/961)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	37,6 (n=609/1621)	25,9 (n=249/961)	0,000*
	Blastokist	62,4 (n=1012/1621)	74,1 (n=712/961)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	93,2 (n=1510/1621)	94,6 (n=909/961)	0,147
	Kötü	6,8 (n=111/1621)	5,4 (n=52/961)	
İkincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		30,8 (n=486/1578)	26,0 (n=230/884)	0,012*
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		32,8 (n=532/1621)	32,6 (n=313/961)	0,896
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		50,4 (n=817/1621)	52,1 (n=500/961)	0,424
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		41,5 (n=673/1621)	43,4 (n=417/961)	0,351
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		8,8 (n=143/1621)	8,6 (n=83/961)	0,872
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		8,6 (n=140/1621)	10,9 (n=105/961)	0,055
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0,2 (n=3/1621)	0 (n=0/961)	0,182

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre PPOS protokolü uygulanan gruptaki olgular GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha gençti. (sırayla $34,9 \pm 6,3$ 'e karşın $35,9 \pm 6,4$, $p<0,001$). PPOS grubunda bazal AFC GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla 12'ye karşın 10, $p<0,001$). PPOS grubunda GnRH antagonist uygulanan gruba göre bazal FSH düzeyi (sırayla 7,2'ye karşın 8,4, $p<0,001$), bazal LH düzeyi (sırayla 5'e karşın 5,3, $p=0,041$) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, bazal E2 düzeyi (sırayla 42'ye karşın 39, $p=0,006$) ise daha yüksekti. Bazal endometrium kalınlığı GnRH antagonist protokol uygulanan grupta PPOS grubuna göre (sırayla 5'e karşın 4,6, $p<0,001$) daha inceydi. Serum AMH düzeyi PPOS grubunda GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (sırayla 1,43'e karşın 1,1, $p<0,001$) bulundu. İki grup arasında VKİ, infertilite süresi, bazal serum progesteron düzeyi ve ovaryen stimülasyon süresi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. PPOS uygulanan grupta GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre başlangıç gonadotropin dozu (sırayla 249,5'e karşın 259,5, $p<0,001$) ve toplam gonadotropin dozu (sırayla 2325'e karşın 2625, $p<0,001$) daha düşük bulundu, ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı (sırayla 7'ye karşın 6, $p<0,001$) ve ovulasyon tetikleme günü serum LH seviyesi (sırayla 3,48'e karşın 2,77, $p=0,031$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ovulasyon tetikleme günü serum E2 düzeyinde anlamlı fark bulunmadı. GnRH antagonist protokol grubunda PPOS grubuna göre ovulasyon tetikleme günü progesteron düzeyi daha yüksek (sırayla 0,8'e karşın 0,7, $p=0,039$) ve endometrium kalınlığı (sırayla 10'a karşın 8, $p<0,001$) daha fazla bulundu.

İki grup arasında FORT VE FOI parametrelerinde anlamlı farklılık bulunmadı.

PPOS grubunda GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre siklus başına toplam oosit sayısı (sırayla 8'e karşın 6, $p<0,001$), toplam MII oosit oranı (sırayla %78,9'a karşın %76,5, $p<0,001$), fertilizasyon oranı (sırayla %75,5'e karşın %74, $p=0,011$), klivaj oranı (sırayla %93,7'e karşın %91,4, $p<0,001$) ve blastosist oluşumu oranı (sırayla %51,1'e karşın %42,2 $p<0,001$) istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.

GnRH antagonist uygulanan grupta taze ve donmuş-çözülmüş olarak toplam 1621 siklusta 2238 embriyo, PPOS grubunda donmuş- çözülmüş olarak toplam 961 siklusta 1325 embriyo transfer edildi. Transfer edilen embriyo sayıları arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Klivaj evresinde transfer edilen embriyo sayısı GnRH antagonist uygulanan grupta PPOS grubuna göre (sırayla %37,6'ya karşın %25,9, $p<0,001$) anlamlı olarak daha fazlaydı. Blastosist evresinde transfer edilen embriyo sayısı PPOS uygulanan grupta GnRH antagonist gruba göre (sırayla %74,1 'e karşın %62,4, $p<0,001$) anlamlı olarak daha fazlaydı. Transfer edilen embriyo kaliteleri değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

ET sonrası GnRH antagonist protokol grubunda 817 (%50,4), PPOS grubunda ise 500 (%52,1) olguda beta-HCG pozitifliği saptandı. GnRH antagonist grupta 673 (%41,5) klinik gebelik, 143 (%8,8) biyokimyasal gebelik, 140 (%8,6) abortus, ve 3 (%0,2) ektopik gebelik elde edildi. GnRH antagonist grupta 532

(%32,8) devam eden gebelik elde edildi ve 486(%30,8) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. PPOS grubunda 417 (%43,4) klinik gebelik, 83 (%8,6) biyokimyasal gebelik, 105 (%10,9) abortus görüldü. Ektopik gebelik oluşmadı. 313 (%32,6) devam eden gebelik elde edildi ve 230 (%26) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı.

İki grup arasında beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus, ektopik gebelik ve devam eden gebelik oranlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Canlı doğum oranları GnRH antagonist protokol uygulanan grupta PPOS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi (sırayla %30,8'e karşın %26, $p=0,012$).

GnRH Antagonist Protokol Sonrası Taze ET ve İlk DET Yapılan Sikluslar ile PPOS Sonrası İlk DET Siklusu Sonuçları

GnRH Antagonist protokol ile OS uygulanmış ve taze ET yapılmış olan 740 olguya ait 790 (%51,6) siklus ve PPOS ile OS uygulanması sonrasında ilk DET yapılan 710 olguya ait 742 (%48,4) ET siklusunun verileri ve sonuçları karşılaştırıldı. Karşılaştırmaya dahil edilen olguların demografik verileri ve gebelik sonuçları aşağıda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. PPOS Sonrası İlk DET Yapılan Sikluslar ile GnRH Antagonist Protokol Uygulanan Taze ET Yapılan Siklusların Karşılaştırılması

		GnRH Antagonist (n=740 olgu/790 siklus)	PPOS (n=710 olgu/742 siklus)	p
Yaş (y)		35,3 ± 5,9	33,7 ± 6,0	0,000*
VKİ (kg/m ²)		25,4 ± 4,7	25,8 ± 4,8	0,132
Infertilite Süresi (y)		4 (2, 7)	3,5 (2, 6)	0,466
Bazal FSH (mIU/mL)		8,1 (6,5, 10,7)	6,8 (5,4, 8,5)	0,000*
Bazal LH (mIU/mL)		4,7 (3,50, 6,30)	4,9 (3, 7)	0,657
Bazal E2 (pg/mL)		38,4 (28,0, 51,5)	39,9 (28, 53,4)	0,682
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,29 (0,17, 0,45)	0,38 (0,23, 0,50)	0,000*
Bazal Endometrium kalınlığı (mm)		5 (3,9, 7,3)	5 (3,4, 6,0)	0,011*
AMH (ng/mL)		1,2 (0,6, 2,3)	2,1 (0,9, 4,2)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1	%61,4 (n=485/790)	%64,7 (n=480/742)	0,182
	2	%38,6 (n=305/790)	%35,3 (n=262/742)	
Transfer Edilen Embriyo Günü	Klivaj	%55,8 (n=441/790)	%27,4 (n=203/742)	0,000*
	Blastokist	%44,2 (n=349/790)	%72,6 (n=559/742)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi	Orta & İyi	%90,6 (n=716/790)	%94,7 (n=703/742)	0,002*
	Kötü	%9,4 (n=74/790)	%5,3 (n=39/742)	
Birincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		%28,4 (n=220/774)	%26,5 (n=183/691)	0,406
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		%30,1 (n=238/790)	%31,7 (n=235/742)	0,513
İkincil Sonuçlar				
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		%46,7 (n=369/790)	%50,9 (n=378/742)	0,097
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		%38,4 (n=303/790)	%42,3 (n=314/742)	0,114
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		%8,2 (n=65/790)	%8,6 (n=64/742)	0,779
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		%8,2 (n=65/790)	%10,8 (n=80/742)	0,088
Ektopik Gebelik (ET başına %)		%0,3 (n=2/790)	%0 (n=0/742)	0,170

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu. Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

PPOS protokolü sonrasında ET yapılan ilk DET siklusu ve GnRH antagonist protokolde taze ET yapılan siklusların verileri incelendiğinde PPOS grubundaki olgular anlamlı olarak daha gençti (sırayla 33,7 ± 6,0'ya karşın 35,3 ± 5,9, p<0,001). Bazal FSH, GnRH antagonist protokol grubunda PPOS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (sırayla 8,1'e karşın 6,8, p<0,001), serum AMH düzeyi anlamlı olarak daha düşük (sırayla 1,2'ye karşın 2,1, p<0,001) bulundu. Bazal serum progesteron düzeyi PPOS grubunda GnRH antagonist gruptan daha yüksekti (0,38'e karşın 0,29, p<0,001). Bazal endometrium kalınlığı median değerlerinde fark olmamakla birlikte PPOS grubunda daha inceydi (p=0,011).

VKİ, infertilite süresi, bazal serum LH düzeyi, bazal serum östradiol düzeyi değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Transfer edilen embriyo sayısında iki grup arasında fark yoktu. Klivaj evresinde transfer edilen embriyo oranı GnRH antagonist protokol uygulanan grupta PPOS grubuna göre daha fazla (sırayla %55,8'e karşın %27,4) olarak bulunurken, blastosist evresinde transfer edilen embriyo oranı (sırayla %44,2'e karşın %72,6) daha düşüktü ($p<0,001$). Transfer edilen embriyo kaliteleri değerlendirildiğinde orta-iyi kalitede ET oranı PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırayla %94,7'ye karşın %90,6, $p=0,002$). İki grup arasında canlı doğum, devam eden gebelik, beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, abortus, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik elde edilmesi açısından anlamlı fark bulunmadı.

GnRH Antagonist Protokol Sonrası Taze veya Donmuş İlk ET Yapılan Sikluslar ile PPOS Sonrası İlk DET Siklusu Sonuçları

GnRH antagonist protokol ile OS uygulanmış olan taze ve donmuş ilk ET yapılmış olan 1211 olguya ait 1302 (%63,7) siklus ve PPOS ile OS uygulanması sonrasında ilk DET yapılan 710 olguya ait 742 (%36,3) ET siklusunun verileri ve sonuçları karşılaştırıldı. Karşılaştırmaya dahil edilen olguların demografik verileri ve gebelik sonuçları aşağıda verilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde GnRH Antagonist ile OS Sonrası İlk Taze/Donmuş ET ve PPOS Protokolü ile OS Sonrası İlk DET Siklusu Olan Olguların Demografik Verileri ve Gebelik Sonuçları

		GnRH Antagonist (1211 olgu/1302 siklus)	PPOS (710 olgu/742 siklus)	p
Yaş (y)		34,9 ± 6,1	33,7 ± 6,0	0,000*
VKİ (kg/m ²)		25,2 ± 4,7	25,8 ± 4,8	0,012*
Infertilite Süresi (y)		3,5 (2, 6)	3,5 (2, 6)	0,836
Bazal FSH (mIU/mL)		7,6 (6, 10)	6,8 (5,4, 8,5)	0,000*
Bazal LH (mIU/mL)		4,7 (3,5, 6,5)	4,9 (3, 7)	0,852
Bazal E2 (pg/mL)		38,5 (29, 51,8)	39,9 (28,0, 53,4)	0,717
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,30 (0,18, 0,48)	0,38 (0,23, 0,50)	0,000*
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		5 (3,9, 6,9)	5 (3,4, 6,0)	0,044*
AMH (ng/mL)		1,6 (0,8, 6,9)	2,1 (0,9, 4,2)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	63,7 (n=830/1302)	64,7 (n=480/742)	0,669
	2	36,3 (n=472/1302)	35,3 (n=262/742)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	43,2 (n=563/1302)	27,4 (n=203/742)	0,000*
	Blastokist	56,8 (n=739/1302)	72,6 (n=539/742)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	92,4 (n=1203/1302)	94,7 (n=703/742)	0,042*
	Kötü	7,6 (n=99/1302)	5,3 (n=39/742)	
Birincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		30,3 (n=386/1274)	26,5 (n=183/691)	0,075
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		32,0 (n=416/1302)	31,7 (n=235/742)	0,896
İkincil Sonuçlar				
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		49,0 (n=638/1302)	50,9 (n=378/742)	0,398
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		40,0 (n=521/1302)	42,3 (n=314/742)	0,308
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		8,9 (n=116/1302)	8,6 (n=64/742)	0,828
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		8,1 (n=105/1302)	10,8 (n=80/742)	0,040*
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0,2 (n=3/1302)	0 (n=0/742)	0,191

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu. Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

PPOS protokolü sonrasında ET yapılan ilk DET siklusu ve GnRH antagonist protokolde taze veya donmuş ET yapılan ilk siklusların verileri incelendiğinde PPOS grubundaki olgular anlamlı olarak daha gençti (sırayla 33,7 ± 6,0'ya karşın 34,9 ± 6,1, p<0,001). Bazal FSH, GnRH antagonist protokol grubunda PPOS grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (sırayla 7,6'ya karşın 6,8, p<0,001), serum AMH düzeyi anlamlı olarak daha düşük (sırayla 1,6'ya karşın 2,1, p<0,001) bulundu. Bazal serum progesteron düzeyi PPOS grubunda GnRH antagonist gruptan daha yüksekti (0,38'e karşın 0,30, p<0,001). Bazal endometrium kalınlığı median değerlerinde fark olmamakla birlikte PPOS

grubunda daha inceydi ($p=0,044$). İnfertilite süresi, bazal serum LH düzeyi, bazal serum östradiol düzeyi değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Transfer edilen embriyo sayısında iki grup arasında fark yoktu. Klivaj evresinde transfer edilen embriyo oranı GnRH antagonist protokol uygulanan grupta PPOS grubuna göre daha fazla (sırayla %43,2'ye karşın %27,4) olarak bulunurken, blastosist evresinde transfer edilen embriyo oranı (sırayla %56,8'e karşın %72,6) daha düşüktü ($p<0,001$). Transfer edilen embriyo kaliteleri değerlendirildiğinde orta-iyi kalitede ET oranı PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırayla %94,7'ye karşın %92,4, $p=0,042$). İki grup arasında canlı doğum, devam eden gebelik, beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik elde edilmesi açısından anlamlı fark bulunmadı. Abortus oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla %10,8'e karşın %8,1, $p=0,040$).

GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü Sonrası Elde Edilen Embrioların DET Sikluslarının Kümülatif Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olgulara toplam 2121 DET siklusu uygulandı. 1116 (%52,6) DET siklusunda 930 olguya 1 adet ET, 676 (%31,9) DET siklusunda 548 olguya ise 2 adet ET yapıldı. 238 olguya ait 329 (%15,5) DET siklusunda siklus iptali veya ET iptali gerçekleşti. 21 (%1) siklusta oosit gelişimi veya ovulasyon olmaması nedeni, 145 (%6,8) siklusta erken ovulasyon veya prematür luteinizasyon nedeni, 18 (%0,8) siklusta ise kötü embriyo kalitesi veya tüm embriyoların arrest olması nedeni ET siklus iptali gerçekleşti. 145 (%6,8) siklusta

olgu kaynaklı ve diğ er nedenlere bağlı siklus iptali gerçekleşti. Kötü embriyo kalitesi / tüm embriyoların arrest olmasına bağlı ET iptali gerçekleşen siklusların 8'i (%0,9), GnRH antagonist protokolden elde edilen embriyoların, 10'u (%1) ise PPOS protokolden elde edilen embriyoların transferi planlanan DET sikluslarında gerçekleşti. Kötü embriyo kalitesi veya tüm embriyoların arrest olmasına bağlı olan DET iptallerinde iki protokol arasında anlamlı fark bulunmadı.

623 olguda 831 (%46,4) DET siklusunda GnRH antagonist protokol grubundan ve 730 olguda 961 (%53,6) DET siklusunda ise PPOS grubundan elde edilen embriyolar transfer edildi. GnRH antagonist protokol ve PPOS ile OS sikluslarından elde edilen embriyoların tüm DET siklusu verileri ve kümülatif gebelik sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. PPOS Protokolden ve GnRH Antagonist Protokolden Elde Edilen Embriyoların DET Siklusu Verileri ve Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

		GnRH Antagonist (n=623 olgu /831 siklus)	PPOS (n=730 olgu /961 siklus)	p
Yaş (y)		33,9 ± 6	33,4 ± 6	0,057
VKİ (kg/m²)		24,9 ± 4,8	25,8 ± 4,8	0,000*
Infertilite Süresi (y)		3 (2,6)	3,5 (2,6)	0,217
Bazal FSH (mIU/mL)		6,9 (5,8, 8,6)	6,6 (5,4, 8,3)	0,100
Bazal LH (mIU/mL)		4,6 (3,7, 6,8)	4,8 (3,1, 7,0)	0,692
Bazal E2 (pg/mL)		37,8 (29,0, 49,6)	41,5 (29,1, 55)	0,034*
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,31 (0,19, 0,50)	0,39 (0,23, 0,54)	0,000*
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		4,7 (3,6, 6,0)	5 (3,5, 6,0)	0,953
AMH (ng/mL)		2,5 (1,3, 4,0)	2,3 (1,0, 4,7)	0,433
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	62,5 (n=519/831)	62,1 (n=597/961)	0,885
	2	37,5 (n=312/831)	37,9 (n=364/961)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaaj	20,2 (n=168/831)	25,9 (n=249/961)	0,004*
	Blastokist	79,8 (n=663/831)	74,1 (n=712/961)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	95,5 (n=794/831)	94,6 (n=909/961)	0,352
	Kötü	4,5 (n=37/831)	5,4 (n=52/961)	
Birincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		33,1 (n=266/804)	26,0 (n=230/884)	0,001*
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		35,4 (n=294/831)	32,6 (n=313/961)	0,210
İkincil Sonuçlar				
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		53,9 (n=448/831)	52,1 (n=500/961)	0,426
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		44,5 (n=370/831)	43,4 (n=417/961)	0,630
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		9,4 (n=78/831)	8,6 (n=83/961)	0,580
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		9 (n=75/831)	10,9 (n=105/961)	0,182
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0,1 (n=1/831)	0 (n=0/961)	0,282

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu. Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

DET siklusu ile ET yapılan olguların verileri karşılaştırıldığında yaş, infertilite süresi, serum bazal FSH ve LH düzeyleri, bazal endometrium kalınlığı ve AMH arasında PPOS ve GnRH antagonist protokol uygulanan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre VKİ (sırayla 25,8 ± 4,8'e karşın 24,9 ± 4,8, p<0,001), bazal serum östradiol düzeyi (sırayla 41,5'e karşın 37,8, p=0,034) ve bazal serum progesteron düzeyi (sırayla 0,39'a karşın 0,31, p<0,001) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Transfer edilen embriyo sayıları ve embriyo kalitesi arasında iki grup arasında oransal olarak anlamlı fark yoktu. Klivaj evresinde transfer edilen embriyolar PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre daha fazla (sırayla %25,9'a karşın %20,2) bulundu. Blastosist evresinde transfer edilen embriyolar ise GnRH antagonist uygulanan grupta PPOS grubuna göre daha fazla (sırayla %79,8'e karşın %74,1) ve istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,004$).

İki grup arasında beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus ve ektopik gebelik oranlarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. PPOS grubunda 313 (%32,6) devam eden gebelik elde edildi ve 230 (%26) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. GnRH antagonist grupta ise 294 devam eden gebelik elde edildi ve 266 gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. Canlı doğum oranları GnRH antagonist grupta PPOS grubuna göre (sırayla %33,1'e karşın %26, $p=0,001$) daha yüksek olarak bulundu.

ALT GRUPLARDA PPOS VE GNRH ANTAGONİST PROTOKOL VERİLERİNİN VE GEBELİK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

1. PKOS Olan Olgu Grubunda GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen olgular içerisinde Rotterdam Kriterleri'ne göre PKOS tanısı koyulan 241 olguya ait 128'i (%48,9) GnRH antagonist protokol ile, 134'ü (%51,1) PPOS ile olan 262 OS siklusu incelendi. Olguların OS siklusu verileri ve kümülatif gebelik sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. PKOS Olan Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

		GnRH Antagonist (n=121 olgu/128 siklus)	PPOS (n=127olgu/134 siklus)	p
Yaş (y)		30,6 ± 4,6	30,1 ± 4,5	0,348
VKİ (kg/m ²)		27,09 ± 5,5	28,2 ± 5,6	0,101
Infertilite Süresi (y)		4 (2,0, 6,1)	4 (2,1, 6,7)	0,899
Bazal AFC (n)		23 (18, 25)	24 (18,2, 25,7)	0,533
Bazal FSH (mIU/mL)		6,9 (5,6, 8,3)	5,7 (5,1, 7)	0,005*
Bazal LH (mIU/mL)		7 (4,5, 8,8)	5 (4,1, 8,5)	0,100
Bazal E2 (pg/mL)		37 (27,8, 44,5)	40,5 (32,6, 48)	0,218
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,22 (0,12, 0,4)	0,32 (0,16, 0,6)	0,008*
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		4 (3,65, 6)	4,4 (3,15, 5,9)	0,710
AMH (ng/mL)		5,1 (3,03, 9,1)	6 (3,45, 9,75)	0,340
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)		11 (10, 12)	11 (10, 12)	0,230
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)		223,2 ± 48,1	217,8 ± 41,2	0,338
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)		2325 (1890, 2925)	1862 (1546, 2284)	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)		11 (8, 16)	11 (7, 17)	0,860
Ovulasyon Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)		2,1 (1,4, 4,2)	3,7 (1,9, 6,0)	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)		4755 (2421, 6420)	5250 (3025, 8335)	0,113
Ovulasyon Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)		0,87 (0,57, 1,4)	0,8 (0,6, 1,38)	0,881
Ovulasyon Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)		10,8 ± 1,8	8,7 ± 2,2	0,000*
Birincil Sonuçlar				
FORT (%)		56,2	53,3	0,054
FOI (%)		71,7	74,4	0,018*
Toplam Oosit Sayısı (OS başına)		15 (9, 21)	17 (11, 22)	0,206
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)		77,4 (n=1566/2024)	83,6 (n=1823/2181)	0,000*
Fertilizasyon Oranı (%)		76,8 (n=1202/1566)	79,4 (n=1447/1823)	0,066
Klivaj Oranı (%)		90,7 (n=1090/1202)	95,5 (n=1382/1447)	0,000*
Blast Oranı (%)		45,8 (n=551/1202)	50,3 (n=728/1447)	0,022*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	68,9 (n=113/164)	60 (n=102/170)	0,089
	2	31,1 (n=51/164)	40 (n=68/170)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	24,4 (n=40/164)	26,5 (n=45/170)	0,663
	Blastokist	75,6 (n=124/1664)	73,5 (n=125/170)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	97 (n=159/164)	95,3 (n=162/170)	0,434
	Kötü	53 (n=5/164)	4,7 (n=8/170)	
İkincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		35 (n=57/163)	28,0 (n=44/157)	0,182
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		35,4 (n=58/164)	34,7 (n=59/170)	0,899
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		57,9 (n=95/164)	64,1 (n=109/170)	0,246
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		46,3 (n=76/164)	55,9 (n=95/170)	0,081
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		11,6 (n=19/164)	8,2 (n=14/170)	0,305
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		11 (n=18/164)	21,2 (n=36/170)	0,011*
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0 (n=0/164)	0 (n=0/170)	

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

PKOS olan grupta GnRH antagonist protokol ve PPOS uygulanan olguların verileri karşılaştırıldığında yaş, VKİ, infertilite süresi, bazal AFC, serum bazal LH ve östradiol düzeyleri, bazal endometrium kalınlığı, serum AMH düzeyi, OS süresi, başlangıç gonadotropin dozu, ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı, ovulasyon tetikleme günü serum östradiol ve progesteron düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bazal serum FSH düzeyi PPOS grubunda GnRH antagonist gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırayla 5,7'ye karşın 6,9, $p=0,005$). Toplam gonadotropin dozu PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırayla 1862'ye karşın 2325, $p>0,001$). Bazal progesteron, ovulasyon tetikleme günü serum LH düzeyi ve ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı parametrelerinde de iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$).

FORT oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak FOI parametresi PPOS grubunda GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre anlamlı olarak yükseldi (sırayla %74,4'e karşın %71,7, $p=0,018$). Toplanan oosit sayısı PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre göreceli olarak fazla (sırayla 17'ye karşın 15, $p=0,206$) olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Toplanan MII oosit oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla %83,6'ya karşın %77,4, $p<0,001$). Fertilizasyon oranı PPOS grubunda GnRH antagonist protokole göre göreceli olarak yükseldi (sırayla %79,4'e karşın %76,8, $p=0,066$) ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

PPOS grubunda GnRH antagonist gruba göre klivaj oranı (sırayla %95,5'e karşın %90,7, $p<0,001$) ve blastosist oluşumu oranı (sırayla %50,3'e karşın %45,8, $p=0,022$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

GnRH antagonist protokol uygulana grupta 164 siklusta 215 embriyo PPOS uygulanan grupta 170 siklusta 238 embriyo transfer edildi. Kümülatif embriyo transferleri değerlendirildiğinde transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo günü ve kalitesi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

GnRH antagonist protokol grubunda 76 (%46,3), PPOS grubunda 95 (%55,9) klinik gebelik elde edildi. GnRH antagonist protokol uygulanan grupta 57 (%35), PPOS grubunda 44 (%28) canlı doğum elde edildi. GnRH antagonist grupta 1 gebelik, PPOS grubunda 15 gebelik hala devam etmektedir. Beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, ektopik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Abortus oranı PPOS grubunda GnRH antagonist gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırayla %21,2'ye karşın %11, $p=0,011$).

2. Endometrioma Olan Olgu Grubunda GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmaya USG ile endometrioma/endometriozis saptanan olan 256 olguya ait 326 OS siklusu dahil edildi. 174 olguya ait 204 (%62,6) OS siklusu GnRH antagonist grubunda, 96 olguya ait 122 (%37,4) OS siklusu PPOS uygulanan gruptaydı. Olguların demografik verileri, OS siklusu sonuçları ve kümülatif gebelik sonuçları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

	GnRH Antagonist (174 olgu/204 siklus)	PPOS (96 olgu/122 siklus)	p	
Yaş (y)	35,7 ± 5,4	35,3 ± 5,7	0,510	
BMI (kg/m ²)	23,7 ± 3,51	24,1 ± 3,45	0,281	
Infertilite Süresi (y)	3 (1,5, 5)	3 (1,9, 6)	0,178	
Bazal AFC (n)	9 (4, 15)	7 (4, 14)	0,431	
Bazal FSH (mIU/mL)	8,6 (6,1, 10,8)	7,2 (6,0, 10,5)	0,276	
Bazal LH (mIU/mL)	5,6 (4,0, 8,4)	5 (3,9, 6,9)	0,431	
Bazal E2 (pg/mL)	43,5 (29,9, 55,0)	38 (29,2, 51,4)	0,245	
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,3 (0,17, 0,50)	0,31 (0,17, 0,53)	0,533	
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)	5 (3,8, 7,5)	4,1 (3,4, 4,9)	0,030*	
AMH (ng/mL)	1 (0,33, 2,05)	0,98 (0,38, 2,42)	0,853	
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)	10,9 ± 2,9	11,02 ± 2,4	0,769	
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)	268,27 ± 64,2	260,8 ± 53,7	0,288	
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	2700 (1950, 3150)	2475 (1846, 3150)	0,485	
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)	5 (2, 10)	5 (2, 8)	0,532	
Ovulasyon Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)	2,74 (1,62, 5,14)	4,10 (2,44, 8,0)	0,018*	
Ovulasyon Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)	1755 (765, 4935)	1541 (775, 3058)	0,611	
Ovulasyon Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)	0,82 (0,49, 1,29)	0,69 (0,57, 1,07)	0,670	
Ovulasyon Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)	10,2 (8,9, 11,5)	7,7 (6,6, 11,3)	0,003*	
Birincil Sonuçlar				
FORT (%)		64,5	65	0,792
FOI (%)		76,8	72,1	0,003*
Toplam Oosit Sayısı (OS başına %)		6 (2, 12)	5 (2, 10)	0,416
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)		78,9 (n=1246/1580)	75,3 (n=599/796)	0,046*
Fertilizasyon Oranı (%)		77,8 (n=969/1246)	74,0 (n=443/599)	0,070
Klivaj Oranı (%)		92,5 (n=896/969)	95,3 (n=422/443)	0,051
Blast Oranı (%)		50,5 (n=489/969)	44,2 (n=196/443)	0,030*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	66,5 (n=125/188)	58,2 (n=46/79)	0,199
	2	33,5 (n=63/188)	41,8 (n=33/79)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	30,9 (n=58/188)	40,5 (n=32/79)	0,128
	Blastokist	69,1 (n=130/188)	59,5 (n=47/79)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	94,7 (n=178/188)	93,7 (n=74/79)	0,744
	Kötü	5,3 (n=10/188)	6,3 (n=5/79)	
İkincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		29,7 (n=54/182)	24 (n=18/75)	0,357
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		33 (n=62/188)	27,8 (n=22/79)	0,410
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		53,7 (n=101/188)	45,6 (n=36/79)	0,224
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		42 (n=79/188)	39,2 (n=31/79)	0,673
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		11,7 (n=22/188)	6,3 (n=5/79)	0,184
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		9 (n=17/188)	11,4 (n=9/79)	0,554
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0 (n=0/188)	0 (n=0/79)	

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu. Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

USG ile endometrioma/endometriozis saptanan olgular karşılaştırıldığında bazal endometrium kalınlığı PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre anlamlı olarak daha az bulundu (sırayla 4,1'e karşın 5, $p=0,030$). Ovulasyon tetikleme günü serum LH düzeyi PPOS uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (4,1'e karşın 2,74, $p=0,018$). Ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı PPOS uygulanan grupta anlamlı olarak daha azdı (7,7'ye karşın 10,2, $p=0,003$). Bazal AFC ve bazal serum FSH düzeyi GnRH antagonist grupta daha yüksek olma eğilimindeydi ancak istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Siklus sonuçları değerlendirildiğinde FORT parametresinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı, ancak FOI parametresi GnRH antagonist protokol grubunda PPOS'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırayla %76,8'e karşın %72,1, $p=0,003$).

Toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve klivaj oranı değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. MII oosit oranı GnRH antagonist protokol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%78,9'a karşın %75,3, $p=0,046$). Blastosist oluşumu oranı GnRH antagonist protokol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%50,5'e karşın %44,2, $p=0,030$).

GnRH antagonist grupta 188 siklusta toplam 251 embriyo transfer edildi. PPOS grubunda 79 siklusta toplam 112 embriyo transfer edildi. Transfer edilen embriyo sayıları, ET günü ve embriyo kalitesinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. GnRH antagonist protokol grubunda 79 (%42) olguda klinik gebelik elde edildi, 17 (%9) gebelik abortus ile sonuçlandı, 62 (%33) olguda devam eden gebelik vardı ve 54 (%29,7) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. PPOS uygulanan

grupta 31 (%39,2) olguda klinik gebelik elde edildi, 9 (%11,4) gebelik abortus ile sonuçlandı, 22 (%27,8) devam eden gebelik elde edildi ve 18 (%24) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. GnRH antagonist protokol grubunda 8 gebelik, PPOS grubunda 4 gebelik hala devam etmekteydi. Gruplar arasında gebelik sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

3. POSEIDON Sınıflaması'na Göre Düşük Over Rezervi Olan Grup 3 ve 4 Olgularda GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışma kapsamında POSEIDON Sınıflaması'na göre Grup 3-4 olan düşük over rezervli 785 olguya ait 1123 OS siklusu incelendi. 543 olguya ait 694 (%61,8) OS siklusu GnRH antagonist protokol uygulanan gruptayken 309 olguya ait 429 (%38,2) OS siklusu PPOS uygulanan gruptaydı. Olguların demografik verileri, OS siklusu sonuçları ve gebelik sonuçları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. POSEIDON Sınıflaması'na Göre Düşük Over Rezervi Olan Grup 3 ve 4 Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

	GnRH Antagonist (543 olgu/694 siklus)	PPOS (309 olgu/429 siklus)	p
Yaş (y)	40 (34, 44)	40 (35, 43)	0,160
VKİ (kg/m ²)	25,04 ± 4,7	24,6 ± 4,3	0,205
Infertilite Süresi (y)	2,5 (1,5, 6)	3 (1,5, 6)	0,290
Bazal AFC (n)	4 (2, 6)	4 (3, 8)	0,000*
Bazal FSH (mIU/mL)	10,2 (7,4, 16)	10,7 (7, 16)	0,895
Bazal LH (mIU/mL)	5,5 (3,7, 8,7)	5,3 (3,5, 8,3)	0,373
Bazal E2 (pg/mL)	42,5 (25,9, 65)	48 (32,8, 72,1)	0,034*
Bazal Progesteron (ng/mL)	0,3 (0,16, 0,5)	0,27 (0,15, 0,45)	0,174
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)	4,7 (3,7, 6,3)	4,9 (3,7, 6)	0,883
AMH (ng/mL)	0,5 (0,2, 0,85)	0,5 (0,2, 0,8)	0,503
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)	10 (9, 13)	11 (9, 13)	0,059
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)	254,9 ± 69,7	256,4 ± 62,2	0,706
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)	2400 (1575, 3225)	2475 (1800, 3150)	0,341
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)	2 (1, 4)	3 (1, 5)	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)	4,74 (2,07, 12,05)	5,15 (2,66, 8,97)	0,958
Ovulasyon Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)	779,2 (407,2, 1275,2)	933 (520, 1726)	0,002*
Ovulasyon Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)	0,6 (0,34, 1,01)	0,56 (0,40, 0,90)	0,928
Ovulasyon Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)	9,4 (8, 10,8)	7,4 (6,7, 9)	0,001*
Birincil Sonuçlar			
FORT (%)	66,2	65,3	0,540
FOI (%)	60,4	61,0	0,622
Toplam Oosit Sayısı (OS başına)	2 (0, 4)	2 (1, 5)	0,000*
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)	76,4 (n=1405/1839)	78,7 (n=1121/1424)	0,116
Fertilizasyon Oranı (%)	72,3 (n=1016/1405)	75 (n=841/1121)	0,125
Klivaj Oranı (%)	93,4 (n=949/1016)	93,6 (n=787/841)	0,880
Blast Oranı (%)	29 (n=295/1016)	39 (n=328/841)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1 58,2 (n=212/364) 2 41,8 (n=152/364)	52,1 (n=100/192) 47,9 (n=92/192)	0,164
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj 70,6 (n=257/364) Blastokist 29,4 (n=107/364)	53,1 (n=102/192) 46,9 (n=90/192)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi 86,8 (n=316/364) Kötü 13,2 (n=48/364)	93,2 (n=179/192) 6,8 (n=13/192)	0,021*
İkincil Sonuçlar			
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)	16,8 (n=60/357)	14,4 (n=26/181)	0,465
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)	18,7 (n=68/364)	19,8 (n=38/192)	0,751
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)	34,1 (n=124/364)	31,3 (n=60/192)	0,502
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)	26,9 (n=98/364)	25,5 (n=49/192)	0,721
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)	6,9 (n=25/364)	5,7 (n=11/192)	0,604
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)	8 (n=29/364)	5,7 (n=11/192)	0,332
Ektopik Gebelik (ET başına %)	%0,3 (n=1/364)	0 (n=0/192)	0,467

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

POSEIDON Grup 3-4 olan olguların verileri karşılaştırıldığında bazal AFC (sırayla 4 (3, 8)'e karşın 4 (2, 6), $p<0,001$), bazal serum östradiol düzeyi (sırayla 48'e karşın 42,5, $p=0,034$), ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı (sırayla 3'e karşın 2, $p>0,001$) ve ovulasyon tetikleme günü serum östradiol düzeyi (sırayla 933'e karşın 779,2, $p=0,002$) PPOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı GnRH antagonist protokol grubunda PPOS grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla 9,4'e karşın 7,4, $p=0,001$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık yoktu.

Siklus sonuçları FORT ve FOI ile değerlendirildi. FORT ve FOI parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Toplanan oosit sayısı median değerleri aynı olmakla birlikte PPOS grubunda anlamlı olarak GnRH antagonist protokol grubuna göre daha fazla bulundu (sırayla 2(1,5)'e karşın 2(0,4), $p<0,001$). Toplanan MII oosit oranı, fertilizasyon oranı ve klivaj oranında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Blastosist oluşma oranı (sırayla %39'a karşın %29, $p<0,001$) PPOS uygulanan grupta GnRH antagonist protokole göre anlamlı olarak daha yüksekti.

GnRH antagonist protokol uygulanan grupta 364 siklusta toplam 516 ET yapıldı. PPOS grubunda 192 siklusta toplam 284 ET yapıldı. Transfer edilen embriyo sayılarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Klivaj evresinde transfer edilen embriyo sayısı GnRH antagonist protokol grubunda PPOS protokolüne göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırayla %70,6'ya karşın %53,1, $p<0,001$). Blastosist evresinde transfer edilen embriyo sayısı PPOS grubunda anlamlı olarak

daha yüksekti (sırayla %46,9'a karşın %29,4, $p<0,001$). Transfer edilen orta-iyi kalite embriyoların oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırayla %93,2'ye karşın %86,8, $p=0,021$).

GnRH antagonist protokol grubunda 98 (%26,9), PPOS grubunda 49 (%25,5) klinik gebelik elde edildi. GnRH antagonist protokol uygulanan grupta 60 (%16,8), PPOS grubunda 26 (%14,4) canlı doğum elde edildi. GnRH antagonist grupta 8 gebelik, PPOS grubunda 12 gebelik hala devam etmektedir. İki grup arasında canlı doğum, devam eden gebelik, beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus ve ektopik gebelik oranlarında anlamlı fark bulunmadı.

4. Açıklanamayan İnfertilite Nedenli OS Uygulanan Olgularda GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmada açıklanamayan infertilite nedenli 484 olguya ait 544 OS siklusu değerlendirildi. 349 (%64,2) siklus GnRH antagonist protokol, 195 (%35,8) siklus PPOS uygulanan gruptaydı. Açıklanamayan infertilite grubundaki olguların demografik verileri, OS siklusu sonuçları ve gebelik sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Açıklanamayan İnfertilite Nedenli OS Uygulanan Olgularda PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

				GnRH Antagonist (327 olgu/349 siklus)	PPOS (187 olgu/195 siklus)	p
Yaş (y)				34,1 ± 5,2	32,9 ± 5,2	0,016*
VKİ (kg/m ²)				24,9 ± 4,3	25,1 ± 5,1	0,540
İnfertilite Süresi (y)				4 (2, 7)	4 (2,6)	0,072
Bazal AFC (n)				15 (11, 20)	16 (12, 20)	0,275
Bazal FSH (mIU/mL)				6,8 (5,6, 8,2)	6,4 (5,3, 8,0)	0,421
Bazal LH (mIU/mL)				5,0 (3,2, 6,8)	4,5 (3,45, 5,80)	0,444
Bazal E2 (pg/mL)				36,0 (27,1, 47,09)	37,5 (28,05, 53,77)	0,282
Bazal Progesteron (ng/mL)				0,3 (0,19, 0,4)	0,34 (0,23, 0,45)	0,067
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)				6,55 (4,0, 8,0)	4,6 (3,7, 5,9)	0,002*
AMH (ng/mL)				2,7 (1,9, 3,6)	2,6 (1,6, 4,1)	0,759
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)				10,7 ± 1,8	10,9 ± 1,7	0,458
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)				261,2 ± 45,8	244,4 ± 45,5	0,000*
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)				2639,7± 719,9	2370,3 ± 687,8	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)				10 (6, 14)	10 (7, 14)	0,227
Ovulasyon Tetikleme Günü	LH	Seviyesi		2,3 (1,3, 3,4)	3,1 (1,4, 4,5)	0,077
Ovulasyon Tetikleme Günü	E2	Seviyesi		2926 (1810, 5510)	2865 (1759, 6217)	0,759
Ovulasyon Tetikleme Günü	Progesteron	Seviyesi		0,88 (0,64, 1,18)	0,77 (0,56, 1,06)	0,131
Ovulasyon Tetikleme Günü	Endometrium	Kalınlığı		10,3 ± 1,8	8,0 ± 1,5	0,000*
Birincil Sonuçlar						
FORT (%)				64,5	68,3	0,003*
FOI (%)				82	81,2	0,366
Toplam Oosit Sayısı (OS başına)				12 (8, 17)	12 (8, 17)	0,371
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)				75,6 (n=3443/4553)	77,2 (n=1982/2567)	0,130
Fertilizasyon Oranı (%)				75,5 (n=2600/3443)	75,0 (=1487/1985)	0,687
Klivaj Oranı (%)				91,8 (n=2386/2600)	93,9 (n=1396/1487)	0,013*
Blast Oranı (%)				44,7 (n=1162/2600)	55,0 (n=818/1487)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1			64,5 (n=262/406)	67,7 (n=130/192)	0,445
	2			35,5 (n=144/406)	32,3 (n=62/192)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj			21,4 (n=87/406)	14,6 (n=28/192)	0,047*
	Blastokist			78,6 (n=319/406)	85,4 (n=164/192)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta&iyi			95,8 (n=389/406)	96,9 (n=186/192)	0,528
	Kötü			4,2 (n=17/406)	3,1(n=6/192)	
İkincil Sonuçlar						
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)				38,5 (n=149/387)	33,7 (n=58/172)	0,280
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)				41,6 (n=169/406)	41,7 (n=80/192)	0,992
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)				59,6 (n=242/406)	62,5 (n=120/192)	0,499
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)				50,5 (n=205/406)	51 (n=98/192)	0,900
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)				8,9 (n=36/406)	11,5 (n=22/192)	0,317
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)				8,9 (n=36/406)	9,4 (n=18/192)	0,840
Ektopik Gebelik (ET başına %)				0,2 (n=1/406)	0 (n=0/192)	0,491

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

Açıklanamayan infertilite grubunda GnRH antagonist protokol uygulanan gruptaki olguların yaşı PPOS grubuna göre anlamlı olarak daha büyüktü (sırayla 34,1'e karşın 32,9, $p=0,016$). PPOS protokolünde başlangıç gonadotropin dozu (sırayla 244,4'e karşın 261,2, $p<0,001$) ve toplam gonadotropin dozu (sırayla 2370,3'e karşın 2639,7, $p<0,001$) istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. Bazal endometrium kalınlığı (sırayla 6,55'e karşın 4,6, $p=0,002$) ve ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı (sırayla 10,3'e karşın 8, $p<0,001$) GnRH antagonist protokol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer demografik verilerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

FORT parametresi PPOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek (sırayla %68,3'e karşın %64,5, $p=0,003$) bulundu ancak FOI parametresinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu (%81,2'ye karşın %82, $p=0,366$).

Toplanan oosit sayıları, MII oosit oranı ve fertilizasyon oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. PPOS grubunda GnRH antagonist gruba göre klivaj oranı (sırayla %93,9'a karşın %91,8, $p=0,013$) ve blastosist oluşma oranı (sırayla %55'e karşın %44,7, $p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksekti.

Transfer edilen embriyo sayıları ve embriyo kalitesinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Klivaj evresinde transfer edilen embriyo sayısı GnRH antagonist protokolde daha fazla (sırayla %21,4'e karşın %14,6) iken blast evresinde transfer edilen embriyo sayısı PPOS grubunda daha fazla (sırayla %85,4'e karşın %78,6) bulundu. ($p=0,047$)

GnRH antagonist protokol uygulanan grupta 406 siklusta toplam 550 ET yapıldı. PPOS grubunda 192 siklusta toplam 254 ET yapıldı. GnRH antagonist protokol grubunda 205 (%50,5), PPOS grubunda 98 (%51) klinik gebelik elde edildi. GnRH antagonist protokol uygulanan grupta 149 (%38,5), PPOS grubunda 58 (%33,7) canlı doğum elde edildi. GnRH antagonist grupta 20 gebelik, PPOS grubunda 22 gebelik hala devam etmektedir. Canlı doğum oranı, devam eden gebelik oranı, beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus ve ektopik gebelik oranlarında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

5. AMH>3 Olan OS Uygulanan Olgularda GnRHAntagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmada AMH>3 olan 363 olguya ait 391 OS siklusu incelendi. GnRH antagonist protokol uygulanan grupta 169 olguya ait 179 OS siklusu, PPOS grubunda ise 204 olguya ait 212 OS siklusu değerlendirildi. Olguların demografik verileri, OS siklusu verileri ve gebelik sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. AMH>3 Olan PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

		GnRH Antagonist (169 olgu/179 siklus)	PPOS (204 olgu/212 siklus)	p
Yaş (y)		32,4 ± 5,5	30,5 ± 4,7	0,000*
VKİ (kg/m ²)		25,4 ± 5,0	26,1 ± 4,7	0,157
Infertilite Süresi (y)		3 (1,5, 5)	3 (2, 5,8)	0,046*
Bazal AFC (n)		17 (13, 22)	20 (16, 25)	0,000*
Bazal FSH (mIU/mL)		6,7 (5,7, 8,3)	6,4 (5,2, 7,5)	0,007*
Bazal LH (mIU/mL)		5,5 (4,1, 8,1)	5,2 (4,1, 7,5)	0,560
Bazal E2 (pg/mL)		34,1 (27, 45,4)	39,5 (30, 48)	0,074
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,3 (0,19, 0,44)	0,4 (0,28, 0,60)	0,000*
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		4,8 (3,8, 6,3)	4,1 (3,2, 5,1)	0,014*
AMH (ng/mL)		4,1 (3,4, 6)	5,1 (3,9, 7,3)	0,000*
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)		11,2 ± 1,9	10,7 ± 1,6	0,005*
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)		242,7 ± 51,1	226,9 ± 40,4	0,000*
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)		2499,9 ± 630,4	2046,2 ± 559,5	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)		10 (7, 14)	12 (7, 17)	0,094
Ovulasyon Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)		2 (1,3, 3,4)	2,7 (1,4, 5,0)	0,009*
Ovulasyon Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)		4975 (2601, 6285)	5410 (2683, 7320)	0,216
Ovulasyon Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)		0,94 (0,7, 1,5)	0,8 (0,61, 1,35)	0,168
Ovulasyon Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)		10,6 ± 1,5	8,2 ± 1,8	0,000*
Birincil Sonuçlar				
FORT (%)		60,5	57,8	0,043*
FOI (%)		77,7	78,3	0,542
Toplam Oosit Sayısı (OS başına %)		13 (9, 18)	16 (11, 20)	0,000*
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)		77,2 (n=1918/2483)	80,4 (n=2635/3279)	0,004*
Fertilizasyon Oranı (%)		75,4 (n=1446/1918)	78 (n=2054/2635)	0,043*
Klivaj Oranı (%)		92 (n=1330/1446)	95,4 (n=1960/2054)	0,000*
Blast Oranı (%)		42,4 (n=613/1446)	51,9 (n=1067/2054)	0,000*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	60,8 (n=138/227)	65,3 (n=162/248)	0,307
	2	39,2 (n=89/227)	34,7 (n=86/248)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	27,8 (n=63/227)	23 (n=57/248)	0,232
	Blastokist	72,2 (n=164/227)	77 (n=191/248)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	95,6 (n=217/227)	94,8 (n=235/248)	0,671
	Kötü	4,4 (n=10/227)	5,2 (n=13/248)	
İkincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		32,4 (n=72/222)	27,2 (n=61/224)	0,230
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		33,9 (n=77/227)	35,1 (n=87/248)	0,791
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		51,5 (n=117/227)	55,2 (n=137/248)	0,419
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		44,9 (n=102/227)	46,4 (n=115/248)	0,753
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		6,6 (n=15/227)	8,9 (n=22/248)	0,358
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		11 (n=25/227)	11,7 (n=29/248)	0,816
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0 (n=0/227)	0 (n=0/248)	

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

Olguların yaşı PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre anlamlı olarak daha gençti (sırayla 30,5'e karşın 32,4, $p<0,001$). PPOS grubunda bazal AFC anlamlı olarak daha fazla (sırayla 20'ye karşın 17, $p<0,001$), serum bazal FSH düzeyi anlamlı olarak daha düşük (sırayla 6,4'e karşın 6,7, $p=0,007$) ve infertilite süresi median değeri aynı olmasına rağmen daha uzun (sırayla 3 (2, 5,8)'e karşın 3 (1,5, 5), $p=0,046$) olma eğiliminde bulundu. PPOS grubunda bazal serum progesteron düzeyi daha yüksek (sırayla 0,4'e karşın 0,3, $p<0,001$), bazal endometrium daha ince (sırayla 4,1'e karşın 4,8, $p=0,014$), serum AMH düzeyi daha yüksek (sırayla 5,1'e karşın 4,1, $p<0,001$) bulundu.

PPOS uygulanan grupta GnRH antagonist protokol uygulanan gruba göre OS süresi daha kısa (sırayla 10,7'ye karşın 11,2, $p=0,005$), başlangıç gonadotropin dozu daha düşük (sırayla 226,9'a karşın 242,7, $p<0,001$) ve toplam gonadotropin dozu daha düşük (2046,2'ye karşın 2499,9, $p<0,001$) bulundu. Ovulasyon tetikleme günü LH düzeyi PPOS uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksek (sırayla 2,7'ye karşın 2, $p=0,009$) bulundu, ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı daha ince (sırayla 8,2'ye karşın 10,6, $p<0,001$) bulundu. Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

FORT GnRH antagonist protokol grubunda PPOS'a göre anlamlı olarak daha yüksek (sırayla %60,5'e karşın %57,8, $p=0,043$) bulundu, ancak FOI parametresinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Toplanan oosit sayıları PPOS grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla 16'ya karşın 13, $p<0,001$). PPOS grubunda GnRH antagonist protokol

grubuna göre MII oosit oranı (sırayla %80,4'e karşın %77,2, $p=0,004$), fertilizasyon oranı (sırayla %78'e karşın 75,4, $p=0,043$), klivaj oranı (sırayla %95,4'e karşın %92, $p<0,001$) ve blastosist oluşma oranı (sırayla %51,9'a karşın %42,4, $p<0,001$) anlamlı olarak yüksek bulundu.

GnRH antagonist protokol grubunda 227 siklusta toplam 316 embriyo, PPOS grubunda 248 siklusta toplam 334 ET yapıldı. Transfer edilen embriyo sayıları, embriyo günü ve embriyo kalitesinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

GnRH antagonist protokol grubunda 102 (%44,9), PPOS grubunda 115 (%46,4) klinik gebelik elde edildi. GnRH antagonist protokol grubunda 25 (%11) gebelik abortus ile, 72(%32,4) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. 5 gebelik hala devam etmekteydi. PPOS grubunda 29 (%11,7) gebelik abortus ile, 61(%27,2) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. 26 gebelik hala devam etmekteydi. İki grup arasında canlı doğum, devam eden gebelik, beta-HCG pozitifliği, biyokimyasal gebelik, abortus ve ektopik gebelik oranlarında anlamlı fark yoktu.

6. 1,1<AMH≤3 Olan OS Uygulanan Olgularda GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmada $1<AMH≤3$ olan 451 olguya ait 543 OS siklusu değerlendirildi. 290 (n=267 olgu) OS siklusu GnRH antagonist protokol, 253 (n=218 olgu) siklus PPOS grubundaydı. Olguların demografik verileri, OS siklusu verileri ve gebelik sonuçları karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. 1,1<AMH≤3 Olan PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

		GnRH Antagonist (267 olgu/290 siklus)	PPOS (218 olgu/253 siklus)	p
Yaş (y)		34,2 ± 5,7	33,7 ± 5,8	0,365
VKİ (kg/m ²)		25,1 ± 4,4	25,5 ± 5,1	0,445
Infertilite Süresi (y)		3 (2, 5)	3 (1,5, 6)	0,371
Bazal AFC (n)		11 (8, 14)	12 (9, 16)	0,003*
Bazal FSH (mIU/mL)		7,6 (6,1, 9,2)	6,9 (5,5, 8,4)	0,003*
Bazal LH (mIU/mL)		4,7 (3,2, 6,3)	4,5 (3,2, 6)	0,840
Bazal E2 (pg/mL)		41 (30,4, 50)	40,3 (31,7, 54,2)	0,400
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,32 (0,2, 0,5)	0,4 (0,2, 0,6)	0,242
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		5 (4, 7)	4,6 (3,4, 6,2)	0,097
AMH (ng/mL)		1,8 (1,4, 2,3)	1,9 (1,5, 2,3)	0,200
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)		10,7 ± 2,1	10,6 ± 1,8	0,485
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)		275,8 ± 43,3	257,6 ± 46,6	0,000*
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)		2805,5 ± 809,2	2452,1 ± 695,1	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)		7 (4, 10)	8 (5, 12)	0,034*
Ovulasyon	Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)	2,5 (1,4, 4,1)	2,6 (1,1, 4,9)	0,886
Ovulasyon	Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)	2112 (1286, 4135)	1975 (1310, 4448)	0,706
Ovulasyon	Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)	0,92 (0,60, 1,28)	0,79 (0,5, 1,13)	0,077
Ovulasyon	Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)	10 ± 2,06	8,3 ± 2,1	0,000*
Birincil Sonuçlar				
FORT (%)		67,3	69,7	0,086
FOI (%)		76,3	75,0	0,246
Toplam Oosit Sayısı (OS başına)		8 (5, 12)	9 (5, 13)	0,075
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)		77,9 (1947/2499)	79,2 (1831/2311)	0,266
Fertilizasyon Oranı (%)		74,6 (1452/1947)	75 (1373/1831)	0,772
Klivaj Oranı (%)		93,9 (1364/1452)	92,9 (1275/1373)	0,249
Blast Oranı (%)		43,6 (633/1452)	49,7 (683/1373)	0,001*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	60,3 (193/320)	54,7 (117/214)	0,196
	2	39,7 (127/320)	45,3 (97/214)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	34,7 (111/320)	27,6 (59/214)	0,084
	Blastokist	65,3 (209/320)	72,4 (155/214)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	90,6 (290/320)	94,4 (202/214)	0,113
	Kötü	9,4 (30/320)	5,6 (12/214)	
İkincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		29,8 (n=91/305)	24,1 (n=47/195)	0,162
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		33,9 (n=108/320)	32,2 (n=69/214)	0,717
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		47,5 (n=152/320)	50 (n=107/214)	0,571
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		38,8 (n=124/320)	41,6 (n=89/214)	0,511
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		8,8 (n=28/320)	8,4 (n=18/214)	0,891
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		5 (n=16/320)	9,3 (n=20/214)	0,050
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0,3 (n=1/320)	0 (n=0/319)	0,413

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar (p<0,05) () ile belirtilmiştir.

Olguların verileri incelendiğinde GnRH antagonist protokol grubunda bazal AFC daha düşük (sırayla 11'e karşın 12, $p=0,003$) ve bazal serum FSH düzeyi daha yüksek (sırayla 7,6'ya karşın 6,9, $p=0,003$) bulundu. PPOS grubunda başlangıç gonadotropin dozu (sırayla 257,6'ya karşın 275,8, $p<0,001$) ve toplam gonadotropin dozu (sırayla 2452,1'e karşın 2805,5, $p<0,001$) anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı PPOS uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla 8'e karşın 7, $p=0,034$). Ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı PPOS grubunda anlamlı olarak daha ince (sırayla 8,3'e karşın 10, $p<0,001$) bulundu. Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

FORT ve FOI parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Toplanan oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı ve klivaj oranında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Blast oluşma oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırayla %49,7'ye karşın %43,6, $p=0,001$).

GnRH antagonist protokol grubunda 320 siklusta toplam 447 embriyo, PPOS grubunda 214 siklusta toplam 311 ET yapıldı. GnRH antagonist protokol grubunda 124 (%38,8) klinik gebelik elde edildi, 91 (%29,8) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. 17 gebelik hala devam etmekteydi. PPOS grubunda 89 (%41,6) klinik gebelik elde edildi ve 47 (%24,1) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. 22 gebelik hala devam etmekteydi. Canlı doğum, devam eden gebelik, beta-HCG

pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus ve ektopik gebelik oranlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

7. AMH≤1,1 Olan OS Uygulanan Olgularda GnRH Antagonist Protokol ve PPOS Protokolü ile Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmada $AMH \leq 1,1$ olan 596 olguya ait 843 OS siklusu değeriendirildi. 481 siklus (n=384 olgu) GnRH antagonist protokol, 362 siklus (n=263 olgu) PPOS grubundaydı. Olguların demografik verileri, OS siklus verileri ve gebelik sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. AMH $\leq$ 1,1 Olan PPOS ve GnRH Antagonist Protokol ile OS Uygulanan Olguların Demografik Verileri, OS Siklus Sonuçları ve Kümülatif Gebelik Sonuçları

		GnRH Antagonist (384 olgu/481 siklus)	PPOS (263 olgu/362 siklus)	p
Yaş (y)		38,2 ± 6	37,9 ±5,5	0,556
VKİ (kg/m ²)		25,1 ± 4,9	24,7 ± 4,3	0,285
Infertilite Süresi (y)		2 (1, 5)	3 (1,5, 7)	0,007*
Bazal AFC (n)		4 (2, 7)	5 (3, 8)	0,000*
Bazal FSH (mIU/mL)		10,3 (7,4, 16)	10,8 (7,0, 16,1)	0,884
Bazal LH (mIU/mL)		5 (3,6, 8,0)	5 (3,4, 7,8)	0,339
Bazal E2 (pg/mL)		43,6 (27,0, 63,0)	46,0 (31,9, 68,4)	0,153
Bazal Progesteron (ng/mL)		0,31 (0,17, 0,53)	0,27 (0,15, 0,50)	0,246
Bazal Endometrium Kalınlığı (mm)		4,7 (3,7, 6,3)	4,5 (3,6, 6,0)	0,552
AMH (ng/mL)		0,48 (0,2, 0,79)	0,46 (0,19, 0,79)	0,722
Ovaryen Stimülasyon Süresi (g)		10 (9, 13)	11 (9, 13)	0,079
Başlangıç Gonadotropin Dozu (IU)		259,4 ± 66,8	260,7 ± 59,5	0,754
Toplam Gonadotropin Dozu (IU)		2531,2 (1650, 3253)	2550 (1818,7, 3281,2)	0,301
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı (n)		2 (1,5)	3 (1, 5)	0,019*
Ovulasyon Tetikleme Günü LH Seviyesi (mIU/mL)		4,5 (2,0, 11,2)	4,8 (2,5, 8,4)	0,950
Ovulasyon Tetikleme Günü E2 Seviyesi (pg/mL)		890 (444, 1489)	963 (578, 1739)	0,065
Ovulasyon Tetikleme Günü Progesteron Seviyesi (ng/mL)		0,6 (0,35, 1,01)	0,6 (0,4, 0,9)	0,964
Ovulasyon Tetikleme Günü Endometrium Kalınlığı (mm)		9,5 (8,0, 10,8)	7,4 (6,7, 9)	0,000*
Birincil Sonuçlar				
FORT (%)		66,4	65	0,424
FOI (%)		62,1	61,3	0,596
Toplam Oosit Sayısı (OS başına %)		2 (1, 5)	3 (1,5)	0,017*
Toplam MII Oosit Oranı (OS başına %)		74,9 (1076/1436)	78,1 (994/1272)	0,049*
Fertilizasyon Oranı (%)		73,4 (790/1076)	74,4 (740/994)	0,595
Klivaj Oranı (%)		93 (735/790)	93,4 (691/740)	0,792
Blast Oranı (%)		30 (237/790)	37,7 (279/740)	0,001*
Transfer Edilen Embriyo Sayısı (%)	1	61,7 (164/266)	53,3 (88/165)	0,088
	2	38,3 (102/266)	46,7 (77/165)	
Transfer Edilen Embriyo Günü (%)	Klivaj	70,7 (188/266)	54,5 (90/165)	0,000*
	Blastokist	29,3 (78/266)	45,5 (75/165)	
Transfer Edilen Embriyo Kalitesi (%)	Orta & İyi	86,5 (230/266)	92,7 (153/165)	0,045*
	Kötü	13,5 (36/266)	7,3 (12/165)	
İkincil Sonuçlar				
Canlı Doğum Oranı (ET başına %)		17,3 (45/260)	13,6 (21/154)	0,324
Devam Eden Gebelik Oranı (ET başına %)		19,5 (52/266)	20 (33/165)	0,909
Beta HCG Pozitifliği Oranı (ET başına %)		34,6 (92/266)	30,9 (51/165)	0,431
Klinik Gebelik Oranları (ET başına %)		28,2 (75/266)	25,5 (42/165)	0,534
Biyokimyasal Gebelik Kaybı (ET başına %)		6 (16/266)	5,5 (9/165)	0,809
Klinik Gebelik Kaybı (ET başına %)		8,3 (22/266)	5,5 (9/165)	0,271
Ektopik Gebelik (ET başına %)		0,4 (1/266)	0 (0/165)	0,430

Sürekli değişkenlerin verileri ortalama ± standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak sunuldu.

Oranlar yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p < 0,05$) () ile belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri incelendiğinde PPOS grubunda infertilite süresi anlamlı olarak daha uzun (sırayla 3'e karşı 2, $p=0,007$) ve bazal AFC anlamlı olarak daha fazla (sırayla 5'e karşı 4, $p<0,001$) bulundu. Ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı PPOS grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (sırayla 3'e karşı 2, $p=0,019$). Ovulasyon tetikleme günü endometrium kalınlığı PPOS grubunda anlamlı olarak daha ince (sırayla 7,4'e karşı 9,5, $p<0,001$) olarak bulundu. Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

FORT ve FOI parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre toplanan oosit sayısı (sırayla 3'e karşı 2, $p=0,017$) ve MII oosit oranı (sırayla %78,1'e karşı %74,9 $p=0,049$) anlamlı olarak daha fazlaydı. Fertilizasyon oranı ve klivaj oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Blastosist oluşma oranı PPOS grubunda GnRH antagonist protokol grubuna göre anlamlı olarak yüksek (sırayla %37,7'ye karşı %30, $p=0,001$) bulundu.

GnRH antagonist protokol grubunda 266 siklusta toplam 368 embriyo transfer edildi. PPOS grubunda 165 siklusta toplam 242 embriyo transfer edildi. Transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Klivaj evresinde transfer edilen embriyo oranı GnRH antagonist protokol grubunda anlamlı olarak yüksek (sırayla %70,7'ye karşı %54,5, $p<0,001$) bulundu, blast evresinde transfer edilen embriyo sayısı PPOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırayla %45,5'e karşı 29,3, $p<0,001$). Orta-iyi kalite

embriyo transferi oranı PPOS protokolünde daha fazla bulundu (sırayla %92,7'ye karşın %86,5, $p=0,045$).

GnRH antagonist grupta 75 (%28,2) klinik gebelik elde edildi, 22 (%8,3) gebelik abortus ile, 45 (%17,3) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. 7 gebelik hala devam etmekteydi. PPOS grubunda 42 (%25,5) klinik gebelik elde edildi, 9 (%5,5) gebelik abortus ile, 21 (%13,6) gebelik canlı doğum ile sonuçlandı. 12 gebelik hala devam etmekteydi. İki grup arasında canlı doğum, devam eden gebelik, beta-HCG pozitifliği, klinik gebelik, biyokimyasal gebelik, abortus ve ektopik gebelik oranlarında anlamlı fark yoktu.

Farklı olgu gruplarında embriyolojik verilerin ve toplanan oosit sayısı ve MII oosit oranının iki protokol arasında anlamlı olarak farklı bulunması nedeniyle protokolün ve diğer etkileyen faktörlerin sonuçlara etkisini değerlendirmek için Binary logistic fonksiyonu ile tek değişkenli ve çok değişkenli olarak Generalized Estimating Equations (GEE) analizi yapıldı.

Tüm olgular dahil edildiğinde yalnızca protokolün FORT, FOI, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı, klivaj oranı ve blastosist oluşma oranı üzerine etkisini değerlendiren GEE analizinin sonuçları Tablo 13'teki gibidir.

Tablo 13. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Yalnızca Protokol Seçiminin FORT, FOI, MII Oosit Oranı, Klivaj Oranı ve Blastosist Oluşum Oranı Üzerine Etkisi

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	<i>p</i>
FORT**	1,072	0,883 – 1,301	0,483
FOI**	1,257	1,048 – 1,508	0,014*
MII Oosit Oranı**	1,235	1,044 – 1,461	0,014*
Fertilizasyon Oranı**	1,217	1,024 – 1,447	0,026*
Klivaj Oranı**	1,081	0,897 – 1,302	0,415
Blastosist Oluşma Oranı**	1,682	1,337 – 2,116	0,000*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün tek değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Protokol seçimi tek başına değerlendirildiğinde PPOS protokolünün tüm olgular dahil edildiğinde FOI, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı ve blastosist oluşma oranı üzerinde anlamlı olarak daha etkili olduğu bulundu (sırayla OR 1,257, %95 CI 1,048 – 1,508, $p=0,014$, OR 1,235, %95 CI 1,044 – 1,461, $p=0,014$, OR 1,217, %95 CI 1,024 – 1,447, $p=0,026$, OR 1,682, %95 CI 1,337 – 2,116, $p<0,001$).

Tüm OS siklusları dahil edildiğinde iki protokol arasında FORT, FOI, MII oosit oranı ve embriyolojik sonuçların laboratuvar anahtar parametrelerine göre belirlenen hedef değerler referans alınarak yapılan karşılaştırmanın sonuçları Tablo 14’te verilmiştir. FORT ve FOI değeri için %50’nin üzerinde olması, MII oosit oranı için %75 üzerinde olması, fertilizasyon oranı için %70 üzerinde olması, klivaj oranı için %95 üzerinde olması, blast oranı için %40 üzerinde olması referans değer olarak kabul edildi. Referans değerler Viyana Konsensusu’nda belirtilen laboratuvar anahtar değerlerine göre belirlenmiştir. [78]

Tablo 14. FORT, FOI, MII Oosit Oranı, Klivaj ve Blast Oranının Laboratuvar Anahtar Parametrelerine Göre Belirlenen Hedef Değerler Referans Alınarak Tüm Olgular Dahil Edildiğinde İki Protokol Arasında Yapılan Karşılaştırmanın Sonuçları

	GnRH Antagonist	PPOS	p
FORT	66,70%	68%	0,477
FOI	74,90%	79,00%	0,011*
MII Oosit Oranı	65%	69,70%	0,012*
Fertilizasyon Oranı	63,30%	68%	0,023*
Klivaj Oranı	71,80%	73,40%	0,406
Blast Oranı	68,30%	78,30%	0,001*

İki grup arasında oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

Tüm olguların OS sikluslarında yapılan karşılaştırmada iki grup arasında FOI (sırayla %74,9'a karşın %79, $p=0,011$), MII oosit oranı (sırayla %65'e karşın %69,7, $p=0,012$), fertilizasyon oranı (sırayla %63,3'e karşın %68, $p=0,023$) ve blastosist oluşma oranında (sırayla %68,3'e karşın %78,3, $p=0,001$) iki grup arasında anlamlı fark bulunmasında ve bu parametrelerde etkili faktörler üzerine GEE analizi yapıldı.

FOI üzerinde etkili olan değişkenler üzerinde yapılan GEE analizi sonuçları Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde FOI Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	<i>p</i>
Protokol (PPOS)**	1,014	0,790 – 1,301	0,914
Yaş	0,985	0,965 – 1,006	0,164
VKİ	0,967	0,943 – 0,993	0,011*
AMH	0,937	0,864 – 1,016	0,113
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	1,000 – 1,000	0,044*
Bazal AFC	1,123	1,089 – 1,157	0,000*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Tüm olgularda FOI parametresinde protokol seçimi anlamlı etkiye sahip değildi. Toplam gonadotropin dozunun (OR 1,000, %95 CI 1,000 – 1,000, $p=0,044$) ve bazal AFC'nin (OR 1,123, %95 CI 1,089 – 1,157, $p<0,001$) FOI üzerinde olumlu yönde daha etkili olduğu ancak VKİ'nin (OR 0,967, %95 CI 0,943 – 0,993, $p=0,011$) anlamlı olarak olumsuz yönde etkili olduğu bulundu.

Modele ovulasyon tetikleme tipi de dahil edilerek MII oosit oranı üzerinde yapılan GEE analizi sonuçları Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde MII Oosit Oranı Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	95% CI	<i>p</i>
Protokol (PPOS)**	1,236	0,965 – 1,582	0,094
Yaş	1,011	0,988 – 1,035	0,361
VKİ	1,008	0,982 – 1,035	0,555
AMH	0,977	0,918 – 1,039	0,457
Bazal AFC	0,990	0,965 – 1,016	0,451
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	1,000 – 1,000	0,970
Ovulasyon Tetikleme Tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) ***	2,359	1,649 – 3,375	0,000*
Ovulasyon Tetikleme Tipi (HCG ovulasyon tetikleme) ***	1,087	0,781 – 1,513	0,622

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

***Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

MII oosit oranı üzerinde yapılan analizde protokol ve diğer değişkenler anlamlı bulunmadı, agonist ovulasyon tetikleme uygulanması dual ovulasyon tetikleme ve HCG ile ovulasyon tetikleme uygulanmasına göre MII oosit oranında anlamlı olarak daha etkili bulundu. (OR 2,359, %95 CI 1,649 – 3,375, $p<0,001$).

Aynı model fertilizasyon oranı üzerinde uygulandığında HCG ovulasyon tetikleme yapılmasının fertilizasyon oranını anlamlı olarak azalttığı bulundu. (OR 0,565, %95 CI 0,409 – 0,780, $p<0,001$). Diğer parametreler ve protokol seçiminin anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Fertilizasyon Oranı Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	95% CI	p
Protokol (PPOS)*	1,216	0,950 – 1,556	0,121
Yaş	0,993	0,970 – 1,016	0,546
VKİ	1,010	0,985 – 1,035	0,446
AMH	0,965	0,908 – 1,025	0,250
Bazal AFC	0,988	0,963 – 1,013	0,349
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	1,000 – 1,000	0,181
Ovulasyon Tetikleme Tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) **	1,105	0,792 – 1,541	0,556
Ovulasyon Tetikleme Tipi (HCG ovulasyon tetikleme) **	0,565	0,409 – 0,780	0,000*

*GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

**Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

Aynı model blastosist oluşma oranı üzerinde uygulandığında PPOS protokolünün (OR 1,534, %95 CI 1,081 – 2,176, $p=,0017$) blastosist oluşmasında olumlu yönde anlamlı olarak daha etkili olduğu, HCG ovulasyon tetikleme uygulanmasının (OR 0,556, %95 CI 0,314 – 0,985, $p=0,044$) ise olumsuz yönde etkili olduğu bulundu. (Tablo 18).

Tablo 18. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Blastosist Oluşma Oranı Üzerinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)**	1,534	1,081 – 2,176	0,017*
Ovulasyon Tetikleme Tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) ***	0,774	0,480 – 1,249	0,294
Ovulasyon Tetikleme Tipi (HCG ovulasyon tetikleme) ***	0,556	0,314 – 0,985	0,044*
Yaş	0,989	0,954 – 1,025	0,533
VKI	0,975	0,942 – 1,009	0,142
AMH	1,012	0,928 – 1,104	0,782
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	1,000 – 1,000	0,150
bazal AFC	1,000	0,968 – 1,033	0,988

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

***Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

Modele iki grup arasında dağılımı anlamlı farklılık gösteren tüm değişkenler eklendiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde İki Protokol Arasında Dağılımı Anlamlı Farklılık Gösteren Tüm Değişkenler Eklendiğinde FOI, MII Oosit Oranı, Fertilizasyon Oranı ve Blastosist Oluşma Oranı Üzerinde Yapılan Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	FOI			MII oosit oranı			Fertilizasyon Oranı			Blastosist Oranı		
	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p
Protokol (PPOS)**	0,647	0,257 – 1,626	0,354	1,778	0,750 – 4,214	0,191	0,842	0,377 – 1,881	0,675	5,766	1,132 – 29,370	0,035*
Yaş	0,961	0,897 – 1,030	0,264	1,047	0,958 – 1,143	0,310	1,009	0,935 – 1,089	0,825	1,1043	0,910 – 1,337	0,317
VKİ	0,957	0,890 – 1,029	0,233	0,955	0,870 – 1,050	0,344	0,980	0,904 – 1,063	0,629	0,894	0,774 – 1,033	0,130
AMH	1,042	0,878 – 1,236	0,638	1,050	0,855 – 1,289	0,642	0,857	0,715 – 1,027	0,094	0,897	0,635 – 1,267	0,537
Bazal AFC	0,828	0,751 – 0,914	0,000*	0,919	0,827 – 1,022	0,118	1,027	0,937 – 1,125	0,572	1,037	0,864 – 1,246	0,694
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	0,999 – 1,000	0,714	1,000	0,999 – 1,001	0,748	1,000	0,999 – 1,001	0,919	1,002	1,001 – 1,004	0,010*
Ovulasyon Tetikleme Tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) ***	1,388	0,196 – 9,838	0,743	2,294	0,239 – 22,003	0,472	1,519	0,255 – 9,047	0,646	1,906	0,135 – 26,866	0,633
Ovulasyon Tetikleme Tipi (HCG ovulasyon tetikleme) ***	0,475	0,056 – 4,019	0,495	1,527	0,139 – 16,719	0,729	0,571	0,081 – 4,041	0,575	15,393	0,646 – 366,911	0,091
Bazal FSH	0,978	0,881 – 1,085	0,673	1,154	0,983 – 1,354	0,080	1,074	0,945 – 1,221	0,276	1,011	0,645 – 1,586	0,961
Bazal LH	0,986	0,853 – 1,140	0,851	0,938	0,777 – 1,133	0,507	0,996	0,848 – 1,169	0,958	1,064	0,832 – 1,360	0,624
Bazal E2	0,981	0,969 – 0,993	0,003*	1,009	0,995 – 1,024	0,208	1,028	1,010 – 1,047	0,003*	1,050	0,986 – 1,118	0,127
Başlangıç Gonadotropin Dozu	1,001	0,993 – 1,009	0,841	0,997	0,985 – 1,009	0,657	0,995	0,985 – 1,005	0,349	0,973	0,954 – 0,992	0,007*
Ovulasyon Tetikleme Günü Dominant Folikül Sayısı	1,416	1,153 – 1,740	0,000*	1,378	1,159 – 1,639	0,000*	1,086	0,949 – 1,242	0,230	0,853	0,611 – 1,193	0,353
Ovulasyon Tetikleme Günü LH	0,975	0,878 – 1,083	0,642	1,068	0,903 – 1,262	0,443	1,077	0,939 – 1,236	0,286	0,715	0,508 – 1,006	0,054

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

***Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

Tüm değişkenlerin etkisi değerlendirilerek yapılan analize göre FOI üzerinde bazal AFC (OR 0,828, %95 CI 0,751-0,914, $p<0,001$) ve bazal östradiolün (OR 0,981, %95 CI 0,969 – 0,993, $p=0,003$) negatif etki gösterdiği, ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısının (OR 1,416, %95 CI 1,153 – 1,740, $p<0,001$) pozitif etki gösterdiği bulundu.

MII oosit oranında yalnızca ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı (OR 1,378, %95 CI 1,159-1,639, $p<0,001$) anlamlı olarak pozitif etkili bulundu. Fertilizasyon oranında bazal östradiol düzeyi (OR 1,028, %95 CI 1,010 – 1,047, $p=0,003$) anlamlı olarak pozitif etkili bulundu. Blastosist oranında toplam doz pozitif etkili (OR 1,002, %95 CI 1,001 – 1,004, $p=0,010$) bulundu. Protokol yalnızca blastosist oluşumunda anlamlı olarak pozitif etkili bulundu (OR 5,766, %95 CI 1.132 – 29.370, $p=0,035$). PPOS protokolünde blastosist oranı 5,7 kat daha yüksek bulundu.

Devam eden gebelik oluşumunda sadece OS protokolünün rolü değerlendirildiğinde protokol seçiminin devam eden gebelik elde edilmesinde anlamlı etkisi bulunmadı. (Tablo 20)

Tablo 20. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Devam Eden Gebelik Elde Edilmesinde Protokolün Etkisinin Değerlendirildiği Tek Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	<i>p</i>
Protokol (PPOS)*	0,99	0,835 – 1,173	0,905

*GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün tek değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Protokol seçimine ek olarak yaş, VKİ, AMH, bazal AFC, ET sayısı ve transfer edilen embriyonun evresi eklendiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 21’dedir.

Tablo 21. Tüm Olgular Dahil Edildiğinde Devam Eden Gebelik Elde Edilmesinde Etkili Olan Değişkenlerin Dahil Edildiği Çok Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	<i>p</i>
Protokol (PPOS)**	0,695	0,410 – 1,178	0,177
Yaş	0,947	0,911 – 0,983	0,005*
VKİ	1,006	0,965 – 1,049	0,777
AMH	1,083	0,996 – 1,178	0,062
Bazal AFC	0,974	0,934 – 1,016	0,227
ET sayısı (2) ***	1,176	0,760 – 1,818	0,467
Embriyo günü (Blast) ****	2,584	1,718 – 3,888	0,000*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

***1 embriyo transferi yapısı referans alınarak 2 embriyo transferinin çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

****Klivaj evresinde embriyo günü referans alınarak blast evresinde embriyo transferinin çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Bu sonuçlara göre devam eden gebelik elde edilmesinde protokol seçimi anlamlı etkiye sahip değildi (OR 0,695, %95 CI 0,410 – 1,178, $p=0,177$). Devam eden gebelik elde edilmesinin yaş ile negatif etkili bulundu (OR 0,947, %95 CI 0,911 – 0,983, $p=0,005$), blastosist evresinde ET yapılması pozitif etkili (OR 2,584, %95 CI 1,718 – 3,888, $p<0,001$) bulundu.

8. PKOS Olan Olgu Grubunda Protokol ve Diğer Değişkenlerin

Etkisinin Değerlendirilmesi

PKOS olan olgu grubunda FORT, FOI, MII oosit oranı ve embriyolojik gelişim sonuçları arasında yapılan karşılaştırmanın sonuçları Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. PKOS Olan Olgularda İki Grup Arasında FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerin Sonuçlarının Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması

	GnRH Antagonist	PPOS	p
FORT	59,80%	56%	0,618
FOI	80,20%	88,40%	0,071
MII Oosit Oranı	64%	75,80%	0,041*
Fertilizasyon Oranı	68,50%	75%	0,255
Klivaj Oranı	66,90%	75,20%	0,150
Blast Oranı	76,50%	82,30%	0,332

İki grup arasında oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

PKOS olan grupta yapılan karşılaştırmada yalnızca MII oosit oranında iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu (sırayla %64’e karşın %75,8, $p=0,041$). MII oosit oranı üzerine protokolün ve diğer değişkenlerin etkisini değerlendiren tek değişkenli ve çok değişkenli GEE analizi sonuçları Tablo 23 ve 24’te verilmiştir.

Tablo 23. PKOS Olan Olgularda Protokol Seçiminin MII Oosit Oranı Üzerine Etkisinin Tek Değişkenli GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)**	1,76	1,008 – 3,074	0.047*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün tek değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Tablo 24. PKOS Olan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin MII Oosit Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)**	2,468	0,958 – 6,360	0,061
Yaş	1,125	1,015 – 1,246	0,024*
VKİ	1,071	0,965 – 1,187	0,197
AMH	0,873	0,784 – 0,972	0,013*
Bazal AFC	1,064	0,987 – 1,147	0,108
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	0,999 – 1,001	0,564
Ovulasyon Tetikleme Tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) ***	3,865	1,208 – 12,368	0,023*
Ovulasyon Tetikleme Tipi (HCG ovulasyon tetikleme) ***	4,981	0,603 – 41,142	0,136

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

***Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

Yapılan analize göre PKOS olan olgu grubunda yalnızca protokolün MII oosit oranı üzerine etkisi değerlendirildiğinde PPOS protokolünün MII oosit oranını anlamlı olarak olumlu etkilediği bulundu (OR 1,76, %95 CI 1,008 – 3,074, $p=0,047$).

Modele yaş, VKİ, AMH, bazal AFC, toplam gonadotropin dozu ve ovulasyon tetikleme tipi de eklendiğinde MII oosit oranı üzerinde protokol seçimi

anlamli etkili bulunmadı, yaş anlamli olarak olumlu etkiye sahip bulunurken (OR 1,125, %95 CI 1,015 – 1,246, $p=0,024$), serum AMH değeri anlamli olarak olumsuz etkili bulundu (OR 0,873, %95 CI 0,784 – 0,972, $p=0,013$). Agonist ovulasyon tetikleme anlamli olarak olumlu etkili bulundu (OR 3,865, %95 CI 1,208 – 12,368, $p=0,023$).

9. Endometrioma/Endometriozis Olan Olgu Grubunda Protokol ve Diğer Değişkenlerin Etkisinin Değerlendirilmesi

USG ile endometrioma/endometriozis saptanan olgu grubunda FORT, FOI, MII oosit oranı ve embriyolojik gelişim sonuçları arasında yapılan karşılaştırmanın sonuçları Tablo 25’te verilmiştir.

Tablo 25. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda İki Grup Arasında FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerin Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması

	GnRH Antagonist	PPOS	<i>p</i>
FORT	%67,50	%55	0,658
FOI	%76,30	%76,90	0,894
MIİ Oosit Oranı	%66,1	%63,20	0,624
Fertilizasyon Oranı	%68,70	%67	0,823
Klivaj Oranı	%72,40	%85,6	0,018*
Blast Oranı	%77,80	%71,90	0,413

İki grup arasında oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamli olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

Endometrioma olan olgu grubunda yapılan karşılaştırmada yalnızca klivaj oranında iki protokol arasında anlamli farklılık bulundu (sırayla %72,4’e karşın %85,6, $p=0,018$). Klivaj oranı üzerine protokolün ve diğer değişkenlerin etkisini

değerlendiren tek değişkenli ve çok değişkenli GEE analizi sonuçları Tablo 26 ve 27’de verilmiştir.

Tablo 26. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda Protokol Seçiminin Klivaj Oranı Üzerine Etkisi

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	<i>p</i>
Protokol (PPOS)**	2,262	1,104 – 4,632	0,026*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün tek değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Tablo 27. USG ile Endometrioma/Endometriozis Saptanan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin Klivaj Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	<i>p</i>
Protokol (PPOS)**	1,827	0,514 – 6,487	0,351
Yaş	0,889	0,782 – 1,012	0,075
VKİ	1,039	0,909 – 1,188	0,576
AMH	0,900	0,690 – 1,174	0,436
Bazal AFC	0,851	0,765 – 0,947	0,003*
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	0,999 – 1,001	0,683
Ovulasyon Tetikleme Tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) ***	8,312	0,928 – 74,494	0,058
Ovulasyon Tetikleme Tipi (HCG ovulasyon tetikleme) ***	2,529	0,567 – 11,290	0,224

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

***Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

Yapılan analize göre USG ile endometrioma/endometriozis saptanan olgu grubunda yalnızca protokolün klivaj oranı üzerinde etkisi değerlendirildiğinde PPOS protokolünün (OR 2,262, %95 CI 1,104 – 4,632, $p=0,026$) anlamlı olarak pozitif etkili olduğu bulundu.

Modele yaş, VKİ, AMH, bazal AFC, toplam gonadotropin dozu ve ovulasyon tetikleme tipi de eklendiğinde protokol seçimi anlamlı etkili bulunmadı, yalnızca bazal AFC'nin (OR 0,851, %95 CI 0,765 – 0,947 $p=0,003$) klivaj oranı üzerinde anlamlı olarak negatif etki gösterdiği bulundu.

10. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda Protokol ve Diğer Değişkenlerin Etkisinin Değerlendirilmesi

POSEIDON Grup 3-4 olan düşük over rezervli olguların OS sonuçlarında FORT, FOI, MII oosit oranı ve embriyolojik gelişim sonuçları arasında yapılan karşılaştırmanın sonuçları Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda İki Grup Arasında FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerin Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması

	GnRH Antagonist	PPOS	<i>p</i>
FORT	58,60%	34%	0,558
FOI	59,90%	63,40%	0,247
MII Oosit Oranı	66,1%	69,20%	0,340
Fertilizasyon Oranı	59,50%	68%	0,025*
Klivaj Oranı	87,00%	83,60%	0,225
Blast Oranı	64,40%	74,30%	0,080

İki grup arasında oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

POSEIDON Grup 3-4 olan olguların OS siklusları incelendiğinde yalnızca fertilizasyon oranında referans değerlere göre iki protokol arasında anlamlı farklılık vardı (sırayla %59,5'e karşın %68, $p=0,025$). Fertilizasyon oranı üzerine protokol ve diğer faktörlerin etkisini değerlendiren tek değişkenli ve çok değişkenli GEE analizi sonuçları Tablo 29 ve 30'da verilmiştir.

Tablo 29. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda Protokol Seçiminin Fertilizasyon Oranı Üzerine Etkisi

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)**	1,421	1,020 – 1,979	0.038*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün tek değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Fertilizasyon oranı üzerinde sadece PPOS protokolünün etkisi anlamlı ve pozitif yönde etkili bulundu. (OR 1,421, %95 CI 1,020 – 1,979, $p=0,038$)

Tablo 30. POSEIDON Grup 3-4 Olan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin Fertilizasyon Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)*	1,391	0,953 – 2,030	0,087
Ovulasyon tetikleme tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) **	1,187	0,583 – 2,415	0,637
Ovulasyon tetikleme tipi (HCG ovulasyon tetikleme) **	0,755	0,465 – 1,228	0,258
Yaş	0,974	0,942 – 1,007	0,119
VKİ	1,029	0,988 – 1,071	0,171
AMH	0,721	0,410 – 1,268	0,256
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	1,000 – 1,000	0,162
Bazal AFC	1,024	0,954 – 1,099	0,510

*GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

**Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak çok değişkenli GEE analizi OR sonuçları belirtilmiştir.

Modele yaş, VKİ, AMH, bazal AFC, ve ovulasyon tetikleme tipi eklendiğinde hiçbir değişken tek başına fertilizasyon oranı üzerinde anlamlı etkiye sahip bulunmadı.

11. Açıklanamayan İnfertilite Etyolojisine Sahip Olgularda Protokol ve Diğer Değişkenlerin Etkisinin Değerlendirilmesi

Açıklanamayan infertilite grubundaki olguların OS sonuçlarında FORT, FOI, MII oosit oranı ve embriyolojik gelişim sonuçları arasında yapılan karşılaştırmanın sonuçları Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31. Açıklanamayan İnfertilite Grubundaki Olguların FORT, FOI, MII Oosit Oranı ve Embriyolojik Verilerinin İki Protokol Arasında Referans Değerlere Göre Karşılaştırılması

	GnRH Antagonist	PPOS	<i>p</i>
FORT	71,00%	75,8%	0,323
FOI	87,50%	89,70%	0,455
MIİ Oosit Oranı	66%	68,80%	0,515
Fertilizasyon Oranı	67,30%	66%	0,697
Klivaj Oranı	66,80%	68,90%	0,624
Blast Oranı	69,30%	82,50%	0,003*

İki grup arasında oranlar Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

Sonuçlara göre iki protokol arasında yalnızca blastosist oluşma oranı açısından anlamlı fark bulundu. Bu nedenle protokol ve blastosist oluşma oranı üzerine etkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli GEE analizi ile değerlendirildi.

Sonuçlar Tablo 32 ve 33’te verilmiştir.

Tablo 32. Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Olgularda Protokol Seçiminin Blastosist Oluşma Oranı Üzerine Etkisi

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)**	2,088	1,244 – 3,502	0,005*

İstatistiksel anlamlı olan sonuçlar ($p<0,05$) () ile belirtilmiştir.

**GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün tek değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre blastosist oluşma oranı üzerinde yalnızca protokolün etkisi değerlendirildiğinde PPOS protokolü anlamlı olarak pozitif etkili bulundu (OR 2,088, %95 CI 1,244 – 3,502, $p=0,005$). Analize yaş, ovulasyon tetikleme tipi, VKİ, AMH, bazal AFC, ve toplam gonadotropin dozu değişkenleri eklendiğinde hiçbir değişken anlamlı etkiye sahip bulunmadı. (Tablo 33).

Tablo 33. Açıklanamayan İnfertilitesi Olan Olgularda Protokol ve Diğer Etkili Faktörlerin Blastosist Oluşma Oranı Üzerine Etkisinin GEE Analizi Sonuçları

	Odds Ratio (OR)	%95 CI	p
Protokol (PPOS)*	1,425	0,618 – 3,284	0,406
Ovulasyon tetikleme tipi (Agonist ovulasyon tetikleme) **	0,580	0,224 – 1,499	0,261
Yaş	1,018	0,939 – 1,103	0,670
VKİ	1,014	0,926 – 1,110	0,766
AMH	1,046	0,906 – 1,208	0,539
Bazal AFC	1,007	0,940 – 1,078	0,846
Toplam Gonadotropin Dozu	1,000	0,999 – 1,001	0,705

*GnRH antagonist protokol referans alınarak PPOS protokolünün çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

**Dual ovulasyon tetikleme referans alınarak agonist ile ovulasyon tetiklemenin çok değişkenli GEE analizi ile OR sonuçları belirtilmiştir.

6. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada son 10 yılda kullanılmaya başlanan bir OS protokolü olan PPOS ile GnRH antagonist protokolünün OS siklus sonuçları ve gebelik sonuçları açısından tüm olgularda ve PKOS, endometrioma, düşük over rezervi ve açıklanamayan infertilite etyolojisine sahip olgularda karşılaştırılması amaçlandı. İki protokol arasında esas olarak FORT ve FOI parametrelerinin karşılaştırılması hedeflendi ancak FORT ve FOI parametrelerinde tüm olguların dahil edildiğinde anlamlı fark bulunmadı. Elde ettiğimiz sonuçlarda toplanan oosit sayısı, MII oosit, fertilizasyon oranı, klivaj oranı ve blastosist oluşma oranında PPOS protokolü lehine anlamlı fark bulunması nedeniyle her bir parametre ayrı ayrı değerlendirildi. Viyana Konsensusu'na [78] göre belirtilen hedef değerler referans alınarak iki protokol arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı ve anlamlı fark bulunan parametreler üzerine GEE analizi yapıldı. Tüm olgularda olguların farklı sikluslarının bulgularımıza etkisini değerlendirmek için yapılan GEE analizi sonuçlarında tek değişkenli analizde PPOS protokolü FOI, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı ve blastosist oluşma oranı üzerinde anlamlı olarak pozitif yönde etkili bulundu. Çalışmamızda tüm olgularda yapılan analizlerde klinik gebelik, abortus, biyokimyasal gebelik ve devam eden gebelik oranlarında iki grup arasında fark bulunmamasına rağmen canlı doğum oranı GnRH antagonist protokolde daha yüksek bulundu. Ancak çalışmanın yazıldığı Nisan 2025 tarihinde GnRH antagonist protokol uygulanan grupta halen devam eden 46 gebelik, PPOS grubunda ise halen devam eden 83 gebelik vardı. İki grup arasındaki gebeliği devam etmekte olan olgu

sayısının eşit olmadığı dikkate alındığında ilerleyen dönemlerde canlı doğum oranı arasındaki farkın olmayabileceği düşünüldü.

Ayrıca tek değişkenli analizde PPOS protokolü PKOS olan grupta MII oosit oranında, endometrioma olan grupta klivaj oranında, POSEIDON Grup 3-4 olan grupta fertilizasyon oranında ve açıklanamayan infertilite grubunda da blast oranında anlamlı olarak pozitif etkili bulundu. Ancak embriyo kalitelerinde iki protokol arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgulara göre farklı OS protokolleri toplanan oosit ve MII oosit sayısını ve buna bağlı olarak erken embriyo gelişiminden itibaren klivaj ve blast gelişimini etkileyebilmesine rağmen sonuçta oluşan blastosist kalitesine etkisi yoktur. Ayrıca devam eden gebelik elde edilmesinde etkili olan faktörler değerlendirildiğinde protokol seçiminin anlamlı etkisi bulunmadı. Ancak embriyo kalitesinde iki protokol arasında fark belirtilmemiş olsa da blast oluşum oranındaki sayısal farklılığın ilerleyen dönemlerde IVF tedavisi sonuçlarını ve gebelik oranlarını iyileştirebileceği düşünülebilir. Çalışmada hem tüm olgularda hem de alt gruplarda fazla sayıda olgu olması çalışmamızın güçlü yönlerindendir ancak geniş örneklem büyüklüğü aynı zamanda birçok parametre için olgular arasında heterojenite oluşturmaktadır. Bu çalışmada iki protokol sonucunda olguların kalan embriyo sayıları karşılaştırılmamıştır. Ayrıca PGT yapılan olgularda anöploidi oranlarına bakılmaması bu çalışmanın zayıf yönleri arasındadır.

İki protokolün hangi olgu gruplarında öncelikli olarak tercih edilmesine yönelik fikir oluşturma amacıyla PKOS, POSEIDON Grup 3-4 düşük over rezervi

olan, endometrioma/endometriozisi olan ve açıklanamayan infertilite gruplarında ayrı ayrı karşılaştırma yapıldığında elde edilen sonuçlarda PKOS olan grupta MII oosit oranı, klivaj ve blast oluşma oranları, POSEIDON Grup 3-4 olan grupta toplanan oosit sayıları ve blast oranı PPOS protokolü lehineydi. Bu bulgular ışığında özellikle OHSS riski taşıyan PKOS olan olgularda ve DET planlanan olgularda öncelikli tercih olarak PPOS protokolü uygulanması önerilebilir. Deng ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan metaanalizde 2156 PKOS tanılı olgunun dahil edildiği geniş bir popülasyonda PPOS ve GnRH antagonist protokolün sonuçları karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda bizim bulgularımızla tutarlı olarak elde edilen gebelik, canlı doğum ve devam eden gebelik oranlarında iki protokol arasında fark yoktu. Toplanan oosit sayısı, MII oosit oranı ve fertilizasyon oranı arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştı. Bizim bulgularımızda da klivaj ve blast oranı PPOS protokolü lehineydi. [79] Zhou ve arkadaşlarının 2023 yılında farklı olgu gruplarında yaptığı çalışmada PPOS ve GnRH antagonist protokol karşılaştırılmış ve 285 PKOS tanılı olgudan elde edilen sonuçlarda MII oosit, fertilizasyon ve blastosist oranlarında iki protokol arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak oosit verimi ve iyi kalitede blast oranının GnRH antagonist grupta daha yüksek bulmuşlardır. Kümülatif canlı doğum oranında da bizim bulgularımızla uyumlu olarak iki protokol arasında anlamlı fark bulunmamıştır ancak oransal olarak PPOS protokolünde daha düşük bulunmuştur. [80]

POSEIDON Grup 3-4 olan olgularda MII oosit oranı, fertilizasyon ve klivaj oranı oransal olarak PPOS'ta yüksek olmasına rağmen anlamlı fark yoktu. Yalnızca blast oluşma oranı PPOS protokolünde anlamlı olarak yüksekti. Literatüre

bakıldığında Kao ve arkadaşlarının Bologna kriterleri'ne[43] göre düşük over rezervi olan 314 olguda yaptığı çalışmada PPOS protokolünün erken LH dalgalanmasını azalttığı ancak toplam oosit sayısı, MII oosit oranı ve gebelik sonuçları üzerinde GnRH antagonist protokol ile anlamlı fark oluşturmadığı bulunmuştur. [53] Bu bulgudan yola çıkarak düşük over rezervi olan, oosit/embriyo dondurma planlanan olgularda da PPOS protokolü güvenle uygulanabilir ancak bununla birlikte yaş, düşük over rezervi, zaman faktörü ve embriyonun donma çözülme işlemine maruz kalacak olması gibi dezavantajları da olması nedeniyle olguya bağlı bireyselleştirilmiş protokol seçimi yapılması önerilir. Wang ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan iki grupta da birbiriyle eşleştirilmiş 87 siklusun dahil edildiği çalışmada 35 yaş ve üzeri düşük over rezervli olgularda PPOS ve GnRH antagonist protokol karşılaştırılmış ve iki protokol arasında toplanan oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon ve blast oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. İki protokolün gebelik sonuçları da benzer bulunmuştur. [81] Zhang ve arkadaşları'nın 2021 yılında yaptığı POSEIDON gruplarına göre sınıflandırılmış 835 olgunun verilerinin incelendiği çalışmada GnRH antagonist protokol uygulanan grupta kümülatif canlı doğum oranı PPOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma yalnızca $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan ve 40 yaşın altındaki olguları içermektedir ve POSEIDON grup 1 ve 2 olan olgular da analize dahildir. Bu nedenle daha ileri yaş, obezite gibi kötü prognoz faktörleri dahil edilmediği için yanlılık içerebileceği bildirilmiştir. [82]

Endometriomasi olan olgularda ise oosit sayıları ve MII oosit oranı ve blast oluşma oranı GnRH antagonist protokol lehineydi. Goyri ve arkadaşları yaptıkları

incelemelerde endometrioma/endometriozis olan olgularda GnRH antagonist protokollerin tercih edilmesini önermiş, ancak taze ET planlanmıyorsa ve endometriozis semptomlarının kontrolü de hedefleniyorsa PPOS protokolünün de alternatif olarak düşünülebileceğini belirtmişlerdir. [20] Yang ve arkadaşlarının endometrioması olan 605 kadında PPOS, GnRH antagonist ve uzun GnRH agonist protokol ilk ET sonuçları ile karşılaştırıldığında gebelik sonuçları açısından GnRH antagonist protokol ve PPOS protokolü arasında anlamlı fark bulunmamış ancak uzun GnRH agonist protokol uygulanan olguların klinik gebelik ve canlı doğum sonuçları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. [83] Bu nedenle endometrioması olan olgularda öncelikli protokol tercihinin GnRH antagonist protokol olması önerilebilir.

Açıklanamayan infertilite grubunda FORT PPOS protokolü lehine olmasına rağmen oosit sayıları ve fertilizasyon oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunmaması ancak klivaj ve blast oranı PPOS lehine olması nedeniyle bu grupta da taze transfer planlanmayan olgularda PPOS protokolü önerilebilir. Literatüre bakıldığında Pay ve arkadaşları'nın 138 açıklanamayan infertilitesi olan olguda yaptığı çalışmada bizim bulgularımızla uyumlu olarak toplanan oosit ve MII oosit sayılarında iki protokol arasında anlamlı fark bulunmadı. [84] Ye ve arkadaşları'nın 348 normal over rezervine sahip olguda yaptığı çalışmada toplanan oosit sayısı, MII oosit sayısı, klivaj oranı ve canlı embriyo sayısı açısından iki protokol arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Taze ve donmuş ET sonrası gebelik ve canlı doğum oranları ve iki protokol arasında benzer bulunmuştur.[85]

Ayrıca literatürde Khurana ve arkadaşları'nın 130 donör olguda oosit donasyonu siklusları üzerinde yaptığı çalışmada da ovulasyon tetikleme günü dominant folikül sayısı, toplam oosit ve MII oosit sayıları açısından iki protokol arasında fark bulunmamıştır. [86] Yıldız ve arkadaşları'nın hem PPOS hem de GnRH antagonist protokolün uygulanmış olduğu 87 olguda oosit donasyonu sikluslarında yapılan çalışmada PPOS grubunda alınan kümülüs-oosit kompleksi ve MII oosit sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Donör oositlerden elde edilen embriyoların taze transfer edildiği siklusların gebelik sonuçları iki protokol arasında benzer olarak bulunmuştur. [58]

Bu bulgulara ek olarak tüm olguların dahil edildiğinde protokolün diğer değişkenlerle birlikte etkisi değerlendirildiğinde MII oosit elde edilmesinde agonist ovulasyon tetikleme uygulanmasının anlamlı olarak pozitif yönde etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda GnRH agonist ovulasyon tetikleme uygulanması taze embriyo transfer sikluslarında luteal faz yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur. [87, 88] Ancak PPOS protokolü uygulanan olgularda taze ET yapılmaması nedeniyle daha yüksek oranda MII oosit elde edilmesi amacıyla OHSS riski taşımayan olgularda GnRH agonist ovulasyon tetikleme kullanımı tercih edilebilir.

7. SONUÇ

Bu çalışmada son yıllarda IVF tedavisinde yaygın olarak kullanılan PPOS ve GnRH antagonist protokolü OS siklusu sonuçları, FORT, FOI, embriyolojik sonuçlar ve gebelik sonuçları açısından tüm olguların sikluslarında ve PKOS, endometriozis, düşük over rezervi, açıklanamayan infertilite etyolojisine sahip alt gruplarda karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmanın ikincil amacı bu protokoller kullanılarak yapılan OS'un gebelik, canlı doğum ve devam eden gebelik sonuçları üzerine etkisinin karşılaştırılmasıydı.

Bu amaçlar doğrultusunda yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

- 1) Tüm siklusların dahil edildiğinde FORT ve FOI parametrelerinde iki protokol arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ancak toplanan oosit sayısı, MII oosit oranı ve fertilizasyon, klivaj ve blast oranları PPOS protokolünde anlamlı olarak daha iyi bulundu. Gebelik sonuçları ve devam eden gebelik oranlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yalnızca protokolün sonuçlar üzerinde etkisi değerlendirildiğinde PPOS protokolünün FOI, MII oosit oranı ve fertilizasyon ve klivaj oranında daha olumlu etkiye sahip olduğu bulundu. Ancak çok değişkenli analizlerde protokol seçimi anlamlı bulunmadı.
- 2) PKOS infertilite etyolojisine sahip olgularda MII oosit oranı, klivaj ve blast oranının PPOS protokolünde daha iyi olduğu bulundu. Bu nedenle OS'de PPOS protokolü tercih edilebilir.

- 3) Endometrioması olan olgularda MII oosit oranı, blast oranı gebelik oranları GnRH antagonist protokol grubunda daha iyi bulundu.
- 4) Düşük over rezervi olan olgularda toplanan oosit sayıları ve blast oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha yüksektir.
- 5) Açıklanamayan infertilite ve normal ovaryen rezervi olan olgu grubunda toplanan oosit sayısı ve MII oosit oranlarında iki protokol arasında fark olmamasına rağmen klivaj ve/veya blast oranı PPOS protokolü lehinedir.
- 6) Taze ET planlanmayan olgularda MII oosit oranlarını arttırması nedeniyle PPOS protokolü ve GnRH agonist ovulasyon tetikleme birlikte uygulanması tercih edilebilir.

8. ÖZET

PROGESTİN İLE HAZIRLANMIŞ OVARYEN STİMULASYON UYGULANAN OLGULARDA VE GNRH ANTAGONİST PROTOKOL UYGULANAN OLGULARDA FARKLI OLGU GRUPLARINDA İN VİTRO FERTİLİZASYON TEDAVİSİNİN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

IVF başarısının artırılması amacıyla OS’da her siklusta mümkün olan en fazla sayıda oosit elde edilmesi, bununla birlikte erken LH artışı/prematür luteinizasyon, spontan ovulasyon gibi sonuçlardan ve OHSS gelişmesi gibi komplikasyonlardan kaçınılması hedeflenmektedir. Bu kapsamda geçmişten günümüze kadar farklı OS protokolleri uygulanmıştır. Bu çalışmada erken LH artışının önlenmesi amacıyla geliştirilen ve son 10 yıldır giderek artan oranda kullanılmayan başlanan PPOS protokolü ile GnRH antagonist protokolün OS siklus sonuçlarını ve taze ve donmuş ET sonrası gebelik sonuçlarına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Ocak 2021- Ocak 2025 arasında Gazi Üniversitesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi ve Novaart Tüp Bebek Merkezi’ne çocuk sahibi olma veya oosit dondurma isteğiyle başvuran ve PPOS veya GnRH antagonist protokol ile OS yapılan olguların OS siklus verileri ve gebelik sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm olguların dahil edildiği grupta ve PCOS, endometrioma, düşük over rezervi ve açıklanamayan infertilite alt gruplarında iki protokolün OS siklus verileri ve gebelik sonuçlarını karşılaştırdık.

Çalışmamızda iki protokol sonucunda elde edilen oosit sayıları, MII oosit oranı, fertilizasyon, klivaj ve blast oranları PPOS protokolü lehine olmasına rağmen bu durum gebelik sonuçlarını etkilememiştir. GEE analizi sonuçlarına göre olguların farklı sikluslarının etkisi de göz önüne alındığında diğer değişkenlerle birlikte protokol seçimi tek başına ve gebeliği etkileyebilecek diğer değişkenlerle birlikte devam eden gebelik elde edilmesi üzerinde anlamlı etkiye sahip bulunmadı. Ancak protokol seçimi tek başına değerlendirildiğinde tüm olguların dahil edildiğinde FOI, MII oosit oranı, fertilizasyon ve blast oranı üzerinde PPOS protokolü anlamlı olarak pozitif etkiye sahip bulundu. Analize embriyolojik sonuçları etkileyebilecek diğer değişkenler dahil edildiğinde PPOS protokolünün yalnızca blast oranını anlamlı olarak arttırdığı bulundu.

PKOS, düşük over rezervi, endometrioması olan ve açıklanamayan infertilite alt gruplarında elde edilen verilere bakıldığında hiçbir grupta elde edilen gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum sonuçlarında iki protokol arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak PKOS, düşük over rezervi, endometrioma olan ve açıklanamayan infertilite gruplarında protokol seçimi tek başına değerlendirildiğinde PPOS protokolünün MII oosit oranı, fertilizasyon, klivaj ve blast oluşum oranını anlamlı olarak olumlu etkilediği bulundu. Ancak diğer değişkenler analize eklendiğinde protokol seçimi anlamlı etkisini kaybetti. PKOS tanısı olan olgu grubunda MII oosit oranı, klivaj ve blast oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha iyiydi. Ek olarak, PPOS protokolünde OHSS riski nedenli siklus iptali de daha azdı. PKOS olan grupta PPOS protokolü tek başına olumlu etkili olarak bulunsada diğer değişkenlerle birlikte anlamlı etkisini kaybetti.

Endometrioması olan olgu grubunda PPOS protokolü tek başına olumlu etkiye sahip bulunsa da diğer değişkenlerle birlikte anlamlı etkisini kaybetti. Ayrıca, karşılaştırmalar GnRH antagonist grubunda daha elverişli embriyolojik sonuçlar ortaya koymuş olup, bu protokolün ilgili hasta grubu için tercih edilen yöntem olabileceğini göstermektedir. Düşük over rezervi olan grupta blast oranı PPOS protokolünde daha iyiydi ancak gebelik sonuçlarında iki grup arasında fark bulunmadı. PPOS protokolü tek başına değerlendirildiğinde olumlu etkiye sahip bulundu ancak diğer değişkenlerle birlikte anlamlı etkisini kaybetti. Açıklanamayan infertilite ve normal over rezervi olan grupta klivaj ve blast oranı PPOS protokolünde daha iyi ancak gebelik sonuçları iki grup arasında benzerdir.

Sonuç olarak tüm olguların olduğu grupta, PKOS, düşük over rezervi ve açıklanamayan infertilite grubunda PPOS protokolünün embriyolojik sonuçları daha iyi olmakla birlikte her olgu için ET planı ve olgunun ek özellikleri, PGT gerekliliği, embriyonun donma-çözme işlemine maruz kalacak olması gibi durumlar göz önüne alınarak yarar-zarar dengesine göre bireyselleştirilmiş protokol tercihi uygundur. Endometrioması olan olgularda gebelik sonuçlarında fark bulunmamasına rağmen embriyolojik sonuçlar GnRH antagonist protokolde daha iyi olması nedeniyle GnRH antagonist protokol ile OS öncelikli tercih olarak uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: PPOS, Progestin İle Uyarılmış Ovaryen Stimulasyon, GnRH Antagonist, FORT, FOI

9. ABSTRACT

COMPARISON OF IN VITRO FERTILIZATION OUTCOMES BETWEEN PATIENTS UNDERGOING PROGESTIN-PRIMED OVARIAN STIMULATION AND THOSE RECEIVING GnRH ANTAGONIST PROTOCOLS ACROSS DIFFERENT PATIENT GROUPS

To enhance the success of in vitro fertilization (IVF), ovarian stimulation (OS) aims to retrieve the maximum possible number of oocytes per cycle, while simultaneously minimizing risks such as premature luteinization, spontaneous ovulation, and the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). In this context, various OS protocols have been developed and implemented over time. In this study, we aimed to compare the outcomes of ovarian stimulation cycles and the effects on pregnancy outcomes following fresh and frozen embryo transfers between the GnRH antagonist protocol and the progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol, which has been increasingly utilized over the past decade to prevent premature LH surge, and the GnRH antagonist protocol.

"In our study, we retrospectively analyzed ovarian stimulation (OS) cycle data and pregnancy outcomes of patients who underwent OS with either the PPOS or GnRH antagonist protocol between January 2021 and January 2025 at the Gazi University Assisted Reproductive Technology Center and the Novaart IVF Center. The study included patients who presented with the desire for childbearing or oocyte cryopreservation. We compared OS cycle parameters and pregnancy outcomes between the two protocols in the overall cohort as well as in specific

subgroups, including patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), endometrioma, diminished ovarian reserve, and unexplained infertility.

In our study, although the number of retrieved oocytes, MII oocyte rate, fertilization, cleavage, and blastocyst formation rates were all more favorable in the PPOS protocol group, these advantages did not translate into improved pregnancy outcomes. According to the results of the generalized estimating equations (GEE) analysis, when accounting for the impact of multiple cycles per patient and other potential confounding variables, the choice of stimulation protocol alone was not found to have a statistically significant effect on achieving ongoing pregnancy. However, when protocol type was evaluated independently across all cases, the PPOS protocol demonstrated a significantly positive effect on FOI, MII oocyte rate, fertilization rate, and blastocyst formation rate. After adjusting for additional variables that could influence embryological outcomes, the PPOS protocol remained significantly associated only with an increased blastocyst formation rate.

In the analysis of subgroups including patients with PCOS, diminished ovarian reserve, endometrioma, and unexplained infertility, no significant differences were observed between the PPOS and GnRH antagonist protocols in terms of clinical pregnancy, ongoing pregnancy, or live birth outcomes. However, when protocol type was evaluated independently, the PPOS protocol was found to have a significantly positive impact on MII oocyte rate, cleavage, and blastocyst formation rates in the PCOS, diminished ovarian reserve, endometrioma, and

unexplained infertility subgroups. However this significance was lost when additional covariates were included in the analysis.

In the PCOS subgroup, total number of oocytes retrieved, MII oocyte rate, and fertilization, cleavage, and blastocyst formation rates were significantly better in the PPOS group. Additionally, the PPOS protocol was associated with a lower cycle cancellation rate due to OHSS risk in this subgroup. Although the PPOS protocol showed a positive impact in patients with PCOS when analyzed independently, this effect lost statistical significance when adjusted for other variables.

In the endometrioma subgroup, although the PPOS protocol showed a favorable effect when analyzed independently, this effect lost statistical significance when adjusted for other variables. Furthermore, direct comparisons demonstrated more favorable embryological outcomes in the GnRH antagonist group, implying that this protocol may be the preferred choice for this population.

In patients with diminished ovarian reserve blastocyst formation rates were higher in the PPOS group; however, no significant differences were found in clinical pregnancy outcomes between the two protocols. Although PPOS appeared beneficial when considered alone, its effect was not significant when adjusted for other variables. Among patients with unexplained infertility and normal ovarian reserve, cleavage and blastocyst formation rates were also better with the PPOS protocol, but clinical pregnancy outcomes remained comparable between the two groups.

In conclusion, while the PPOS protocol demonstrated superior embryological outcomes in the overall cohort as well as in patients with PCOS, diminished ovarian reserve, and unexplained infertility, the optimal stimulation protocol should be individualized based on each patient's embryo transfer (ET) plan, specific clinical characteristics, the potential need for preimplantation genetic testing (PGT), and whether the embryo will undergo cryopreservation and thawing. In patients with endometrioma, although no significant differences were found in pregnancy outcomes, embryological outcomes were more favorable with the GnRH antagonist protocol. Therefore, GnRH antagonist-based OS may be considered the preferred option in this subgroup.

Keywords : PPOS, Progestin Primed Ovarian Stimulation, GnRH Antagonist, FORT, FOI

10. KAYNAKÇA

1. Guan, S., et al., *Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 702558.
2. Chen, Y., et al., *Comparison of Cumulative Live Birth Rates between Flexible and Conventional Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol in Poor Ovarian Response Patients According to POSEIDON Criteria: A Cohort Study*. J Clin Med, 2023. **12**(18).
3. Kuang, Y., et al., *Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2015. **104**(1): p. 62-70.e3.
4. Xu, S., et al., *Comparison the effects of progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) protocol and GnRH-a long protocol in patients with normal ovarian reserve function*. Gynecol Endocrinol, 2023. **39**(1): p. 2217263.
5. Vander Borgh, M. and C. Wyns, *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. Clin Biochem, 2018. **62**: p. 2-10.
6. *Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781*. Obstet Gynecol, 2019. **133**(6): p. e377-e384.
7. Zegers-Hochschild, F., et al., *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. Fertil Steril, 2017. **108**(3): p. 393-406.
8. <Hugh S. Taylor, Lubna Pal, Emre Sell, Pinar Kodaman - Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility-LWW (2019).pdf>.
9. Fainberg, J. and J.A. Kashanian, *Recent advances in understanding and managing male infertility*. F1000Res, 2019. **8**.
10. Mihm, M., S. Gangooly, and S. Muttukrishna, *The normal menstrual cycle in women*. Animal Reproduction Science, 2011. **124**(3): p. 229-236.
11. Itriyeva, K., *The normal menstrual cycle*. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 2022. **52**(5): p. 101183.

12. Jaffe, S.B. and R. Jewelewicz, *The basic infertility investigation*. Fertil Steril, 1991. **56**(4): p. 599-613.
13. Luciano, A.A., et al., *Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women*. Obstet Gynecol, 1990. **75**(3 Pt 1): p. 412-6.
14. Eichner, S.F. and E.M. Timpe, *Urinary-Based Ovulation and Pregnancy: Point-of-Care Testing*. Annals of Pharmacotherapy, 2004. **38**(2): p. 325-331.
15. Grinsted, J., et al., *Prediction of ovulation*. Fertility and Sterility, 1989. **52**(3): p. 388-393.
16. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1999. **181**(4): p. 952-957.
17. Dun, E.C. and C.H. Nezhat, *Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012. **39**(4): p. 551-66.
18. Weström, L., *Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1975. **121**(5): p. 707-713.
19. Sanders, B., *Uterine factors and infertility*. J Reprod Med, 2006. **51**(3): p. 169-76.
20. Goyri, E., G. Kohls, and J. Garcia-Velasco, *IVF stimulation protocols and outcomes in women with endometriosis*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2024. **92**: p. 102429.
21. Bonavina, G. and H.S. Taylor, *Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1020827.
22. Muzii, L., et al., *Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2018. **110**(5): p. 932-940.e1.
23. Tian, Z., et al., *Antral follicle count is reduced in the presence of endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. Reproductive BioMedicine Online, 2021. **42**(1): p. 237-247.

24. Giacomini, E., et al., *Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2017. **209**: p. 34-38.
25. Kliesch, S., *Diagnosis of Male Infertility: Diagnostic Work-up of the Infertile Man*. European Urology Supplements, 2014. **13**(4): p. 73-82.
26. Wang, C., et al., *Evolution of the WHO "Semen" processing manual from the first (1980) to the sixth edition (2021)*. Fertil Steril, 2022. **117**(2): p. 237-245.
27. Carson, S.A. and A.N. Kallen, *Diagnosis and Management of Infertility: A Review*. Jama, 2021. **326**(1): p. 65-76.
28. Mol, B.W., et al., *Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated?* Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2018. **53**: p. 20-29.
29. *Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2021. **116**(5): p. 1255-1265.
30. Thable, A., E. Duff, and C. Dika, *Infertility management in primary care*. Nurse Pract, 2020. **45**(5): p. 48-54.
31. Agarwal, S.K., et al., *Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action*. Am J Obstet Gynecol, 2019. **220**(4): p. 354.e1-354.e12.
32. Shibli-Rahhal, A. and J. Schlechte, *Hyperprolactinemia and infertility*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(4): p. 837-46.
33. Bukar, M., et al., *Hysterosalpingographic findings in infertile women: a seven year review*. Niger J Clin Pract, 2011. **14**(2): p. 168-70.
34. Case, A.M. and R.A. Pierson, *Clinical use of sonohysterography in the evaluation of infertility*. J Obstet Gynaecol Can, 2003. **25**(8): p. 641-8.
35. Tan, J., et al., *Comparison of Hysterosalpingography With Laparoscopy in the Diagnosis of Tubal Factor of Female Infertility*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 720401.
36. Cedars, M.I., *Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing*. J Clin Endocrinol Metab, 2022. **107**(6): p. 1510-1519.
37. *Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion*. Fertil Steril, 2020. **114**(6): p. 1151-1157.

38. Shrikhande, L., B. Shrikhande, and A. Shrikhande, *AMH and Its Clinical Implications*. J Obstet Gynaecol India, 2020. **70**(5): p. 337-341.
39. Atasever, M., et al., *Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study*. Fertil Steril, 2016. **105**(5): p. 1236-1240.
40. Evers, J.L.H., et al., *Elevated Levels of Basal Estradiol-17 β Predict Poor Response in Patients with Normal Basal Levels of Follicle-Stimulating Hormone Undergoing In Vitro Fertilization*. Fertility and Sterility, 1998. **69**(6): p. 1010-1014.
41. Hofmann, G.E.M.D., et al., *Inhibin-B: The Physiologic Basis of the Clomiphene Citrate Challenge Test for Ovarian Reserve Screening* ¹. Fertility and Sterility, 1998. **69**(3): p. 474-477.
42. Seifer, D.B., et al., *Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome*. Fertil Steril, 1997. **67**(1): p. 110-4.
43. Ferraretti, A.P., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1616-24.
44. Amanvermez, R. and M. Tosun, *An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests*. Int J Fertil Steril, 2016. **9**(4): p. 411-5.
45. von Wolff, M., *The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019. **33**(1): p. 35-45.
46. Di Guardo, F., et al., *Poor ovarian response and the possible role of natural and modified natural cycles*. Ther Adv Reprod Health, 2022. **16**: p. 26334941211062026.
47. *Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **100**(2): p. 341-8.
48. Ortmann, O., J.M. Weiss, and K. Diedrich, *Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action*. Reprod Biomed Online, 2002. **5 Suppl 1**: p. 1-7.
49. Ata, B. and E. Kalafat, *Progestin-primed ovarian stimulation: for whom, when and how?* Reproductive BioMedicine Online, 2024. **48**(2): p. 103639.

50. Lambalk, C.B., et al., *GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type*. Human Reproduction Update, 2017. **23**(5): p. 560-579.
51. Al-Inany, H.G., et al., *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(4).
52. Venetis, C.A., et al., *What is the optimal GnRH antagonist protocol for ovarian stimulation during ART treatment? A systematic review and network meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2023. **29**(3): p. 307-326.
53. Kao, T.-C., et al., *Progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval*. Journal of the Formosan Medical Association, 2023. **122**(1): p. 29-35.
54. Xiao, Z.-n., et al., *Flexible GnRH Antagonist Protocol versus Progestin-primed Ovarian Stimulation (PPOS) Protocol in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Clinical Outcomes and Ovarian Response*. Current Medical Science, 2019. **39**(3): p. 431-436.
55. Huang, T.-C., et al., *A novel GnRH-antagonist protocol by switching to medroxyprogesterone when patients being at risk of ovarian hyperstimulation syndrome during ovarian stimulation*. Journal of the Formosan Medical Association, 2020. **119**(11): p. 1642-1649.
56. Huang, T.-C., et al., *Progestin primed ovarian stimulation using corifollitropin alfa in PCOS women effectively prevents LH surge and reduces injection burden compared to GnRH antagonist protocol*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 22732.
57. Yang, I.-J., et al., *Usage and cost-effectiveness of elective oocyte freezing: a retrospective observational study*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2022. **20**(1): p. 123.
58. Yildiz, S., et al., *Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology*. Fertility and Sterility, 2019. **112**(4): p. 677-683.
59. Doğan Durdağ, G., et al., *Comparison of fixed and flexible progestin-primed ovarian stimulation protocols to prevent premature luteinization in patients with diminished ovarian reserve*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2023. **308**(2): p. 579-586.

60. Huang, J., et al., *Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study*. Drug Des Devel Ther, 2019. **13**: p. 4461-4470.
61. Yu, S., et al., *New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles*. Human Reproduction, 2018. **33**(2): p. 229-237.
62. Vermey, B.G., et al., *Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis*. Reproductive BioMedicine Online, 2019. **39**(5): p. 751-763.
63. Polyzos, N.P., et al., *Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including 15,000 women*. Fertility and Sterility, 2018. **110**(4): p. 661-670.e1.
64. Rittenberg, V., et al., *Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis*. Reproductive BioMedicine Online, 2011. **23**(4): p. 421-439.
65. Freour, T., et al., *Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve*. Reproductive BioMedicine Online, 2008. **16**(1): p. 96-102.
66. Vaegter, K.K., et al., *Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers*. Fertility and Sterility, 2017. **107**(3): p. 641-648.e2.
67. Ovarian Stimulation, T., et al., *ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(†)*. Hum Reprod Open, 2020. **2020**(2): p. hoaa009.
68. Alviggi, C., et al., *A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept*. Fertility and Sterility, 2016. **105**(6): p. 1452-1453.
69. Conforti, A., et al., *Effect of Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 797365.

70. Lunenfeld, B., et al., *Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility*. Gynecological Endocrinology, 2019. **35**(12): p. 1027-1036.
71. Wiser, A., et al., *Controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovarian syndrome with or without intrauterine insemination*. Gynecological Endocrinology, 2012. **28**(7): p. 502-504.
72. Homburg, R. and V. Insler, *Ovulation induction in perspective*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(5): p. 449-62.
73. van Tilborg, T.C., et al., *The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial*. BMC Womens Health, 2012. **12**: p. 29.
74. Genro, V.K., et al., *Serum anti-Müllerian hormone levels are negatively related to Follicular Output RaTe (FORT) in normo-cycling women undergoing controlled ovarian hyperstimulation*. Human Reproduction, 2011. **26**(3): p. 671-677.
75. Alviggi, C., et al., *Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. **9**: p. 589.
76. The Rotterdam, E.A.s.P.c.w.g., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Human Reproduction, 2004. **19**(1): p. 41-47.
77. Alpha Scientists in Reproductive, M. and E.S.I.G.o. Embryology, *The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting†*. Human Reproduction, 2011. **26**(6): p. 1270-1283.
78. *The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators*. Reprod Biomed Online, 2017. **35**(5): p. 494-510.
79. Deng, R., et al., *GnRH antagonist protocol versus progestin-primed ovarian stimulation in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2024. **309**(4): p. 1151-1163.
80. Zhou, R., et al., *Comparison of cumulative live birth rates between progestin-primed ovarian stimulation protocol and gonadotropin-releasing hormone*

antagonist protocol in different populations. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1117513.

81. Wang, M., et al., *Comparison of progestin-primed ovarian stimulation regimen and antagonist regimen in women aged 35 years or older with diminished ovarian reserve: A propensity score-matched study.* Int J Gynaecol Obstet, 2024. **167**(1): p. 162-168.
82. Zhang, S., et al., *Comparison of Cumulative Live Birth Rates Between GnRH-A and PPOS in Low-Prognosis Patients According to POSEIDON Criteria: A Cohort Study.* Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 644456.
83. Yang, A.M., et al., *Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients With Endometrioma.* Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 798434.
84. Pay, R., et al., *COMPARISON OF CYCLE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH UNEXPLAINED INFERTILITY TREATED WITH PROGESTIN PRIMED OVARIAN STIMULATION AND ANTAGONIST PROTOCOL.* Reproductive BioMedicine Online, 2024. **49**: p. 104566.
85. Ye, H., et al., *Cumulative live birth rate of in vitro fertilization cycle via progestin-primed ovarian stimulation versus gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in infertile women with normal ovarian reserve: an open-label, randomized controlled trial.* Hum Fertil (Camb), 2024. **27**(1): p. 2316005.
86. Khurana, R.K., et al., *Comparing Progesterone Primed Ovarian Stimulation (PPOS) to GnRH Antagonist Protocol in Oocyte Donation Cycles.* J Hum Reprod Sci, 2022. **15**(3): p. 278-283.
87. Humaidan, P., et al., *GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study.* Human Reproduction, 2005. **20**(5): p. 1213-1220.
88. Tannus, S., et al., *GnRH-agonist triggering for final oocyte maturation in GnRH-antagonist IVF cycles induces decreased LH pulse rate and amplitude in early luteal phase: a possible luteolysis mechanism.* Gynecological Endocrinology, 2017. **33**(9): p. 741-745.

11. ÖZGEÇMİŞ

	T.C: GAZİ ÜNİVERSİTESİ ETİK KOMİSYONU ÖZGEÇMİŞ FORMU	25.01.2022
A.KİŞİSEL BİLGİLER		
A.1	Adı ve Soyadı: Merve ÖNDER	
A.2	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı	
A.3	İletişim bilgileri:	
B.EĞİTİM BİLGİLERİ		
B.1	Mezun olduğu Üniversite/Fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	
B.2	Akademik unvan (varsa): Araştırma Gör Dr.	
C.YAYINLAR: Çalışma konusu ya da alanındaki başlıca eserleri (En fazla 5 esere yer verilmelidir):		
D.ÖZGEÇMİŞ SAHİBİ		
D.1	Adı ve Soyadı (el yazısıyla): Merve ÖNDER	
D.2	Tarih (gün/ay/yıl olarak): 20.05.2025	
D.3	İmza:	

12. EKLER

12.1. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.03.2024-E.895030



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-895030
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

01.03.2024

Sayın Prof. Dr. İsmail GÜLER
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu İsmail GÜLER, Merve ÖNDER, Ahmet ERDEM, Mehmet ERDEM, Erhan DEMİRDAĞ ve Münire Funda CEVHER AKDULUM'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş.Gör. Merve ÖNDER'in, uzmanlık tez çalışması olan *"Progestin ile Hazırlanmış Ovaryan Stimülasyon Uygulanan Hastalarda ve GnRH Antagonist Protokol Uygulanan Hastalarda Farklı Hasta Gruplarında İn-Vitro Fertilizasyon Tedavisinin Sonuçlarının Karşılaştırılması"* başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 26.12.2023 tarih ve 22 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2024 - 276

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Belge Doğrulama Kodu :BSDRKK9N2Z

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :5/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.03.2024-E.895030	GAZİ ÜNİVERSİTESİ ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ
--	---

TOPLANTI TARİHİ : 26.12.2023		TOPLANTI SAYISI : 22	
ADI – SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN			
Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA BAŞKAN YRD.			
Prof. Dr. C. Haluk BODUR			
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN			
Prof. Dr. Cevriye TEMEL GENCER			
Prof. Dr. İlkey ULUTAŞ			
Prof. Dr. Kemalettin DENİZ			
Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ			
Prof. Dr. İlyas OKUR			
Prof. Dr. Nihan KAFA			
Doç. Dr. Melek Gülşah ŞAHİN			
Doç. Dr. Gökhan DELİCEOĞLU			
Doç. Dr. Elvan İNCE AKA			

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.02.2025-E.1177398



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-302.08.01-1177398
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

24.02.2025

Sayın Prof. Dr. İsmail GÜLER
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, daha önce 01.03.2024 tarihli ve E.895030 sayılı yazımız ile onay alan 2024 - 276 kod numaralı, araştırmacı grubu araştırmacı grubu İsmail GÜLER, Merve ÖNDER, Ahmet ERDEM, Mehmet ERDEM, Erhan DEMİRDAĞ ve Münire Funda CEVHER AKDULUM'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş.Gör. Merve ÖNDER'in, uzmanlık tez çalışması olan "*Progestin ile Hazırlanmış Ovaryan Stimülasyon Uygulanan Hastalarda ve GnRH Antagonist Protokol Uygulanan Hastalarda Farklı Hasta Gruplarında İn-Vitro Fertilizasyon Tedavisinin Sonuçlarının Karşılaştırılması*" başlıklı tez çalışması hakkında ilgililerden alınan 17.02.2025 tarihli dilekçe Komisyonumuzun 18.02.2025 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülmüştür.

Dilekçede; çalışmanız için retrospektif olarak veriler tarandığında araştırma grubu olarak daha öncesinde planlanan 2021 yılı Ocak ayı ve 2024 yılı Ocak ayı arasında kliniğinizde ve Nova Art Tüp Bebek Merkezi'nde PPOS protokolü ve GnRH antagonist protokol uygulanmış olan ve erkek faktörü olmayan 18-46 yaş aralığındaki hastalar incelendiğinde kısıtlı hasta sayısına ulaşıldığından, çalışmaya infertilite etyolojisinde erkek faktörü etkeni bulunan hastaların da dahil edilmesi, düşük over rezervi olan hastaların ileri yaşlarda çoğunlukta olması nedeniyle, yaş grubunun 18-50 yaş aralığı olarak genişletilmesi ve daha geniş bir hasta grubu sonuçlarına ulaşmak amaçlı çalışma tarihinin 2021 yılı Ocak ayı - 2025 yılı Ocak ayı olarak genişletilmesi ile ilgili talebinizin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BIS4MB00SH2.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

İrmiyet Mahallesi İhsanîye Caddesi No :5/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi : <http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi : gaziuniversitesi@b01.kep.tr

Bilgi için :Nurel Öliner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.