

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

**IN VITRO FERTİLİZASYONDA KÖTÜ PROGNOZLU**  
**OLGULARDA DUAL STİMÜLASYON PROTOKOLÜ İLE**  
**KONVANSİYONEL ANTAGONİST PROTOKOL**  
**SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Abdullah Cevrioğlu**

**HAZİRAN - 2020**

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

**IN VITRO FERTİLİZASYONDA KÖTÜ PROGNOZLU**  
**OLGULARDA DUAL STİMÜLASYON PROTOKOLÜ İLE**  
**KONVANSİYONEL ANTAGONİST PROTOKOL**  
**SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Abdullah Cevrioğlu**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu**

**HAZİRAN – 2020**



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/ 102  
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Asis. Dr. Abdullah CEVRİOĞLU  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 25.02.2020 tarihli 102 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Düşük Overyan Rezerv Olgularında Double Stimulasyon Protokolü İle Konvansiyonel Antagonist Protokol Sonuçlarının Karşılaştırması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın isminin "**In Vitro Fertilizasyonda Kötü Prognozlu Olgularda Dual Stimulasyon Protokolü İle Konvaksiyonel Antagonist Protokol Sonuçlarının Karşılaştırılması**" olarak değiştirilmesi ve **Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**' nin değiştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

**Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER**  
Etik Kurulu Başkanı

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BELSBEETM>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 04/04/2020 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

15.06.2020

Abdullah CEVİRİOĞLU

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım; tez danışmanım Prof.Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Selçuk ÖZDEN'e, Prof. Dr. Orhan ÜNAL'a, Prof.Dr.Nermin AKDEMİR'e, Doç.Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI'ya, Dr.Öğretim Görevlisi Hilal Uslu Yuvacı'ya, IVF Laboratuvarındaki yoğun çalışmalarını ile bu çalışmanın yapılabilmesinde katkıları olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nureddin Cengiz'e, Dr. Öğretim Görevlisi Özcan Budak'a Tüp Bebek Merkezinin hemşirelerine ve sekreterlerine ve eğitime katkıda bulunan kliniğimizin tüm uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

**Dr. Abdullah CEVRİOĞLU**

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	İ
BEYAN .....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
ÖZET .....	VI
SUMMARY .....	VII
KISALTMA VE SİMGELER .....	VIII
ŞEKİLLER.....	XI
TABLolar.....	XII

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 FOLLİKÜLOGENEZ .....	2
2.1.1 ANTRAL FOLLİKÜLLERİN ÇAĞIRILMASI.....	3
2.1.1.1 Devamlı Çağırılma Teorisi (Teori 1) .....	3
2.1.1.2 Tekil Çağırılma Epizodu (Teori 2) .....	3
2.1.1.3 Folliküler Dalga Teorisi (Teori 3) .....	6
2.2 İNFERTİLİTE .....	8
2.2.1 İNFERTİLİTE NEDENLERİ.....	8
2.2.1.1 Azalmış Over Rezervi (DOR).....	9
2.2.1.2 Ovulatuvar Disfonksiyon .....	10
2.2.1.3 Tubal Faktör.....	11
2.2.1.4 Erkek Faktörü .....	11
2.2.1.5 Açıklanamayan İnfertilite .....	12
2.2.2 İNFERTİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	12
2.2.2.1 Hikaye .....	13
2.2.2.2. Fizik Muayene .....	13
2.2.2.3 Diagnostik Testler.....	14
2.2.3 İNFERTİLİTE TEDAVİ.....	16
2.2.3.1 Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyonda (KOH) Kullanılan İlaçlar .....	16

1.1.1.1. KOH Protokolleri.....	20
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....</b>	<b>50</b>
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>52</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>78</b>



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu çalışmada DuoStim protokolünün kendi içinde FP ve LP stimülasyonlarının kıyaslaması yapılarak LPS etkinliğinin araştırılması ve DOR hastalarında DuoStim protokolünün ConStim protokolüne göre etkinliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında SÜEAH ÜYTEM’de Ocak 2019- Şubat 2020 arasında tedavi almış olan ve POSEİDON sınıflamasına göre kötü prognoz beklenen hastaların yapılmış olan tedavileri incelendi. ConStim protokolü ile DuoStim protokolü uygulanan hastaların FPS ve LPS’den alınan toplam sonuçları, ayrıca DuoStim protokolü kendi içinde FP ve LP siklusları arasında aynı veriler açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** DuoStim grubunda toplam 49, ConStim grubunda 151 olgu çalışmaya dahil edildi. DuoStim grubunda ConStim grubuna göre trigger günündeki dominant follikül sayıları, toplanan MII oosit sayıları, fertilize oosit sayısı, hasta başına kullanılan D3 embriyo sayısı ve bunların iyi kalite oranları ve kullanılan ilaç miktarları daha yüksek olarak bulundu( $p<0.05$ ). Ancak Blastokist sayısında sayısal olarak yükseklik saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşılamadı. LPS grubunda siklus başına elde edilen MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, blastokist sayısı, elde edilen 2PN oositlerin kullanılabilme oranı FPS’ye göre daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ). POSEİDON gruplarına göre yapılan kıyaslamada tüm gruplarda MII oosit sayısı LPS’ da FPS’ na göre ve DuoStim’ de ConStim’e göre daha fazla bulundu ( $p<0.05$ ). Kullanılabilir embriyo sayısında DuoStim protokolü ConStim protokolüne göre POSEİDON grup 1 ve 2 de daha başarılı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**SONUÇ:** DOR hastalarında daha kısa zamanda daha fazla MII oosit ve kullanılabilir embriyo elde edilebilmesi amacıyla, aile danışmanlığı verilerek DuoStim protokolü kullanılabilir. Ancak DuoStim siklusu ile farklı zamanlarda gerçekleştirilecek iki ConStim’ nun maliyet etkinliği yönünden karşılaştırılabilmesi için, özellikle maliyet etkinliğini göz önüne alan, daha fazla sayıda çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Dual Stimülasyon, Düşük ovaryan rezerv, İnfertilite, İn-vitro fertilizasyon, Luteal faz stimülasyonu, Poseidon sınıflaması.



## SUMMARY

**INTRODUCTION AND OBJECTIVE:** In this study, we were aimed to investigate the effectiveness of the LPS by comparing the FP and LP stimulations within the DuoStim protocol itself and with the DuoStim vs. ConStim comparison, demonstrate the effectiveness of the DuoStim protocol according to the ConStim protocol in the DOR patients.

**MATERIAL AND METHODS:** In this retrospective case-control study, the patients who received treatment at SÜEAH ÜYTEM between January 2019 and February 2020 and that were expected as poor responder according to POSEIDON classification, were included. The total DuoStim results obtained from the FPS and LPS of the patients compared with ConStim protocols results and also compared in terms of the same data between the FP and LP cycles within the DuoStim protocol.

**RESULTS:** A total of 49 cases in the DuoStim group and 151 cases in the ConStim group were included in the study. In the DuoStim group, the number of dominant follicles on the trigger day, the number of MII oocytes, fertilized oocytes and D3 embryos per patient and their good quality rates, and the amount of drugs used were higher than the ConStim group ( $p<0.05$ ). However, even the Blastocyst was found to be high in number, no statistical significance was found. In the LPS group, the number of MII oocytes, fertilized oocytes and blastocysts, and the utilization rate of the 2PN oocytes were higher than FPS. In the comparison made by POSEIDON groups, the number of MII oocytes was higher in all groups than FPS and in DuoStim compared to ConStim ( $p<0.05$ ). In terms of the number of embryos available, POSEIDON groups 1 and 2 were found to be more successful than the ConStim protocol ( $p<0.05$ ).

**CONCLUSION:** In order to obtain more MII oocytes and usable embryos in a shorter time in DOR patients, the DuoStim protocol can be used by informing the couples about cost-effectiveness. However, there is a need for more cost-effectivity analysis with the studies to be performed by comparing one DuoStim cycle with two ConStim cycles performed on the same patient at different times.

**Keywords:** Diminished ovarian reserve, Dual Stimulation, Infertility, In-Vitro Fertilization, Luteal phase stimulation, POSEIDON Classification.

## KISALTMA VE SİMGELER

<b>2D/3D USG:</b>	2 Boyutlu / 3 Boyutlu Ultrasonografi
<b>ACOG:</b>	The American Collage of Obstetricians and Gynecologist
<b>AFC:</b>	Antral Follikül Sayımı – Antral Follicle Count
<b>AMH:</b>	Anti-Mülleriyen Hormon
<b>ASRM:</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>CC:</b>	Clomiphene Citrate – Klomifen Sitrat
<b>CCCT:</b>	Clomiphene Citrate Challenge Test
<b>CDC :</b>	Hastalıkları Önleme Merkezi - Centre of Disease Control
<b>ConStim :</b>	Konvansiyonel Tek Antagonist Stimulasyon
<b>CSCM:</b>	Devamlı Tekil Kültür Ortamı – Continuous Single Culture Medium
<b>DOR :</b>	Azalmış Over Rezervi – Diminished Ovarian Reserve
<b>DSÖ:</b>	(WHO) : Dünya Sağlık Örgütü
<b>DuoStim:</b>	Dual Stimulasyon (Double Stimulasyon)
<b>ER :</b>	Estrogen (Östrojen) Reseptör
<b>FDA:</b>	Food And Drug Administration
<b>FPS:</b>	Folliküler Faz Stimulasyonu
<b>FSH:</b>	Follikül Stimulan Hormon
<b>GnRH:</b>	Gonadotropin Relasing Hormon
<b>hCG :</b>	Human Koryonik Gonadotropin
<b>hMG:</b>	Human Menapozal Gonadotropin

<b>HP-FSH:</b>	highly pürifiye follikül stimulan hormon
<b>HP-hMG:</b>	Highly Pürifiye human menapozal gonadotropin
<b>HSG:</b>	HisteroSalphingoGrafı
<b>HyCoSy:</b>	Histerosalphingo-Kontrast-Sonografi
<b>ICSI:</b>	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
<b>IM:</b>	İntramüsküler
<b>IV:</b>	İntravenöz
<b>IVF :</b>	In Vitro Fertilizasyon
<b>KL:</b>	Korpus Luteum
<b>KOH :</b>	Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon
<b>LH :</b>	Luteinizan Hormon
<b>LPS:</b>	Luteal Faz Stimulasyonu
<b>OHSS:</b>	Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu
<b>OI:</b>	Ovulasyon İndüksiyonu
<b>OPU:</b>	Oosit Toplama - Oosit Pick Up
<b>PCOS:</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>POSEIDON:</b>	Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number
<b>RCT:</b>	Randomize Kontrollü Çalışma (Randomized Controlled Trial)
<b>r-FSH :</b>	rekombinant Follikül Stimulan Hormon
<b>r-hCG:</b>	rekombinant human koryonik gonadotropin
<b>r-LH:</b>	rekombinant luteinizan hormon
<b>SERM:</b>	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

<b>SIS:</b>	Salin İnfüzyon Sonografi
<b>TSH :</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>u-hMG :</b>	Üriner Human Menapozal Gonadotropin
<b>VKI - BMI :</b>	Vücut Kitle İndeksi – Body Mass Index
<b>YÜT (ART) :</b>	Yardımlı Üreme Teknikleri



## ŞEKİLLER

Şekil 2.1 .....	4
Şekil 2.2 .....	6
Şekil 2.3 .....	10
Şekil 2.4 .....	24
Şekil 4.1 .....	32
Şekil 4.2 .....	33
Şekil 4.3 .....	40
Şekil 4.4 .....	40
Şekil 4.5 .....	41
Şekil 4.6 .....	42
Şekil 4.7 .....	43
Şekil 4.8 .....	44
Şekil 4.9 .....	44
Şekil 4.10 .....	45
Şekil 4.11 .....	46

## TABLÖLAR

<b>Tablo 2.1</b> .....	12
<b>Tablo 2.2</b> .....	20
<b>Tablo 4.1</b> .....	30
<b>Tablo 4.2</b> .....	30
<b>Tablo 4.3</b> .....	33
<b>Tablo 4.4</b> .....	38
<b>Tablo 4.5</b> .....	38
<b>Tablo 4.6</b> .....	47

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite toplumda yüksek prevalansta görülen bir durumdur. 35 yaş altındaki kadınlarda 1 yıl boyunca, 35 yaş üzerindeki kadınlarda 6 ay boyunca korunma olmaksızın haftada 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması infertilite olarak tanımlanır (1). Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyadaki ortalama infertilite prevalansı %10-15 tir (2). Bu durum çiftleri psikolojik olarak da etkilemekte, aile içi şiddet, boşanmalar, depresif bozukluklara yol açmaktadır. Hem çiftlere hem de ülkeye maddi olarak yükü her geçen yıl daha da artmaktadır.

İnfertilite tedavisi için hastalığın etiopatogenezinin iyi belirlenmesi gerekir. Etiyoloji araştırması için yapılan histerosalfingografi, pelvik ultrasonografi, overyan rezervin belirlenmesi için hormon profili ve antral follikül sayısının bakılması ve erkek faktörü açısından spermiyogram yapılır. Yapılan tetkiklerin sonuçlarına göre tedavi belirlenir. Tedavi seçeneklerinden biri olan in vitro fertilizasyonda (IVF) hastaların % 9-24 ü zayıf yanıtlı hasta grubuna girer. Bu hasta grubunda konvansiyonel antagonist protokolde bir menses siklusunda bir kez yumurta toplama işlemi yapılmaktadır ve embriyo transferi yapıldıktan sonra tedavi başarısızlığı olması durumunda hastalarda ikinci bir denemeye gidene kadar ortalama 9 aylık vakit, zaman ve moral kaybı ve yumurtalık rezervinde azalma olmaktadır.

Dual stimülasyonda ise bir menses dönemi içinde iki kez yumurta toplama işlemi yapıldığından tek siklustan daha fazla embriyo elde ediliyor, daha fazla embriyo transferi imkanı, daha yüksek öploid embriyo elde etme şansı oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda iki yöntem arasında maliyet etkinlik analizi yapılmamış olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle kliniğimizde yapılmış her iki yöntemle tedavi uygulanmış olan hastaların verileri karşılaştırılacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Bu bölümde infertilite tedavisinde yeni tedavi seçeneklerinin oluşmasına öncülük eden yeni follükülogenez teorileri, infertilitenin tanımı, tanı yöntemleri, infertilite sebepleri ve bu nedenlere yönelik tedavi seçenekleri anlatılacaktır.

### 2.1 FOLLİKÜLOGENEZ

Menstruel siklustaki overin fonksiyonlarını anlamaya yönelik karamsal modeller, anatomik ve endokrin tekniklerin kombinasyonu ile elde edilmiştir.

Follükülogenezde yıllar boyunca yapılan her çalışmada farklı terminolojiler kullanılmasının verdiği ve kafa karışıklığına yol açan birçok terminoloji kullanılmaktadır. Örneğin, insan çalışmalarında kullanılan ‘recruitment’ terimi türkçede tam bir karşılık bulamamakla beraber literatürde de üç farklı fizyolojik durumu tanımlamakta kullanılmıştır; 1) pre-antral follükül havuzundan primordiyal follüküllerin seçilmeye başlaması, 2) puberteyle beraber başlayan, her menstruel siklusta antral follükül (2-5mm) kohortunun siklik olarak çağırılması, 3) dominant ovulatuvar follükülün final gelişimi.

Benzer bir şekilde kullanılan ‘seçilim’ terimi iki farklı durumu tanımlamak için kullanılmıştır: 1) 2-5 mm’lik antral follükül kohortunun çağırılması, 2) çağırılan kohorttan kaç tane ve hangi follükülün antral follükül olarak seçileceği. Çağırılan kohorttan seçilen follüküle dominant follükül veya öncelikli follükül denilir(3,4). Kohorttaki atreziye giden diğer follüküllere ise subdominant, subordinant veya sıradan follükül denilmektedir(4-6).

Burada recruitment terimi çağırılma olarak türkçeye çevrilmiş olup 2-5 mm’lik antral follükül kohortunun çağırılması, ‘seçilim’ terimi çağırılan kohorttaki ovule olmak üzere gelişen dominant follükülün seçilimi olarak kullanıldı. Kohorttaki dominant follükül haricindeki diğer tüm follüküllere ‘subordinat follükül’ terimi kullanıldı. Bazı başlıklarda ‘kohort’ terimi yerine ‘dalga’ terimi kullanıldı. Başarılı ovulasyon ile sonuçlanan dönemlerin arasındaki geçen süre zarfına ise ‘interovulatuvar interval’ terimi kullanıldı (7-10).



### **2.1.1 Antral Folliküllerin Çağırılması**

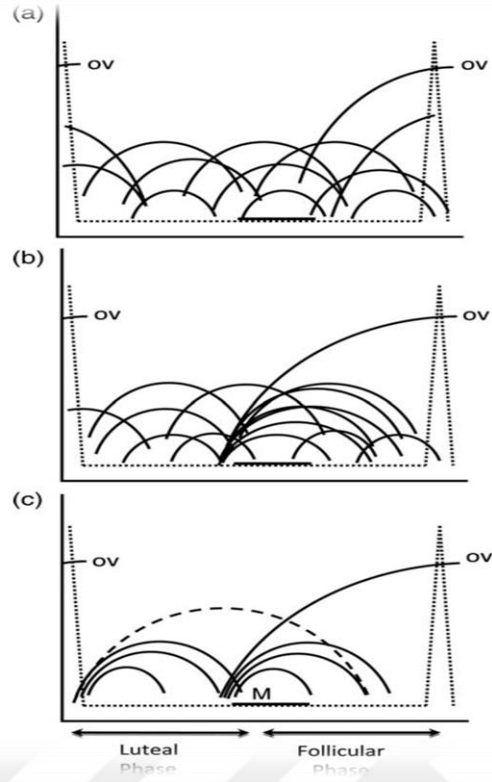
Antral folliküller ultrasonografik ve histolojik olarak 2-5 mm çaplarındaki folliküllerdir(7,11–13). Antral follikül kohortlarının çağırılma paternleri ise henüz farklı teorilere dayanan bir tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar antral folliküllerin devamlı olarak geliştiğini ifade ederken bazıları ise bunların kohortlar veya dalgalar şeklinde siklik olarak geliştiğini iddia etmektedir. Sonuç olarak günümüzde üzerine kabul gören ve araştırılmalıya devam eden üç teori mevcuttur.

#### **2.1.1.1 Devamlı Çağırılma Teorisi (Teori 1)**

Ratlar, insan dışı primatlar ve koyunlar üzerine yapılan histolojik çalışmalardan elde edilen verilerle erken antral folliküler gelişimin östrus/menstrüel siklus dönemi boyunca devamlı olarak gerçekleştiği teorisi oluştu (14,15). Bu çalışmalardan yola çıkılarak insanlarda menstrüel siklus boyunca devamlı çağırılma teorisi araştırılmaya başlandı. Bu teoriye göre  $\leq 4-6$  mm olan küçük antral folliküller reproduktif dönem boyunca gonadotropinlerden bağımsız olarak büyümek üzere devamlı olarak çağırılırlar (16–18). Ovule olacak olan dominant follikül ise artan FSH ( ve ardından gelen LH artışı) ile diğer subordinant folliküllerden farklı olarak menstrüel siklusun o döneminde uygun maturasyon dönemine denk gelmesi sebebiyle rastgele seçilir ve subordinant folliküller luteal regresyona gider (18–20)(Şekil 2.1a).

#### **2.1.1.2 Tekil Çağırılma Epizodu (Teori 2)**

Histolojik, endokrinolojik ve ultrasonografik araştırmalara göre 2-5mm boyutlarındaki folliküller her menstrüel siklusta devamlı olarak gelen bir antral follikül havuzundan çağırılır (11,12,21,22) (Şekil 2.1b, Şekil 2.2a ve 2.2b). 2-5 mm'lik folliküllerin içinden belli bir sayıda follikülün tekil çağırılması, geç luteal fazda veya erken folliküler fazda korpus luteumun (KL) regresyonunu takiben belirlenir. Çağırılan kohortun folliküllerinin menstrüel siklustan birkaç ay öncesinden aynı periyotta beklemede olan primordiyal follikül havuzundan ayrıldığına inanılmaktadır (23).



**Şekil 2.1:** Menstruel/Östrus siklusu boyunca folliküler gelişimin üç farklı teorisinin şematik gösterimi. (a) devamlı çağırılma teorisinde küçük antral folliküllerin interovuluar interval boyunca devamlı olarak gelişip regrese olmaları ve ovule olacak olan follikülün ise rastgele seçilimi gösterilmiştir. (b) tekil çağırılma teorisinde luteal regresyonu takiben seçilen tekil folliküler kohorttan seçilen bir ovuluar dominant follikül olduğu gösterilmiştir. (c) follikül çağırılmasında dalga teorisi ovaryan siklusta iki veya daha fazla follikül kohortunun dalgalar şeklinde çağırılması şeklinde gösterilmiştir. Dominant follikül, interovuluar intervalin final dalgasından gelişir ve diğer dalgalar anovuluar kalır.

Korpus luteumun regresyonunu takiben luteal östradiol ve inhibin seviyelerindeki düşüş dolaşımdaki FSH konsantrasyonlarının artışı ile sonuçlanır (24,25). Buradaki luteolizi takiben artan FSH'nın, overlerdeki 2-5 mm'lik antral follikül kohortlarının atreziye gitmesini önlediği düşünülmektedir (3,12,26-28). Atrezinin önlenmesinin sonucunda kohortun çağırılması FSH yükselişi ile indüklenir ve her follikül kohortunun çağırılabilmesi için bir FSH eşik değeri mevcuttur (23). Bu folliküler kohortun gerek atrezisinin önlenmesi için gerek de çağırılması için gereken FSH, dominant follikül gelişimi için olandan farklı olarak geçici bir yükseliştir.

Çağırılan kohorttaki antral folliküllerin sıvılarında düşük konsantrasyonda östrojen ve buna karşın göreceli olarak daha yüksek konsantrasyonlarda androjen vardır (29).

İnhibin B, çağırılan kohorttaki folliküllerdeki granuloza hücrelerinden üretilir ve mid-foliküler fazda devam eden FSH salınımını baskılar (28,30–32). İnhibin A konsantrasyonları ise folliküler fazda düşüktür, mid-luteal fazda maksimal seviyeye ulaşır (30). Bu da bize inhibinin A'nın kaynağının korpus luteum olduğunu düşündürmektedir.

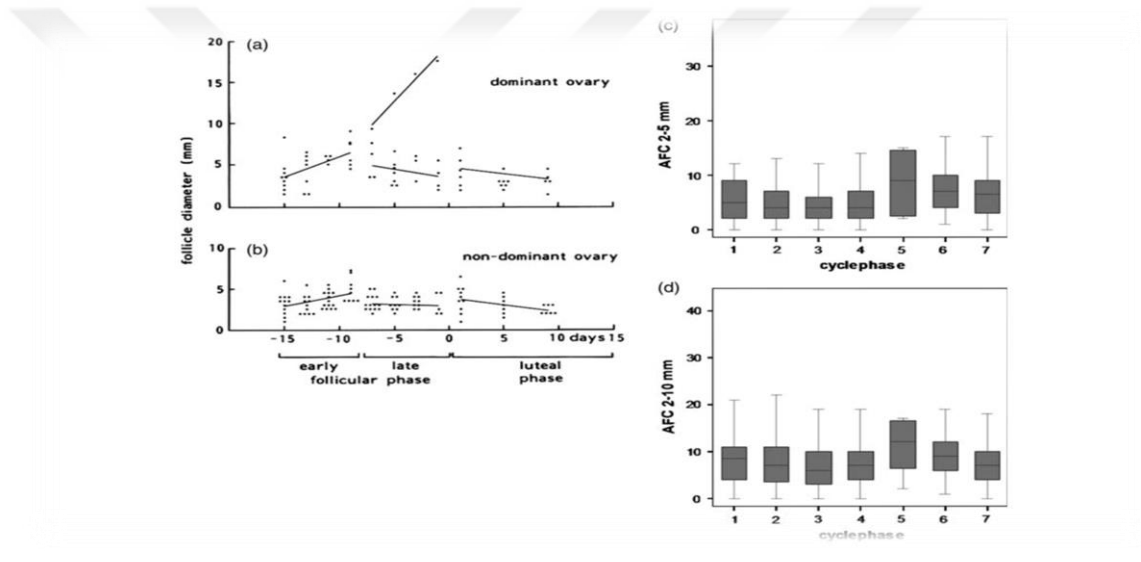
Luteal fazdaki insanlarda ve insan dışı primatlarda yapılan çalışmalarda, korpus luteumdan salınan östradiol ve inhibin A'nın FSH salınımını baskıladığı ve dolayısıyla >4mm sağlıklı folliküllerin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir (11,13,27,30,33–35). Luteal fazda yapılan histolojik incelemelerde birçok antral follikülün atrezik olduğu gözlenmiştir. Bu durum korpus luteumun etkisi altında sınırlı sayıda sağlıklı antral follikülün gelişmeye devam ettiğini göstermektedir (36). Buna ek olarak luteal fazda korpus luteum alındığında veya ekzojen gonadotropinler uygulandığında luteal fazda sağlıklı foliküler gelişimin devam ettiği gösterilmiştir (18,19).

Primatlara karşın koyun ve inek gibi besi hayvanlarında luteal fazda dominant follikül gelişiminin devam etmesi korpus luteumdan östradiol ve inhibin üretiminin primatlara özgü bir durum olduğunu düşündürmektedir (9). Ancak Albrecht ve arkadaşlarının 1997 de kısıraklar üzerinde luteal aromataz aktivitesini araştırdıkları çalışma luteal östradiol üretiminin primatlara özgü olduğu düşüncesini değiştirmiştir(37).

Histolojik ve ultrasonografik çalışmalarda geç luteal veya erken folliküler dönemde 2-5 mm folliküllerin sayısında tek seferlik bir artış olduğunu söyleyen önceki başlıklarda adı geçen çalışmaların aksine diğer çalışmalar menstruel siklus boyunca antral follikül sayısında bir değişiklik olmadığını belirtmektedir. Pache ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmada erken folliküler, geç folliküler ve luteal fazda antral follikül sayımları (AFC) yaptıklarında antral follikül sayılarının her 3 evrede de değişmediğini bildirmişlerdir (12). Van Disseldorp ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada siklusun erken-foliküler, mid-foliküler, geç-foliküler, preovulatuvar, erken-luteal, mid-luteal ve geç-luteal fazlarında 2-5 mm ve 2-10 mm lik antral follikül sayımlarının değişmediğini göstermişlerdir (38) (Şekil 2.2 c ve d). Bu çalışmada erken luteal fazda ortalama antral follikül sayısının artışı

istatistiksel olarak anlamsız olup bireyler arası gözlemsel farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anti-Mülleriye Hormon (AMH), primer, sekonder, pre-antral ve erken antral(<4mm) folliküllerin granuloza hücrelerinden salınmaktadır. AMH over rezervinden primordiyal follikül gelişiminin başlamasını inhibe eder (39,40). Ayrıca farelerde yapılan bir çalışmada AMH'nın folliküllerdeki FSH duyarlılığını azaltarak folliküllerin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (41). Ancak nasıl olduğu anlaşılmasa da AMH'nın antral follikül kohortunun çağırılmasının düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (42,43).



**Şekil 2.2:** a ve b: Antral follikül çağırılması teorilerinden tekil çağırma epizodundan gelen veriler gösterilmiştir. Midfolliküler fazda çağırılmış olan kohorttan tek bir dominant follikülün seçilimi ve siklus ortasında ovulasyonu ve kısıtlı olan luteal faz follikül gelişimi. Bu datalar tek bir kadından alınmıştır(12). C ve d: Menstruasyonun farklı fazlarında 2-5 mm ve 2-10 mm çaplarındaki antral follikül sayıları (38).

### 2.1.1.3 Folliküler Dalga Teorisi (Teori 3)

Menstruel siklusta tekil çağırılma epizoduna karşın antral follikül çağırılmasında çoğul kohortlar veya 'dalgalar' şeklinde çağırım tanımlanmıştır (7,44–46) (Şekil 2.1-c). Folliküler gelişimdeki bir 'dalga', menstruel/östrus siklusunda antral follikül grubunun düzenli bir intrervalde senkronize büyümesi olarak tanımlanmıştır ve her

bir dalgadaki follikül grubu kendi içinde benzer özelliktedir ama birebir eşit boyutlarda değildir (7,9,47).

İnsanlarda folliküler dinamik üzerine yapılan ilk histolojik çalışmalar eksizye edilen overlerde yapılmıştır (16,27,44). Menstruel siklus boyunca  $>1$  mm folliküler gelişimin iki dalgası tespit edilmiştir (44). İlk dalga folliküler fazda ikinci dalga luteal fazda bulunmuştur.  $>4$ mm olan antral folliküllerin sayılarındaki artış geç-folliküler ve geç-luteal fazlarda olmaktadır (27). Bu folliküllerin çoğu atreziktir ancak bu mid-luteal ve geç-luteal fazdaki atrezideki folliküllere karşın atrezide olmayan  $>1$ mm antral folliküller erken-luteal fazda tanımlanmıştır.

Sağlıklı kadınlarda transabdominal ultrasonografi ile folliküler gelişim dalgaları dokümente edilmiştir (45). Bu çalışmalarda, 30-35 gün süren düzenli menstruel siklusları olan kadınlarda iki dalga, 26-30 gün süren siklusları olan kadınlarda ise bir dalga tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılmış olan bir diğer çalışmada ise seri transvajinal ultrasonografiler ve eş zamanlı endokrin profillerin kullanılmasıyla antral follikülogenezde dalga teorisi desteklenmiştir (7). İnterovulatar interval boyunca 2-3 kez  $\geq 4-5$  mm folliküllerden 4-14 folliküllük dalgaların çağırılması büyük popülasyondan oluşan sağlıklı kadınlarda tespit edilmiştir. Çalışmadaki kadınların çoğunluğunda (%68) iki dalganın çağırıldığı gözlenirken geri kalanında (%32) üç dalganın çağırıldığı gözlenmiştir. Üç dalganın çağırıldığı kadınlarda interovulatar interval ortalama 29 gün sürerken iki dalganın çağırıldığı kadınlarda interovulatar interval 27 gün sürmüştür. Burada üç dalganın çağırıldığı kadınlarda interovulatar interval istatistiksel olarak anlamlı olarak ortalama 2 gün daha uzun bulunmuştur. İki folliküler dalga olan sikluslarda erken-folliküler fazda bir ovulatar dalga, ovulasyon döneminde ise (erken-luteal faz gibi) bir anovulatar dalga olmaktadır. Üç folliküler dalga olan sikluslarda ise erken folliküler fazda bir ovulatar dalga, ovulasyon döneminde bir anovulatar dalga, orta-geç-luteal faz döneminde ise ikinci anovulatar dalga çağırılmaktadır (7).

İnterovulatar intervalde dolaşımda artan FSH düzeyi çağırılacak olan her folliküler dalgayı belirler (7). Beklentilerin aksine FSH pik yüksekliği, bir dalgadaki follikül sayısı ile ters orantılıdır (48,49). Bu ters orantı dolaşımdaki östradiol, inhibin ve IGF-

I sekresyonlarındaki değişimler ile doğrudan açıklanamaz ancak bu süreç ilerleyen yaş ile azalan AFC ve yükselen serum FSH düzeyi ile uyumludur (49–51).

Çağırılan kohortun granuloza hücrelerinden salınan İnhibin B, mid-foliküler fazda devam eden FSH salınımını baskılar. Kısa süreli olan inhibin B piki, mid-siklus LH pikinden 2 gün sonra olduğu bulunmuştur (29). Bu durum luteal fazda folliküler dalganın çağırılmasının bir kanıtıdır. İnhibin A, B ve AMH'nın çoklu folliküler dalgaların çağırılmasındaki net rolü ise henüz anlayamamıştır.

Foliküler dalgalar perimenopozal kadınlar ve ovaryan hiperstimülasyon yapılan kadınlarda bulunmuştur(52,53). Bunu destekleyen çalışmalar acil fertilitte korunması adına oosit toplanması için yapılan başarılı luteal faz stimülasyonlarını bildiren klinik çalışmalardır (54,55).

## **2.2 İNFERTİLİTE**

İnfertilite; kadının 35 yaş altında olduğu çiftlerde bir yıl içerisinde düzenli olarak korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması, kadının 35 yaş üzerinde olduğu çiftlerde ise 6 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiyle gebe kalınamaması durumudur (1). Günümüzde bazı klinisyenler çiftlerin çoğunun tamamen steril olmadığı düşüncesiyle üreme yeteneklerinin kaybolmak yerine azaldığını ifade etmek için infertilite yerine subfertilite terimini kullanmaktadır.

Daha önceden herhangi bir gebelik öyküsü olmayanlar primer infertilite olarak sınıflanırken gebelik öyküsü olanlara sekonder infertilite denilir. Dünya sağlık örgütüne göre 1990-2010 yılları arasında 190 ülkeden alınan verilerle yapılan infertilite prevalans çalışmasında primer infertilite oranı %1.9, sekonder infertilite oranı ise %10.5 olarak bulunmuştur(2).

### **2.2.1 İnfertilite Nedenleri**

ASRM(American Society for Reproductive Medicine) tarafından 2019 yılında ACOG(The American Collage of Obstetricians and Gynecologist) klavuzu olarak yaptıkları yayınlarda infertil çiftlerin birlikte değerlendirilmesi ve tüm infertil çiftlerin %40-50 kadarında erkek faktörünün de eşlik ettiği bildirilmiştir(56).

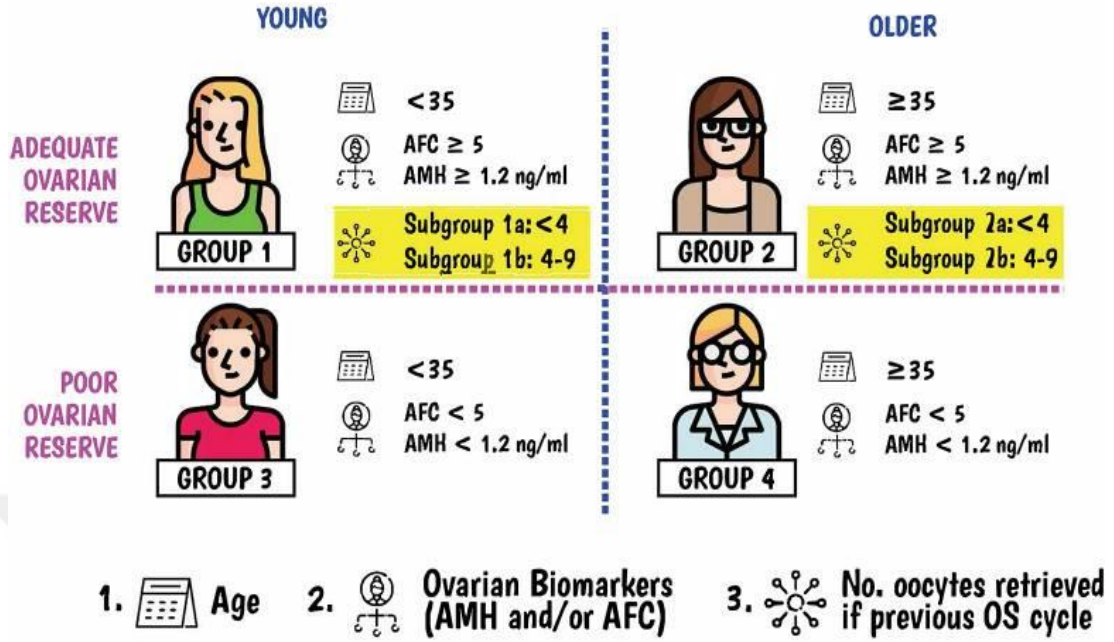
David Gardner'in Yardımcı Üreme Teknikleri Kitabı'nın 5.baskısında ise CDC(Center of Disease Control) 2013 verileri ile IVF uygulanan hastaların tedavi endikasyonları %34 erkek faktörü, %29.5 azalmış over rezervi, %14.4 tubal faktör, %13.2 ovulatuvar disfonksiyon, %9.5 endometriozis, %4.9 uterin faktör, %14.7 açıklanamayan infertilite, %11 kadına ait çoğul nedenler, %17.5 hem erkek hem kadına ait çoğul nedenler, %12.9 diğer nedenler olarak bildirilmiştir(36).

### **2.2.1.1 Azalmış Over Rezervi (DOR)**

Daha önceki bölümlerde bahsedildiği üzere overlerdeki potansiyel oositlerin sayıları kadınlarda doğumla birlikte azalmaya başlar. Over rezervi, overlerdeki fertilize olabilecek oosit sayılarını ifade eder. Bir takım kan testleri ve ultrasonografi ile over rezervi hakkında fikir elde edilebilmektedir. Bunlar; serum AMH düzeyi, serum FSH düzeyi, ultrasonografik olarak AFC, önceki IVF denemelerinde 3 ve altında oosit elde edilmiş olma öyküsü.

Azalmış over rezervinin ortak karara bağlanmış net bir tanımı yoktur. Genellikle yukarıda belirtilmiş olan kriterlerin hepsi veya bir kısmı tanımlamalarda kullanılmış olsa da en sık kullanılan tanımlama yakın zamana kadar 2011 yılında ESHRE(European Society of Human Reproduction and Embriology) tarafından yapılan Bologna kriterleriydi. ESHRE/Bologna kriterlerine göre (i)kadın yaşı  $\geq 40$  veya diğer risk faktörleri, (ii) düşük over rezervi testlerinden birinin pozitifliği (AFC $<$  5-7 follikül veya AMH $<$  0.5-1.1 ng/ml), (iii) bir önceki IVF denemesinde siklus iptali veya  $\leq 3$  oosit elde edilebilmiş olması(57). Bu üç kriterden en az 2 tanesine sahip olunması durumunda DOR tanısı konulabilmektedir. Buradaki “diğer risk faktörleri” ise endometrioma kistektomi öyküsü, geçirilmiş salphenjit/hidrosalphenks/pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, özellikle alkilleyici ajanlar ile kemoterapi öyküsü, genetik faktörler (örn; turner sendromu veya fmr1 premutasyonu) olarak belirlenmiştir(57). Ancak bu tanımlamalar düşük overyan rezervi tanımlamanın dışında IVF te oosit stimülasyonuna kötü yanıt veren hastaları tanımlamada yeterli değildi. Bunun üzerine 2016 yılında bu alanda özelleşmiş bir grup klinisyen tarafından oluşturulan Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number(POSEIDON) gruplaması da artık kullanıma girmiştir(58). Gruplandırma kriterleri Şekil 2.3 te belirtilmiştir.

# LOW PROGNOSIS GROUPS



Poseidon Group; Alviggi et al. Fertil Steril. 2016; Humaidan et al. F1000Research 2016

Şekil 2.3: POSEIDON kriterleri ile grup 3 ve 4 de azalmış over rezervi olan hastalar belirtilirken grup 1 ve 2 nin alt tipleriyle de yeterli over rezervi olmasına rağmen IVF de kötü prognozlu olabileceği beklenmesi gereken hasta grubu belirtilmiştir.

## 2.2.1.2 Ovulatuvar Disfonksiyon

Oligomenore, amenore öyküsü ve/veya luteal progesteron seviyesinin <3ng/mL olduğu hasta grubudur. Dünya sağlık örgütü tarafından 3 sınıfa ayrılmıştır.

Grup 1: Hipogonadotropik hipogonadizm (stress, Kallmann Sendromu, Anoreksiya nervosa, İzole gonadotropin eksikliği)

Grup 2: Normogonadotropik, normoöstrojenik (PCOS en klasik sebebidir)

Grup 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik (ovaryen yetmezlik)

Bu infertil grupta sebebi bulup ona yönelik tedavi seçeneğini belirlemek önemlidir.



### **2.2.1.3 Tubal Faktör**

Histerosalpingografi(HSG) prosedürü ile uterusun yapısı, tubal geçiş, proksimal-distal tubal oklüzyon, hidrosaphenks, peritubal adezyonlar açısından değerlendirmek mümkündür. Bu testin pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %38 ve %94 olarak bulunmuştur(59).

HSG'ye alternatif olarak histerosalphingo-kontrast-sonografi(HyCoSy) yöntemiyle transservikal kataterden verilen kontrast maddenin 2D veya 3D transvajinal ultrasonografi ile tubaların değerlendirilmesi mümkündür. Bu yöntemin tubal geçişi değerlendirmedeki sensitivitesi %76-96 aralığında, spesifitesi ise %67-100 aralığında verilmiştir(60)

Her iki yöntemde kullanılmasıyla elde edilen patolojik sonuçlar altın standart tanı yöntemi olan diagnostik laparoskopi ile metilen mavisi kullanılarak kromopertubasyon yapıp doğrulanması gerekmektedir.

Uterin faktörler infertiliteyi etkileyebilen endometriyal polipler, sineşiler, mülleriyan anomaliler ve kaviteyi distorsiyone eden leiomyomlar olarak sınıflandırılabilir. Bulunan patolojiye yönelik histeroskopi, miyomektomi gibi tedavi seçenekleri mümkündür.

### **2.2.1.4 Erkek Faktörü**

Erkek faktörü infertil çiftlerin %40-50 kadar kısmında eşlik etmektedir. Tüm infertil çiftlerin değerlendirmesinde erkeğin reproduktif hikayesi detaylı bir şekilde alınmalı, semen analizi incelenmeli(Tablo 2.1) ve bir anormallik izlenmesi durumunda erkek infertilitesi ile ilgilenen bir üroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

**Tablo 2.1:** DSÖ Semen Analizi Referans Değerleri, 2010

Parametre	Referans Değer
Semen Hacimi(mL)	1.5
pH	≥ 7.2
Sperm Konsantrasyonu (10 <sup>6</sup> /mL)	15
Total Sperm Sayısı (milyon/ejekülasyon)	39
Total Motilite (%)	40
Progresif motilite (PR, %)	32
Sperm morfolojisi (% , normal form)	DSÖ ye göre >%4 olmalı Tygerberg kriterlerine göre: mükemmel prognoz >%14, iyi prognoz %4-14 arası, kötü prognoz <%4 olarak verilmiştir.

### 2.2.1.5 Açıklanamayan İnfertilite

İnfertilite tanısını alan ancak yapılan tüm testlerin sonuçlarının normal geldiği gruba açıklanamayan infertilite denilir ve infertil çiftlerin yaklaşık %30'u bu gruptadır(61). Bu hasta grubunda T.C. Sağlık Bakanlığı kuralları dahilinde 2 kez gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyon yapılarak gebelik elde edilememesi durumunda IVF yapılması endikasyonu doğar.

### 2.2.2 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

35 yaşın altındaki çiftlerde 1 yıllık, 35 yaşın üstündeki çiftlerde 6 aylık kontrasepsiyon olmaksızın cinsel birliktelik olması durumunda değerlendirme

basamaklarına başlanabilir. Ancak bu hastalarda bu süreler dolmaksızın endometriozis, ovaryan kistektomi, geçirilmiş pelvik enflamatuvar hastalık, ailede DOR öyküsü, amenore/oligomenore öyküsü, bilinen mülleriyan anomali, kemoterapi almış olmak veya kadının  $\geq 40$  yaş olması durumlarından herhangi birinin varlığında değerlendirmeye hemen başlanmalıdır.

### **2.2.2.1 Hikaye**

- İnfertilite süresinin ve daha önce alınan bir tedavi olup olmadığı sorgulanmalı.
- Menstruel siklusun uzunluğu, kanama miktarı, dismenore gibi menstruel siklusun karakterinin sorgulanması anovulasyon ve endometriyozis açısından ipucu verecektir.
- Medikal ve cerrahi özgeçmiş; cinsel yolla bulaşıcı hastalık öyküsü, geçirilmiş pelvik enflamatuvar hastalık öyküsü, anormal PAP Smear, tiroid disfonksiyonu, metabolik hastalık, diyabetes mellitus, galaktore, hirsütismus, abdominopelvik ağrı, dismenore, disparoni, jinekolojik cerrahi geçirip geçirmediği sorgulanmalı.
- Sekonder infertilite de obstetrik öykü alınmalı, buradan infertilite sebebi alınabilir veya gelecekteki gebelik için gelişebilecek obstetrik komplikasyonlar için önlem alınmasını sağlayabilir.
- Seksüel disfonksiyon, koital sıklık sorgulanmalı. İnefektif koitus infertilite sebebi olabilmektedir.
- Aile öyküsünde infertilite, erken menopoza gibi öykülerin olup olmadığı sorgulanmalı.
- Yaşam tarzı, yaş, meslek, egzersiz, stres, diyet, kilo, sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalı

### **2.2.2.2. Fizik Muayene**

Başvuran çiftin muayenesi infertiliteye yol açabilecek tüm açılardan değerlendirilmelidir. VKI (Vücut Kitle İndeksi), abdominal obezite olup olmadığı bakılmalı, varsa insülin direnci araştırılıp yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir.

Primer amenore varlığında Turner Sendromu bulguları açısından tüm vücut değerlendirilmelidir.

Tiroid bezi anormallikleri, galaktore, androjen fazlalığı bulguları (hirsütismus, akne, erkek tipi kellik, virilizasyon) varlığı endokrinopatiler açısından değerlendirme gerektirir.

Pelvik muayenede adnekslerdeki ve douglastaki hassasiyet, kronik pelvik enflamatuvar hastalık veya endometriozis açısından anlamlı bulgulardır. Douglastaki, uterosakral ligamentlerdeki ve rektovajinal septumdaki palpe edilebilen hassas nodüller endometriozis açısından ek bulgulardır.

Vajinal/servikal yapısal anomaliler müllerian anomalileri düşündürürken, kötü kokulu, fizyolojik olanın dışındaki karakterlerdeki akıntılar infeksiyon veya servikal faktör açısından anlamlı bulgulardır.

Uterusun normalden daha büyük olması, irregüler sınırlarının olması, immobil olması uterin anomali, leiomyoma, endometriyozis/adenomyozis, pelvik adezyonlar açısından araştırma gerekliliği doğurur.

### **2.2.2.3 Diagnostik Testler**

Semen analizi 3-4 gün ara ile iki kez bakılmalı ve Tablo 2.4'deki DSÖ kriterlerine göre incelenmelidir.

Ovulasyonun değerlendirilmesi için menstruasyonun 21. gününde serum progesteron düzeyi bakılabilir, evde üriner LH değerlendiren üriner ovulasyon saptama kitleri kullanılabilir, seri ultrason değerlendirmeleri ile ovule olan follikül olup olmadığı değerlendirilebilir. Bakılan serum progesteron değerinin  $>3\text{ng/mL}$  olması siklusun ovulatuar olduğunu gösterir. Üriner ovulasyon saptama kitleri %5-10 yanlış pozitif ve yanlış negatif tanı koyma oranları ile kullanımları güvenlidir. Ultrasonografi ise en kesin tanı yöntemidir. Anovulatuar siklus olması durumunda serum prolaktin, TSH, FSH değerleri ve PCOS açısından ileri inceleme gerektirir.

Ovaryan rezervin değerlendirilmesi için DOR bölümünde anlatıldığı gibi menstruasyonun 3. gününde bakılan serum FSH düzeyi, AMH düzeyi, AFC bakılması ve çok sık kullanılsa da bazı klinisyenlerce Clomiphene Citrate

Challenge Test (CCCT) yapılmaktadır. Randomize olmayan çalışmalardan yapılan metaanalizlerde 3.gün bazal Serum FSH değerinin CCCT ile karşılaştırmasında klinik gebeliği predikte etmesi açısından benzer oldukları bulunmuştur(62). Adetin 3.günüdeki bazal serum FSH değerleri <10mIU/mL ise yeterli ovaryan rezerv, 10-15mIU/mL ise borderline, >20mIU/mL ise infertilite için tedavi alması gerektiğini düşündürür. Ayrıca yine adetin 3. gününde serum östradiol değeri bakılabilir ve <80pg/mL yeterli ovaryan rezerv olarak değerlendirilir ve >100pg/mL %0 gebelik oranı ile ilişkilendirilmiştir(63). Serum AMH düzeyi over rezervini değerlendirmede en iyi biyokimyasal belirteçtir(64). AMH hem düşük ovaryan rezervi değerlendirmede hem de ovaryan hiperstimülasyon açısından öngörü sağlamada iyi bir belirteç olarak kullanılabilir. ESHRE/Bologna kriterlerine göre <1.1 ng/mL olan değerlerde, POSEİDON kriterlerine göre <1.2 ng/mL olan değerlerde hasta DOR olarak değerlendirilebilir. 2013 yılında yapılan bir derlemede AMH için aşağıdaki değerler kullanılmıştır(65);

- AMH<0.5 ng/mL; DOR tanısında IVF siklusunda 3 ten daha az follikül elde edilebilmesi
- AMH<1.0 ng/mL sınırdaki over rezervi ve IVF siklusunda kısıtlı oosit elde edilebilmesi
- AMH 1.0 ng/mL ile 3.5ng/mL aralığında stimülasyona iyi yanıt
- AMH>3.5ng/mL stimülasyona aşırı yanıt beklenmelidir ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu açısından dikkatli olunmalıdır.

Tubal faktör başlığı altında anlatıldığı şekliyle fallop tüplerinin değerlendirilmesi için HSG veya HyCoSy yöntemlerinden biri kullanılabilir. Bu yöntemler ile patolojik bulgu elde edildiğinde veya şüpheye düştüğünde laparoskopik kromopertubasyon ile kesin tanı sağlanıp tedavi de eş zamanlı sağlanabilir.

Uterin kavitenin değerlendirilmesi için HSG, Salin İnfüzyon Sonohisterografi (SIS), 3D USG ve histeroskopi kullanılabilir. Hem uterin kaviteyi hem myometriyumunu hem de adneksleri eş zamanlı ve efektif bir şekilde en iyi değerlendiren test SIS iken sadece endometriyumunu değerlendirmede altın standart olan test ve değerlendirme esnasında da eş zamanlı tedavi yapabilme imkanı histeroskopi ile mümkündür.

### **2.2.3 İnfertilite Tedavi**

Tedavide infertilite nedenine yönelik tedavi seçeneğini kullanmak önemlidir. Miyom, 2 cm'den büyük polipler için polipektomi, pelvik adezyonlar için laparoskopik adezyolizis, hidrosalphenks gibi tubal patolojiler için salphenjektomi gibi cerrahi basamaklar bu hastalarda tedavinin ilk basamağıdır. Tüm anatomik problemlerin düzeltilmesine rağmen gebelik elde edilemiyorsa veya açıklanamayan infertilitede yapılan aşılamalara rağmen gebelik elde edilemiyorsa artık son seçenek tedavi yöntemi IVF'dir.

IVF endikasyonları; tubal geçişin olmaması (hidrosalphenks olmaksızın bilateral tubal oklüzyon veya bilateral salphenjektomi gibi), erkek faktörü (total progresif motil sperm sayısının 5 milyonun altında olduğu olgular), DOR, diğer tedavi seçenekleriyle gebelik elde edilemeyen infertilite nedenleri (ovulatuvar disfonksiyon, endometriyozis, açıklanamayan infertilite, uterin faktörler), preimplantasyon genetik tanı yapılması gerekliliğidir.

#### **2.2.3.1 Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyonda (KOH) Kullanılan İlaçlar**

##### **2.2.3.1.1 Klomifen Sitrat (CC)**

1956 yılında üretilen ve 1961 yılında nonsteroidal östradiol analogu olarak kullanıma başlanan CC, 1967 yılından beri FDA onaylı olarak infertilite tedavisinde kullanılmaktadır(66). CC temel etki mekanizması, hipotalamik ve hipofizer ER'lerinin uzun süreli baskılanmasıyla endojen östrojenlerin negatif feedback etkisini baskılamasıyla oluşmaktadır(67,68). Bu durum GnRH'nın salınımında artışa yol açar. Hipotalamohipofizer aksta GnRH artışı FSH ve LH artışı yaparak overlerden follikül kohortlarının gelişimini ve seçilimini uyarır.

Anovulasyonda ve açıklanamayan infertilitede endikedir. Ancak WHO-Class 1 olan grupta etkisizdir. Persiste eden ovaryan kitlelerin varlığında, malignite şüphesinde, karaciğer hastalıklarında kullanımı kontrendikedir.

Uygulaması spontan veya indüklenmiş menstruasyonun 5.gününde başlanır ve 5 gün süre ile 50mg/gün doz ile kullanılır. CC kullanımında follikül monitörizasyonu gereklidir. Ovulasyon oranı %70-%92 aralığında olsa da gebelik oranları düşüktür.

Bunun nedeni endometriuma ev servikal mukusa olan antiöstrojenik etkisi, uterin kan akımında azalma, subklinik gebelik kaybı, bozulmuş plasental protein 14 sentezi, subklinik gebelik kayıpları, tubal transporta etkisi, oositler üzerine zararlı etkileri nedeniyledir(69).

### **2.2.3.1.2 Aromataz İnhibitörleri**

Aromataz, androjenin östrojene dönüşümünün son basamağında katalizör olan bir sitokrom P-450 bağımlı enzimdir(70). Aromataz enzim sisteminin yarışmacı inhibitörü olan aromataz inhibitörleri, androjenin östrojene dönüşümünü inhibe eder. Günümüzde kullanılan 3.jenerasyon aromataz inhibitörleri günde bir kez oral yolla alınır ve 48 saatlik bir yarı ömüre sahiptir.

Oİ için günümüzde letrozole ve anastrozol kullanılmaktadır. Letrozolün Oİ için kullanımındaki en büyük endişe hayvan çalışmalarındaki teratojenite olasılığıdır(36). Bu olasılığın bildirilmesinin ardından bu konu hakkında 911 yenidoğan incelenmiş ve letrozole ile CC arasında teratojenite açısından bir fark saptanmamıştır(71). Aromataz inhibitörlerinin Oİ'da ilk kullanımını yapan Mitwally ve Casper'ın 2001'deki raporlarına göre letrozole kullanılan PCOS hastalarında %75 ovulasyon, %25 oranında gebelik başarısı elde edilmiştir(72).

### **2.2.3.1.3 Metformin**

Metformin, insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitusta yaygın olarak kullanılan bir oral antihiperглиsemik ajandır. İnsülin rezistansını ve buna bağlı olarak insülin sekresyonunu azaltır. PCOS tanılı hastalarda 1500-2000 mg/gün kullanımının ovulasyonu arttırmasıyla infertilitede kullanımı popüler olmuştur. ASRM'nin 2017 de PCOS olan hastalarda metformin kullanımı kılavuzunda metforminin CC ile beraber veya tek başına kullanımlarında ovulasyonu arttırdığı, CC ile beraber kullanımda tek başına CC kullanımına oranla ovulasyonu ve gebelik başarısını arttırdığı ancak canlı doğum üzerine etkisi olmadığı Class-A öneri grubunda olduğu belirtilmiştir(73).

#### **2.2.3.1.4 Human Menapozal Gonadotropin (hMG)**

hMG içerisinde eşit miktarda FSH ve LH içerir. Konvansiyonel hMG'nin içeriğinde yaklaşık 5 farklı FSH, 9 farklı LH izohormon tipi içerir. Bu farklılıklar aynı dozda hMG kullanan benzer özellikteki hastalarda neden farklı yanıtlar alındığına açıklama olabilmektedir(74). hMG içeriğindeki farklı proteinlerden(Tümör nekrozis faktör bağlayıcı protein 1, transferrin, ürokinaz, Tamm-Horsfall glikoproteinleri, epidermal growth faktör, immunoglobulin-related protein) arındırılmak için saflaştırılarak highly purified (HP) hMG üretilmiştir(75). HP-hMG içerisinde konvansiyonel hMG ye oranla daha fazla hCG ve daha az LH içerir(76). Yarılanma ömrü IV kullanımda 17 +/- 5 saat, IM kullanımda yaklaşık 35 saattir(77). Kullanım dozları hastanın BMI, yaş, over rezervi, önceki IVF siklusundaki başarısına göre değişmekle birlikte ileriki bölümlerde protokollerin içerisinde anlatılmıştır.

#### **2.2.3.1.5 Pürifiye FSH**

hMG'nin daha ileri düzey saflaştırılmasıyla LH benzeri aktivite azaltılıp pürifiye FSH (HP-FSH) elde edilmiştir. OI'da FSH kullanımıyla endojen LH üretimi de sağlanabildiğinden dolayı eksojen LH kullanımının teorik olarak gerekli olmaması nedeniyle üretimi yapılmıştır. Ayrıca HP-FSH kullanımının hMG kullanımına göre follikülogenezi arttırdığına dair çalışmalarda bulunmaktadır(78). ESHRE 2019 ovulasyon indüksiyonu kılavuzuna göre agonist protokol kullanılmadığı sürece HP-FSH ve hMG kullanımları benzer oranda önerilmektedir, ancak agonist protokol kullanılıyorsa hMG kullanımı HP-FSH'a tercih edilmelidir(79).

#### **2.2.3.1.6 Rekombinant Human Gonadotropinler (FSH, LH, hCG)**

Hücre kültürlerinde üretilen rekombinant ilaçlardır. İlk üretilen r-FSH 1988 de follitropin alfadır. Hemen arkasından takip eden follitropin beta 1996 da elde edilmiş ve şu an günümüzde r-LH ve r-hCG mevcuttur. IVF/ICSI için KOH'da en sık kullanılan gonadotropinler r-FSH ve hMG'dir. 2011 yılındaki Cochrane meta-analizine göre kullanılan her iki gonadotropinin piyasadaki tüm versiyonlarının benzer etkiye ve benzer güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir(80). r-FSH ile hMG karşılaştırmasını yapan bugüne kadarki en büyük meta-analiz ise 4040 taze IVF siklusunu karşılaştıran 16 RCT'den oluşmuş olup 2010 yılında yayınlanmıştır(81).



Bu büyük meta-analiz bize r-FSH kullanımının hMG kullanımına göre daha fazla oosit elde etmemizi sağladığını ve daha az ilaç kullanım gereksinimi olduğunu, ancak gebelik oranları açısından her iki ilaç arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığını göstermiştir. 2019 ESHRE KOH kılavuzunda her iki ilacın kullanımı da eşit düzeyde önerilmiştir (Güçlü öneri)(79).

r-FSH'nın r-FSH + r-LH kullanımıyla yapılan karşılaştırmalarını içeren çalışmalarda 499 kadını içeren bir Cochrane meta-analizinde kombine kullanımın sadece r-FSH kullanımına göre canlı doğum oranını arttırdığına dair yetersiz kanıt düzeyinde bir farklılık bulunmuştur(82). Buradaki bir subgrup analizinde canlı doğum oranlarında bir değişiklik olmamakla birlikte devam eden gebelik sayılarında r-LH eklenen grupta artış olduğu bildirilmiştir. Bu meta-analizde OHSS riski açısından her iki grupta anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu meta-analizden daha sonra yapılan bir RCT'de ise her iki grup arasında canlı doğum oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(83). Küçük çaplı RCT'lerden oluşan bir meta-analizde kötü yanıt hastalarda r-LH ön tedavisinin canlı doğum oranlarını arttırdığı bildirilmiştir(82,84). Ancak 939 hastadan oluşan geniş çaplı bir RCT'de Bologna kriterlerine göre kötü yanıt beklenen hastalarda her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(85). Bu çalışmada kombine tedavi verilen hasta grubunda sadece 1 olguda hafif OHSS bulguları görülmüştür. Sonuç olarak ESHRE KOH kılavuzunda r-FSH + r-LH kombine kullanımını destekleyecek bir konsensus olmadığından dolayı herhangi bir öneri yapılmamıştır(79).

### **2.2.3.1.7 GnRH Agonistleri**

Hipofizdeki GnRH reseptörlerine bağlanarak akut dönemde flare up etki ile gonadotropin sekresyonunu artırır, 7-14 içerisinde reseptörlerde down regülasyona yol açarak gonadotropin sentezinin azalmasına neden olur. OI'da en sık kullanılan GnRH agonisti Triptorelin olmakla beraber Leuprolide, Buserelin, Goserelin, Histrelin gibi jenerik ilaçlar mevcuttur. Agonist protokolde hipofizer desensitizasyon için 100 mcg/gün triptorelin ile tedaviye başlanıp menstruasyonla beraber 50mcg/gün dozuna düşülerek trigger yapılana kadar kullanılır. Antagonist protokollerde ise OHSS riski varlığında hCG ile trigger yapmamak için 200 mcg/gün tek doz triptorelin ile agonist trigger yapılarak GnRH agonistinin flare up etkisi kullanılır.

### 2.2.3.1.8 GnRH Antagonistleri

Antagonistler GnRH analoglarıdır ve reseptöre bağlanarak yarışmalı inhibisyon yaparlar. Bu şekilde gonadotropin sekresyonunu direkt ve geri dönüşümlü bir şekilde baskırlar. En sık kullanılan jenerik isim cetrorelix'tir. Antagonist protokolde prematür LH salınımını önlemek için 0,25mg/gün dozunda kullanılır. Agonistlere göre avantajları; daha kısa süreli ilaç kullanım gereksinimi, hipöstrojenemi semptomlarının olmaması, kısa kullanım süresinde etkili olduğundan siklusun daha kısa sürmesidir. GnRH agonist protokolleri ile GnRH antagonist protokolünü karşılaştıran 7511 kadın ve 45 RCT'den oluşan bir meta-analizde canlı doğum oranlarında ve devam eden gebelik sayılarında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak OHSS riski antagonist protokolde daha az olarak bulunmuştur(86).

**Tablo 2.2:** GnRH antagonistleri ile agonistlerinin çalışma mekanizmalarının karşılaştırılması

GnRH Antagonisti	GnRH Agonisti
<b>Reseptörü aktive etmeksizin bloke eder</b>	Reseptör down regülasyonu
<b>Yarışmacı inhibisyon</b>	Hipofizer desensitizasyon
<b>Akut ve doz bağımlı supresyon</b>	Başlangıç etki Flare Up
<b>Etkisi hızlı geri döner</b>	Etkisi uzun dönemde geri döner

### 1.1.1.1. KOH Protokolleri

IVF'de toplanacak olan oositlerin sayısının arttırılması ve tedavi başarısının artışı için olmazsa olmaz olan tedavi basmağı KOH'dur. KOH için üriner veya highly purified human menapozal gonadotropin (sırasıyla u-HMG, HP-HMG), rekombinant veya highly purified FSH (sırasıyla r-FSH, HP-FSH), rekombinant LH gibi gonadotropinler, SERM, aromataz inhibitörleri, GnRH agonistleri veya antagonistleri

kullanılmaktadır. Bu ilaçların kombinasyonları ve kullanım şekilleri seçilen KOH protokolüne göre değişkenlik gösterir.

Long protokoller menstruel siklus başlamadan önce medikasyona başlanan protokollerdir. Bu uygulama GnRH agonistleri, antagonistleri veya oral kontraseptifler ile yapılabilir. Genellikle maliyet etkin olması amacıyla GnRH agonistleri kullanılır.

Short protokollerde ise menstruel siklus ile birlikte gonadotropinlere başlanır ve GnRH antagonistleri ile spontan ovulasyon önlenmeye çalışılır.

#### **2.2.3.1.9 GnRH Agonist (long) Protokol**

GnRH agonistlerinin yaklaşık 2 hafta kadar günlük kullanımı ile hipofizer GnRH reseptörlerinde down regülasyon olması beklenir. Burada amaç hipofizer gonadotropin üretimini tamamen baskılayarak siklus kontrolünü maksimum düzeyde eksojen müdahaleye bırakmaktır. Bu baskılama tüm folliküler istenilen maturasyona gelmeden önce prematür LH salınımını önlemek için önemlidir. Down regülasyon serum östradiol düzeyinin <30 pg/mL olmasıyla doğrulanabilir. Luteal fazda başlanan GnRH agonistinin Flare Up etkisi endojen progesteron ve östradiol salınımının etkileri ile bloke edilir. Alternatif olarak flare up etkiden korunmak adına IVF siklusu başlanana kadar GnRH agonistleri ile birlikte oral kontraseptifler kullanılabilir. GnRH agonisti olarak triptorelin asetat 100 mcg/gün dozunda veya Leuprolide asetat 0.5-1.0 mg dozunda subkutan başlanır.

Ovulasyon stimülasyonu menstruasyon ile birlikte başlanır ve hMG veya FSH veya her ikisi birlikte 225-300 IU/gün dozunda subkutan olarak kullanılır(87). Prematür LH salınımını önlemek için 50 mcg/gün dozunda triptorelin asetat trigger yapılanaya kadar devam edilir. Gonadotropin dozu follikül monitörizasyonuna göre azaltılıp arttırılabilir de 2019 ESHRE KOH kılavuzunda doz arttırılıp/azaltmanın sabit dozda ilaç kullanımına göre toplanan oosit sayısında bir farklılık oluşturmadığını ve bu nedenle sabit doz gonadotropin kullanımını önermiştir(79).

GnRH agonist long protokollerde hMG kullanımı ile r-FHS kullanımını karşılaştıran 7 RCT'nin değerlendirildiği bir meta-analizde hMG kullanımının canlı doğum oranlarını arttırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş(88). Bu meta-analizde

ayrıca her iki grup arasında erken gebelik kaybı, çoğul gebelik, OHSS ve siklus iptali açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

#### **2.2.3.1.10 GnRH Agonist Flare Protokol**

Kötü yanıt beklenen hastalarda GnRH agonistleri ovaryan stimülasyonun başlangıcında kullanılmaya başlanarak flare up etkiden yararlanır. Bu protokolda menstruel siklusunu 3.gününde 40 mcg Leuprolide günde iki kez ve yanında 450 IU FSH veya hMG kullanılmaya başlanır. Bu rejime “mikrodoz Lupron flare” de denilmektedir. Leuprolide başlangıçta büyüyen folliküllere ek destek görevi yaparken stimülasyonun 5. gününden itibaren down regülasyon etkisiyle prematür LH salınımını engelleme görevi yapar (89).

#### **2.2.3.1.11 GnRH Antagonist (Short) Protokol**

GnRH antagonistleri hipofizer desensitizasyonu GnRH agonistlerine göre daha hızlı yaparlar. Antagonist protokolda kullanılan GnRH antagonistinden dolayı agonist ile yapılan tedavi öncesi hipofizer baskılamaya ihtiyaç yoktur. Menses ile beraber gonadotropinler ile stimülasyona başlanır. Gonadotropinlerin dozu hastanın yaşına, over rezervine, BMI'ne göre ve daha önce yapılan KOH varsa o siklusta verdiği yanıtı göre belirlenir. Tedavinin 5.gününden itibaren seri sonografik incelemeler ile follikülometri yapılır. En büyük follikül  $\geq 13-14$  mm olduğunda tedaviye GnRH antagonisti eklenir ve trigger yapılanı kadar devam edilir. 18-22 mm arasında folliküller elde edildiğinde 24-48 saat sonrasında OPU planlanacak şekilde oosit maturasyonunu sağlamak için trigger yapılır. Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) riski yok ise trigger 250 mcg choriogonadotropin alfa (rekombinant hCG-6500 IU'ye eşdeğer), veya 5000-10000 IU üriner hCG ile yapılırken risk varlığında GnRH agonisti ile yapılır. Ancak taze transfer düşünülüyorsa agonist triggerda luteal faz desteği yapmak gerekmektedir. 2011 yılında yapılan bir meta-analizde GnRH antagonist protokol ile GnRH agonist long protokol karşılaştırılmış ve antagonist protokolün OHSS insidansını %40 azalttığı görülmüştür (OR 0.61, %95 CI 0.51-.072; mutlak risk azaltımı %3), canlı doğum oranları arasında fark bulunmamıştır (89).

### **2.2.3.1.12 Non-Konvansiyonel Ovaryan Stimülasyon Protokolleri (Random Start OI, Luteal Faz Stimülasyonu, Shanghai Protokolü, Dual/Double Stimülasyon)**

#### **Random Start KOH:**

Son yıllarda folliküler dalga teorisinden yola çıkılarak genç onkolojik hastalarda acil fertilitte korunması adına yapılan random başlanan KOH ile ilgili olgu sunumları bazında yayınlar yapıldı (90–92). Bu protokolda hasta kriyoprezervasyon için refere edildiği gün stimülasyona başlanır. Östradiol seviyesini düşürmek için tedaviye letrozole ile birlikte gonadotropinler eklenir. 2015 yılında onkoloji hastalarında başlanan random start KOH ile aynı yaş grubu infertilite nedeni konvansiyonel antagonist protokol yapılan kadınların sonuçları karşılaştırılmış ve sonuç olarak random start grubunda total oosit sayısı ve toplanan matür oosit sayısı daha fazla ancak tedavi süresi uzun olarak bulunmuştur (93). 2019 ESHRE KOH kılavuzunda onkoloji hastaları haricinde random start KOH protokolünün daha fazla ilaç kullanım ihtiyacı olması, doğan çocukların uzun dönem sağlık sonuçlarının belli olmaması, taze transfer yapılamaması nedeniyle önerilmemektedir (79).

#### **Luteal Faz Stimülasyonu:**

Random Start KOH protokolünde elde edilen başarılı sonuçların ve follikülogenezdeki çoklu dalga teorisinin ardından düşük ovaryan rezervi olan hastalarda luteal fazda stimülasyon yapılabildiği ve bunun folliküler fazda yapılan stimülasyonla toplanan oosit sayısı, oluşan embriyo sayısı ve elde edilen gebelik oranları açısından bir farkının olmadığı bulunmuştur (94–96). Bu protokolda menstruel siklusun 15-19. günlerinde ovaryan stimülasyon başlanır ve tüm embriyoların dondurulması zorunludur. Luteal faz stimülasyonun kötü yanıtı hastalar ve onkolojik hastalar dışında çalışması yoktur ve henüz neonatal sonuçlar, doğan çocukların yaşamlarının ileriki dönemlerindeki sağlık sonuçları ile ilgili veriler bildirilmemiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı luteal faz stimülasyonu 2019 ESHRE kılavuzunda rutin kullanım için önerilmemekle beraber eğer taze embriyo transferi düşünülmüyorsa iyi uygulama noktası olarak tavsiye edilmiştir (79).



### **Dual Stimülasyon (Double Stimülasyon, DuoStim):**

Shanghai protokolünün umut vadetmesi ancak protokolün uygulamasının hem hasta hem uygulayıcı ekip için karışık olması üzerine daha basit uygulanabilecek dual stimülasyon protokolleri geliştirildi (99,100). Dual stimülasyon ve bunun bir çeşidi olan Shanghai protokolü çoklu dalgalar teorisine dayanılarak yapılan protokollerdir (7). Dual stimülasyon protokolünde hastaya bir önceki siklusun luteal fazında günde 4 mg estradiol valerat ile luteal estradiol priming yapılır. Menstruasyonun 2-3. günlerinde yapılan bazal AFC değerlendirmesinden sonra folliküler faz stimülasyonu (FPS) için gonadotropin başlanır. Yapılan seri follikülometri takiplerinde  $\geq 13-14$ mm follikül izlendiğinde tedaviye GnRH antagonisti eklenir. 18-22 mm arasında  $\geq 2$  adet follikül izlendiğinde agonist trigger yapıp 35 saat sonra OPU yapılır. Yapılan bu ilk OPU'dan sonra 5 gün lutealiz için ara verilip luteal faz stimülasyonuna (LPS) FPS de kullanılan aynı ilaçlar, aynı dozlarla ve protokol birebir aynı şekilde devam edilir. Eğer hasta FPS ye yanıtız ise tedaviye 5 gün ara verilip LPS'ye başlanır.

2019 yılında yapılan bir sistematik derlemede 9 çalışmadan 988 olgu DuoStim FPS ve LPS arasında, 5 çalışmadan DuoStim grubunda 342 olgu ile konvansiyonel antagonist protokol (ConStim) grubundan 412 olgu sonuçları arasında karşılaştırmalar yapılmış (101). Bu sistematik derlemenin sonuçlarına göre DuoStim daha fazla oositin toplanabilmesi ile, daha fazla matür MII oosit sayısı ile, daha fazla iyi kalite kullanılabilir embriyo ile ilişkili bulunmuş. Ayrıca bu derlemenin içindeki bir çalışmanın sonucuna göre DuoStim daha fazla klinik gebelik oranı ile ilişkili bulunmuştur (102). Fertilizasyon oranı, düşük/erken gebelik kaybı oranları her iki protokol arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış. Derlemenin içindeki iki çalışmada DuoStimde siklus iptali oranının daha düşük olduğu gösterilmiş (103,104). Ancak DuoStim protokolünde aynı menstruel siklusta iki kez ovaryan stimülasyon yapıldığından ConStim'e göre daha uzun tedavi süresi ve daha yüksek doz gonadotropin kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. DuoStim kendi içerisinde FPS ve LPS karşılaştırılmalı değerlendirildiğinde ise LPS ConStim'den farklı olan LPS'nin değerlendirilmesi daha net anlaşılmıştır. Çalışmaların hepsinde fertilizasyon oranı, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı, erken gebelik kaybı oranı, anöploid oranı, siklus iptali oranı açısından LPS ile FPS arasında fark saptanmamıştır. Bazı

çalışmalarda ise toplanan total oosit, matür MII oosit ve elde edilen kullanılabilir embriyo sayıları ile toplanan embriyoların kalitelerinin kıyaslamasında LPS, FPS'ye üstün bulunmuş (98,103–107).

DuoStim, ESHRE'nin 2019 yılında çıkardığı IVF/ICSI için KOH kılavuzunda kötü prognozlu olgularda araştırma bazında kullanılmasını önerirken, acil fertilitte korunmasında iyi uygulama noktası kanıt düzeyinde önerilmiştir (108).

#### **2.2.3.1.14 Zayıf Ovaryan Yanıtlı Hastalarda KOH**

2017 de Lambalk ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde zayıf ovaryan yanıtlı hastalarda GnRH antagonisti protokolü ile long GnRH agonist protokol karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmiştir (109). Bu nedenle GnRH antagonist protokolün daha kısa süreceğini bilerek her iki protokolün de kullanılabilceği ESHRE 2019 KOH kılavuzunda bildirilmiştir (79). Ayrıca daha önce de belirttiğimiz gibi bu hastalarda araştırma düzeyinde DuoStim protokolü de önerilmektedir. DuoStim protokolünün ConStim ile yapılan çalışmalarda sonuçları benzer bulunsa da uzun dönem sonuçları ve maliyet çalışmaları olmadığından güncel kılavuzlarda rutin kullanıma girmemiştir.

Bu hasta grubunda kullanılacak gonadotropin dozlarına bakıldığında ise 2018 de yayınlanan Lensen ve arkadaşlarının yaptığı Cochrane meta-analizinde 150 IU/gün gonadotropin kullanımı ile daha yüksek dozlar karşılaştırıldığında yüksek doz gonadotropin kullanımı daha fazla oosit ve daha fazla embriyo ile ilişkili bulunmuş ancak devam eden gebelik veya canlı doğum oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (110). Aynı çalışmada 300 IU/gün gonadotropin ile 450IU/gün ve 600 IU/gün dozları karşılaştırılmış ve 300 IU/gün dozunun daha yüksek doz gonadotropin kullanımıyla arasında toplanan oosit sayısı, elde edilen embriyo sayısı, devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmiştir. Bu sonuçlara göre 150 IU/gün ile 300 IU/gün dozları arasında seçim yapma kararı arasında net bir öneri yoktur ancak daha yüksek dozlar önerilmemektedir (79).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezinde Ocak 2019-Şubat 2020 arasında, 12 aylık dönemde tedavi almış olan ve POSEIDON sınıflamasına göre kötü prognoz beklenen hastaların yapılmış olan tedavileri incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri POSEIDON sınıflamasına göre kötü prognoz beklenen hasta grubuna dahil olması,  $\geq 18$  yaş ve  $\leq 45$  yaş olması olarak belirlenirken, çalışmadan dışlanma kriteri olarak şiddetli erkek faktörü (şiddetli oligo-azteno-teratozoospermi, azospermi) olan hastalar olarak belirlendi.

Kliniğimizde kötü prognoz beklenen hastalarda uygulanan antagonist protokolde menstruel siklusun 2-3. günlerinde bazal AFC değerlendirmesiyle beraber 150 IU u-HMG; Merional® (menotropin 150 IU, IBSA İlaç San. Ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul, Turkey), 150 IU r-FSH; Gonal-F® (follitropin alfa 450 IU/0.75ml, Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş, İstanbul, Turkey) kombinasyonu başlandı ve tedavinin 4. Gününden itibaren gün aşırı seri follikülometri takibi yapıldı. Folliküllerden en büyüğü  $\geq 13-14$  mm olduğunda antagonist; Cetrotide® (cetorelix 0,25 mg, Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş, İstanbul, Turkey) günde tek doz tedaviye eklendi ve trigger gününe kadar devam edildi. 18 mm ve üzerinde  $\geq 3$  adet follikül izlendiğinde 250 mcg rekombinant hCG ile trigger yapıldı. Ancak 18 mm ve üzerinde sadece 1 veya 2 dominant follikül geliştirilebilen olgularda eşin spermogramı İÜİ için uygunsa, siklusun İÜİ' a çevrilmesi önerildi. İÜİ kabul etmeyen olgularda r-hCG uygulamasından 35 saat 30 dk. sonra hastalara OPU yapıldı.

DuoStim yapılması kararı verilen olgularda KOH başlanması planlanan siklustan hemen önceki siklusun luteal fazında, beklenen mensesten 7 gün önce; siklusun 20-22. Günlerinde, 2x2 mg (4 mg) östradiol; Estrofem®(östradiol hemihidrat 2mg, Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti, İstanbul Turkey) başlandı. Menstruasyonun 2.-3.günlerinde yapılan bazal AFC değerlendirmesiyle beraber östradiol kesilip FPS için 150 IU u-HMG ve 150 IU r-FSH (follitropin alfa) kombinasyonu başlandı. Tedavinin 5. gününden itibaren gün aşırı seri follikülometri takipleri yapıldı.

Foliküllerden en büyüğü  $\geq 13-14$  mm olduğunda cetrorelix 0,25 mg günde tek doz tedaviye eklendi ve trigger gününe kadar devam edildi. 18 mm ve üzerinde  $\geq 3$  adet follikül izlendiğinde 0,2 mg triptorelin asetat (Gonapeptyl® 0,1 mg/ml enjektabl solüsyon, Ferring İlaç San ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye) ile agonist trigger yapıldı. Ancak sadece tek follikül geliştirilebilen başka stimüle olan follikül olmayan olgularda bu follikülün tek başına 18 mm ve üzerinde olması trigger için yeterli kabul edildi. Ovulasyon stimülasyonundan 35 saat sonra hastalara OPU yapıldı. İlk OPU işleminden sonra lutealiz için 5 gün ara verildi. FPS'ye yanıtız olgularda gonadotropin tedavisi kesilip 5 gün ara verildikten sonra LPS' a başlandı. LPS için FPS'deki ile aynı dozlarda ve aynı prensipler ile tedavi tamamlandı.

OPU işlemi sedasyon altında transvajinal ultrasonografi eşliğinde çift lümenli, 17 Gauge OPU iğnesi ile yapıldı. Aspire edilmiş olan kümülüs-oosit kompleksleri 2-4 saatlik inkübasyona alındıktan sonra, kümülüs ve korona radiata hücreleri hyaluronidaz ile ayrıldı. İnseminasyon için MII oositler ve MI oositler ICSI işlemine alındı. MI oositlere ICSI de şans vermemizin nedeni hasta grubumuzun kötü yanıtı, dolayısıyla zaten az sayıda oosit elde edilen olgular olmasıydı. Böylelikle çalışmamızda elde ettiğimiz MII ve MI oositlerin oranlarını değerlendirerek de stimülasyon başarımızı değerlendirmiş olduk. İnseminasyon sonrası elde edilen embriyolar 25 µL Irvine devamlı tekil kültür ortamında (CSCM-continous single culture medium) kültüre alındı. İnkübatör 37 derecede, %6 karbondioksit ve %5 oksijen ile ortam pH' ı 7.25-7.35 aralığında ve maksimum nem düzeyinde tutuldu. Fertilizasyon, cleavage, embriyo ve blastokist gelişim basamakları günlük olarak takip edildi. Embriyo takibi ve kalitelerinin belirlenmesi ESHRE'nin 2011 yılında belirlediği kriterlere göre yapıldı (108). Antagonist protokollerde OPU sonrasında embriyo gelişimini takiben, embriyo sayısı ve kalitesine göre 2, 3, 4 veya 5. günlerde ve USG kontrolünde endometriyum kalınlığı  $\geq 7$  mm ve üzerinde, tripple line; proliferatif görünümde, üç çizgi yapısında olduğunda, dolu mesane ile taze trans-abdominal USG eşliğinde taze embriyo transferleri yapıldı. Sağlık Bakanlığının mevzuatı doğrultusunda 1 veya 2 embriyo transfer edildi. Kalan embriyolardan dondurulmaya uygun kalitede olanlar donduruldu. DuoStim protokollerinde elde edilen kaliteli; dondurulmaya uygun tüm embriyolar total freezing şeklinde donduruldu.

ConStim protokolü yapılan hastalar ile DuoStim protokolü uygulanan hastaların FPS ve LPS'undan alınan toplam sonuçları demografik veriler, ortalama FSH ve AMH düzeyleri, ortalama AFC sayıları, siklus iptali oranları, siklus başına elde edilen oosit sayıları, ortalama fertilizasyon oranları, kullanılabilir embriyo oranları ve bu sonuçları elde etmek için uygulanan gonadotropin miktarları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca Duostim protokolü kendi içinde FP ve LP siklusları arasında aynı veriler açısından karşılaştırıldı.



## 4.BULGULAR

Çalışma 01/05/2017 ile 01/10/2019 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezinde toplam 151 kadın üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 22 ile 45 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $34,53 \pm 4,95$  dir. Çalışma DuoStim protokolü uygulanan 49 olgu, ConStim uygulanan ise 102 olgu olmak üzere toplam 151 olgu üzerinde yapılmıştır.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya katılan tüm hastaların tanımlayıcı özelliklerinin genel dağılımı

	Min-Max	Ortalama	SD	Medyan
<b>Kadın Yaş (yıl)</b>	22-45	34,53	4,95	35
<b>Kadın BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	17,6-36,9	24,88	4,34	24.2
<b>İnfertilite Süresi (Yıl)</b>	1-28	5,275	4,74	4

Çalışmaya katılan kadınların yaşları 22 ile 45 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $34,53 \pm 4,95$  yıldır. Eşlerin yaşları ise 28 ile 54 arasında değişmekte olup ortalama erkek yaşı  $37,23 \pm 5,58$  yıldır. Kadınların BMI düzeyleri 17,6 ile 36,9 kg/m<sup>2</sup> arasında değişmekte olup ortalaması  $24.88 \pm 4,34$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. İnfertilite süresi 1 ile 28 yıl arasında değişmekte olup ortalaması  $5.27 \pm 3.74$  yıldır.

**Tablo 4.2:** DuoStim ile ConStim Grupları arasında tanımlayıcı özelliklerin değerlendirmeleri

		<b>DuoStim (n:49)</b>	<b>ConStim(n:102)</b>	<b>p</b>
<b>Kadın Yaşı (yıl)</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	25-45 (37)	22-45 (34)	<sup>a</sup> <b>0,005</b> **
	<i>Ort±SD</i>	36,14±4,81	33,75±4,86	
<b>Kadın BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	17,6-36,9 (24,3)	17,7-32,9 (24)	<sup>a</sup> <b>0,203</b>
	<i>Ort±SD</i>	25,54±5	24,58±3,98	
<b>İnfertilite süresi (yıl)</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	1-28 (4)	1-22 (4)	<sup>b</sup> <b>0,924</b>
	<i>Ort±SD</i>	5,65±5,69	5,09±4,23	
<b>İnfertilite Nedenleri; n(%)</b>				<sup>d</sup> <b>0,133</b>
	<b>Tubal Faktör</b>	3 (6,1)	6 (5,9)	
	<b>Endometriyozis</b>	0 (0)	8 (7,8)	
	<b>Anovulasyon</b>	0 (0)	5 (4,9)	
	<b>Düşük Overyan Rezerv</b>	24 (49,0)	45 (44,1)	
	<b>İleri Pelvik Adezyon</b>	1 (2)	0 (0)	
	<b>Mulleriyen Anomali</b>	0 (0)	1 (1)	
	<b>Mix Tip<sup>e</sup></b>	9 (18,4)	11 (10,8)	
	<b>Açıklanamayan İnfertilite</b>	12 (24,5)	26 (25,5)	
<b>Poseidon sınıflaması alt grupları, n(%)</b>				<sup>c</sup> <b>0,177</b>
	<b>Grup1a</b>	4 (8,2)	13 (12,7)	
	<b>Grup 1b</b>	3 (6,1)	22 (21,6)	
	<b>Grup 2a</b>	4 (8,2)	7 (6,9)	
	<b>Grup 2b</b>	6 (12,2)	8 (7,8)	
	<b>Grup 3</b>	10 (20,4)	19 (18,6)	
	<b>Grup 4</b>	22 (44,9)	33 (32,4)	
<b>FSH</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	2,2-24 (6)	1,1-31,9 (5,8)	<sup>b</sup> <b>0,682</b>
	<i>Ort±SD</i>	7,1±3,95	6,93±4,17	
<b>AMH</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-3,9 (0,6)	0-9,7 (1)	<sup>b</sup> <b>0,034</b> *
	<i>Ort±SD</i>	1,15±1,08	1,77±1,88	
<b>Ortalama AFC</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-12 (2,5)	1-20 (4,5)	<sup>b</sup> <b>0,001</b> **
	<i>Ort±SD</i>	3,45±2,38	5,42±3,91	

<sup>a</sup>Student t test

<sup>b</sup>Mann Whitney U test

<sup>c</sup>Ki kare test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton test

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

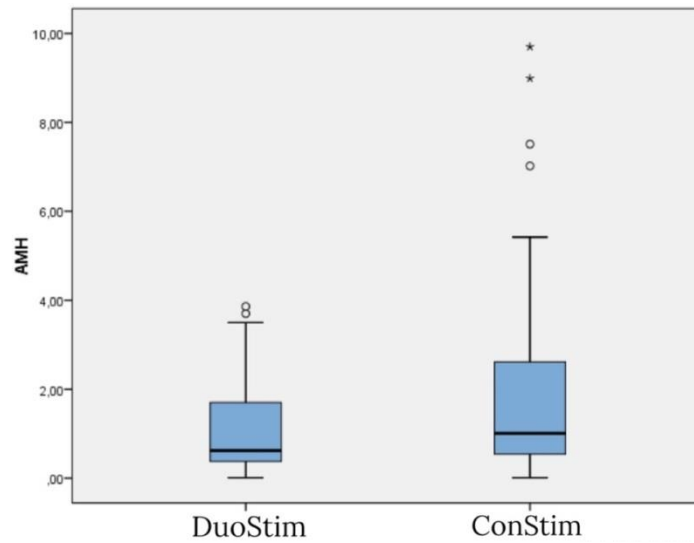
<sup>e</sup>Mixt tip infertilitede endometriozis, tubal faktör ve düşük overyan rezerv tanılarının kombinasyonları bulunmaktadır.

Grupların yaşlara göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0,01$ ); Duostim grubu olgularda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Katılımcıların BMI düzeyleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ); İnfertilite süreleri de gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

İnfertilite nedenleri incelendiğinde en yüksek oranda infertilite düşük overyan rezerv ve açıklanamayan infertilite olarak görülmüş, gruplara göre infertilite nedenlerine göre dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

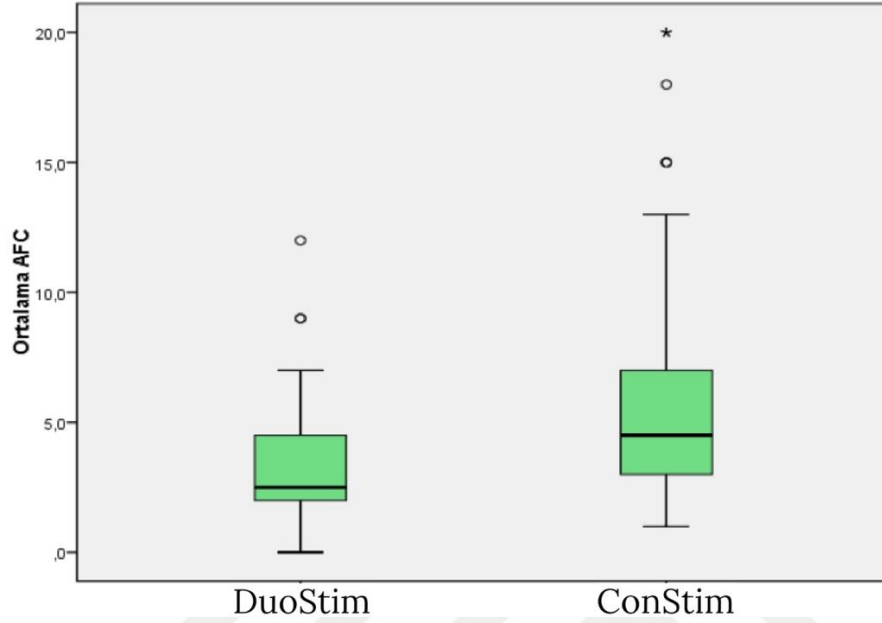
Poseidon sınıflaması alt grupları dağılımları iki gruba göre anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ). Ancak Grup 1b'in ConStim grubunda; Grup 4'ün ise DuoStim grubunda yüksek olması dikkat çekicidir. Gruplara göre FSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ).

AMH düzeyleri ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş olup, ConStim grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).



Şekil 4.1: AMH düzeylerinin DuoStim ve ConStim protokollerindeki olgulardaki dağılımı

Ortalama AFC düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ConStim grubunda DuoStim grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).



**Şekil 4.2:** Ortalama AFC sayılarının DuoStim ve ConStim protokollerindeki olgulardaki dağılımı

**Tablo 4.3:** Tedavilere verilen yanıtın DuoStim protokolünün kendi içinde FPS vs. LPS, ayrıca DuoStim toplam verileri vs. ConStim açılarından karşılaştırmaları

		DuoStim FPS ile LPS'nin sonuçlarının karşılaştırması			DuoStim toplam sonuçları ile ConStim Karşılaştırması		
		DuoStim FPS	DuoStim LPS	$^d p$	DuoStim	ConStim	$^b p$
Siklus İptali; n (%)							$^e 0,728$
İptal yapılmadı		47 (95,9)	46 (93,9)	<b>0,564</b>	45 (91.8)	96 (94.1)	
İptal yapıldı		2 (4,1)	3 (6,1)		4 (8.2)	6 (5.9)	
Trigger günü E2	Min-Max (medyan)	96-2648 (701)	0-2765 (696)	<b>0,664</b>	48-2505 (696)	0-8826 (1111)	$^b 0,003$ **
	Ort±SD	816,37±614,27	876,65 ±668,19		846,51 ±590,46 <sup>β</sup>	1358,48 ±1156,15	

		DuoStim FPS ile LPS'nin sonuçlarının karşılaştırması			DuoStim toplam sonuçları ile ConStim Karşılaştırması		
		DuoStim FPS	DuoStim LPS	<sup>d</sup> p	DuoStim	ConStim	<sup>b</sup> p
Trigger günü $\geq 17$ mm folliküller-in sayıları	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-6 (2)	0-9 (2)	<b>0,025*</b>	1-11 (4)	0-9 (3)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>SD</i>	1,96 $\pm$ 1,34	2,51 $\pm$ 1,79		4,47 $\pm$ 2,51	2,94 $\pm$ 1,72	
Trigger günü 15-17mm arasındaki folliküller-in sayıları	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-5 (1)	0-6 (1)	<b>0,048*</b>	0-10 (2)	0-11 (2)	<b><sup>b</sup>0,029*</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>SD</i>	1,16 $\pm$ 1,34	1,63 $\pm$ 1,5		2,8 $\pm$ 2,34	1,92 $\pm$ 1,85	
Trigger günü 10-15mm arasındaki folliküller-in sayıları	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-9 (1)	0-8 (1)	<b>0,378</b>	0-17 (3)	0-13 (2)	<b><sup>b</sup>0,085</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>SD</i>	1,73 $\pm$ 1,91	2,2 $\pm$ 2,39		3,94 $\pm$ 3,57	2,92 $\pm$ 2,86	
Trigger <10mm boyutlu folliküller-in sayıları	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-16 (3)	0-10 (3)	<b>0,286</b>	0-23 (7)	0-20 (2)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>SD</i>	3,73 $\pm$ 3,4	3,2 $\pm$ 2,74		6,94 $\pm$ 4,98	3,7 $\pm$ 4,29	
Toplam tedavi süresi	<i>Min-Max (medyan)</i>	7-19 (12)	5-25 (15)	<b><sup>c</sup>0,004**</b>	7-42 (27)	0-21 (12)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>SD</i>	12,92 $\pm$ 2,52	14,49 $\pm$ 3,29		27,40 $\pm$ 4,58	12,25 $\pm$ 2,74	
Hasta başına ortalama COC sayısı	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-8 (3)	0-15 (3)	<b>0,011*</b>	0-19 (5)	0-16 (5)	<b>0,138</b>
	<i>Ort<math>\pm</math>SD</i>	2,80 $\pm$ 2,18	4,00 $\pm$ 3,7		6,8 $\pm$ 5,3	5,05 $\pm$ 3,42	



		DuoStim FPS ile LPS'nin sonuçlarının karşılaştırması			DuoStim toplam sonuçları ile ConStim Karşılaştırması		
		DuoStim FPS	DuoStim LPS	<sup>d</sup> p	DuoStim	ConStim	<sup>b</sup> p
Hasta başına ortalama M2 oosit sayısı	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-7 (2)	0-13 (3)	<b>0,004*</b>	0-17 (4)	0-9 (3)	<b>0,022*</b>
	<i>Ort±SD</i>	2,00±1,7	3,06±2,93		5,06±4,14	3,21±2,26	
Hasta başına ortalama M1 oosit sayısı	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-2 (0)	0-5 (0)	<b>0,079</b>	0-7 (0)	0-4 (0,5)	<b>0,435</b>
	<i>Ort±SD</i>	0,29±0,58	0,53±1		0,81±1,35	0,83±0,98	
Fertilize oosit sayısı	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-7 (2)	0-10 (2)	<b>0,027*</b>	0-14 (4)	0-9 (3)	<b>0,021*</b>
	<i>Ort±SD</i>	1,9±1,6	2,57±2,43		4,46±3,51	2,94±2,15	
Hasta başına kullanılabilir 72.saat Embriyo sayısı	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-6 (1)	0-6 (1)	<b>0,237</b>	0-8 (2)	0-8 (2)	<b>0,016*</b>
	<i>Ort±SD</i>	1,55±1,45	1,32±1,46		2,88±2,33	1,89±1,81	
Hasta başına kullanılabilir Blastokist sayısı	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-2 (0)	0-4 (0)	<b>0,011*</b>	0-5 (0)	0-5 (0)	<b>0,095</b>
	<i>Ort±SD</i>	0,10±0,36	0,49±1,00		0,59±1,15	0,40±1,04	
Ortalama fertilizasyon oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (100)	0-112,5 (66,7)	<b>0,110</b>	0-100 (83,3)	0-100(83,3)	<b>0,494</b>
	<i>Ort±SD</i>	70,07±39,85	59,23±38,65		78,42 ±24,15	74,43 ±27,13	

		DuoStim FPS ile LPS'nin sonuçlarının karşılaştırması			DuoStim toplam sonuçları ile ConStim Karşılaştırması		
		DuoStim FPS	DuoStim LPS	<sup>d</sup> p	DuoStim	ConStim	<sup>b</sup> p
Hasta başına kullanılabilir embriyo oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (67)	0-100(50)	<b>0,001*</b>	0-100 (66,7)	0-100 (57,1)	<b>0,229</b>
	<i>Ort±SD</i>	61,92±39,17	47,20±35,80		65,67 ±24,44	58,98 ±30,63	
Elde edilen embriyoların kullanılabilir oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (100)	0-150 (100)	<b>0,001*</b>	0-100 (94,4)	0-100 (100)	<b>0,785</b>
	<i>Ort±SD</i>	84,59±28,45	82,47±28,77		84.42 ±21,10	79.67 ±28.32	
Blastulasyon Oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (0)	0-100 (0)	<b>0,001*</b>	0-100 (0)	0-100 (0)	<b>0,148</b>
	<i>Ort±SD</i>	6,49±22,61	17,16±30,29		13,28 ±24,12	10,24 ±23,78	
Hasta başına 72.saat Embriyo kalite oranı (%)							
İyi kalite oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (100)	0-100 (33,3)	<b>0,081</b>	0-100 (83,3)	0-100 (32,5)	<b>0,006**</b>
	<i>Ort±SD</i>	61,33±45,82	45,75±47,45		67,78 ±39,17	44,18 ±45,55	
Orta kalite oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (0)	0-100 (0)	<b>0,571</b>	0-100 (0)	0-100 (0)	<b>0,417</b>
	<i>Ort±SD</i>	12,14±27,71	15,48±32,45		17,93±28,41	29,35±40,97	

		DuoStim FPS ile LPS'nin sonuçlarının karşılaştırması			DuoStim toplam sonuçları ile ConStim Karşılaştırması		
		DuoStim FPS	DuoStim LPS	<sup>d</sup> p	DuoStim	ConStim	<sup>b</sup> p
Hasta başına Blastokist kalite oranı (%)							
İyi kalite oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (0)	0-100 (0)	<b>0,360</b>	0-100 (26,7)	0-100 (50)	<b>0,275</b>
	<i>Ort±SD</i>	10,71±28,94	23,21±1932,38		32,38±35,98	47,50±38,72	
Orta kalite oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-100 (0)	0-100 (12,5)	<b>0,611</b>	0-100 (16,7)	0-100 (0)	<b>0,853</b>
	<i>Ort±SD</i>	14,28±36,34	23,21±29,63		25,47±30,67	25,00±36,51	
Kötü kalite oranı (%)	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-50 (0)	0-100 (41,7)	<b>0,023*</b>	0-100 (45)	0-100 (0)	<b>0,245</b>
	<i>Ort±SD</i>	3,57±13,63	39,28±40,61		42,14±39,01	27,50±40,41	

<sup>b</sup>Mann Whitney U test    <sup>e</sup>Fisher Exact test    <sup>c</sup>Paired Samples test    <sup>d</sup>Wilcoxon Signed Rank test  
\* $p < 0,05$     \*\* $p < 0,01$

<sup>β</sup> DuoStim grubunda trigger gününde E2 değeri FP ve LP stimülasyonlarındaki trigger günü E2 değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4.4:** Bir tane MII oosit ve kullanılabilir embriyo başına kullanılan eksojen gonadotropin miktarlarının DuoStim ve ConStim arasında karşılaştırması

		<b>DuoStim</b>	<b>ConStim</b>	<sup>b</sup> <i>p</i>
<b>Oosit başına kullanılan HMG miktarı</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	175-8400 (570)	0-2400 (287,5)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±SD</i>	1087,85±1419,92	435,69±473,88	
<b>Oosit başına kullanılan RFSH miktarı</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	139-4400 (660)	0-3000 (412,5)	<b>0,008**</b>
	<i>Ort±SD</i>	1028,37±1055,55	572,62±492,76	
<b>Kullanılabilen Embriyo başına kullanılan HMG miktarı</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	175-8400 (900)	0-3300 (450)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±SD</i>	1389,96±1440,62	670,23±756,99	
<b>Kullanılabilen Embriyo başına kullanılan RFSH miktarı</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	262,5-4400 (800)	0-3000 (737,5)	<b>0,025*</b>
	<i>Ort±SD</i>	1324,09±1068,84	878,88±603,46	

<sup>b</sup>Mann Whitney U test

\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

**Tablo 4.5:** DuoStim protokolünde FP ve LP sikluslarında ortalama kullanılan eksojen gonadotropin miktarlarının karşılaştırması

		<b>DuoStim FPS</b>	<b>DuoStim LPS</b>	<sup>d</sup> <i>p</i>
<b>HMG Toplam Dozu</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-3900 (1350)	300-4500 (1800)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±SD</i>	1529,08±644,96	1868,88±711,81	
<b>RFSH Toplam Dozu</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	0-3500 (1350)	300-4000 (1800)	<b>0,002**</b>
	<i>Ort±SD</i>	1524,49±547,19	1832,4±571,32	
<b>GNRH Antagonist toplam dozu (MG)</b>	<i>Min-Max (medyan)</i>	0,3-3,3 (1)	0-4 (1,3)	<b>0,001**</b>
	<i>Ort±SD</i>	1,11±0,48	1,36±0,66	

<sup>d</sup>Wilcoxon Signed Rank test

\*\**p*<0,01

Siklus iptal oranları açısından DuoStim ve ConStim grupları arasında da DuoStim protokolü kendi içinde FP ve LP Stimülasyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

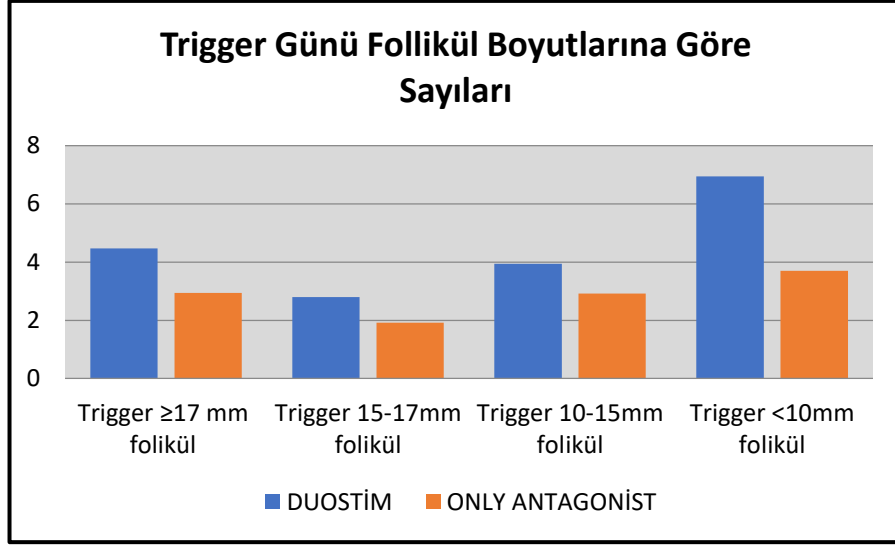
Trigger günü E2 düzeyleri karşılaştırıldığında DuoStim FP ve LP Stimülasyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak ConStim grubunda DuoStim toplam değerlerine göre estradiol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ). DuoStim toplam değerleri FP ve LP stimülasyonlarındaki E2 değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Trigger gününde 17 mm ve üzerindeki boyutta olan folliküllerin sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır; ConStim grubunda DuoStim FPS+LPS toplamına göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur ( $p<0,01$ ), DuoStim grubunda LPS'da FPS'dan daha fazla bulunmuştur( $p<0,05$ ).

Trigger gününde 15- 17 mm arasındaki folliküllerin sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır; ConStim grubunda DuoStim FPS+LPS toplamına göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ), DuoStim grubunda LPS'de anlamlı olarak FPS den daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

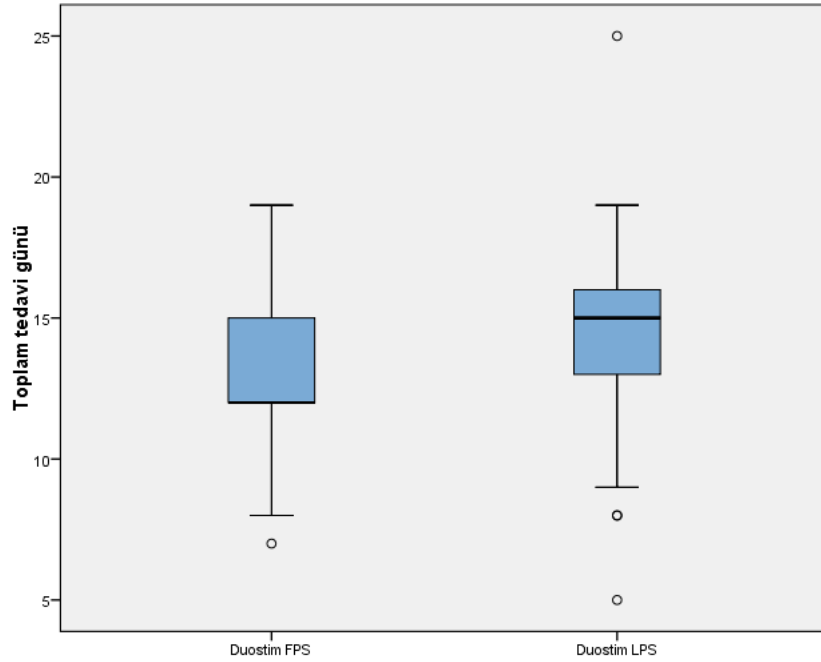
Trigger gününde 10 -15 mm arasındaki folliküllerin sayıları açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Trigger günü 10 mm altındaki folliküllerin sayıları açısından DuoStim grubu kendi içinde FPS ve LPS arasında anlamlı bir farklılık göstermezken, toplam sonuç ile Constim karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); ConStim grubunda anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur.



**Şekil 4.3:** Trigger günü follikül boyutlarına göre sayılarının DuoStim vs ConStim (Only Antagonist) karşılaştırmasındaki dağılımı.

Gruplara göre tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. DuoStim grubunda tedavi süresi anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Bu durum DuoStim grubunda FPS ve LPS olmak üzere iki kez stimülasyon yapıldığı için beklenen bir sonuçtur. Ancak DuoStim grubu kendi içinde incelendiğinde LPS’de tedavi süresi FPS’den daha uzundur ( $p < 0,01$ ).

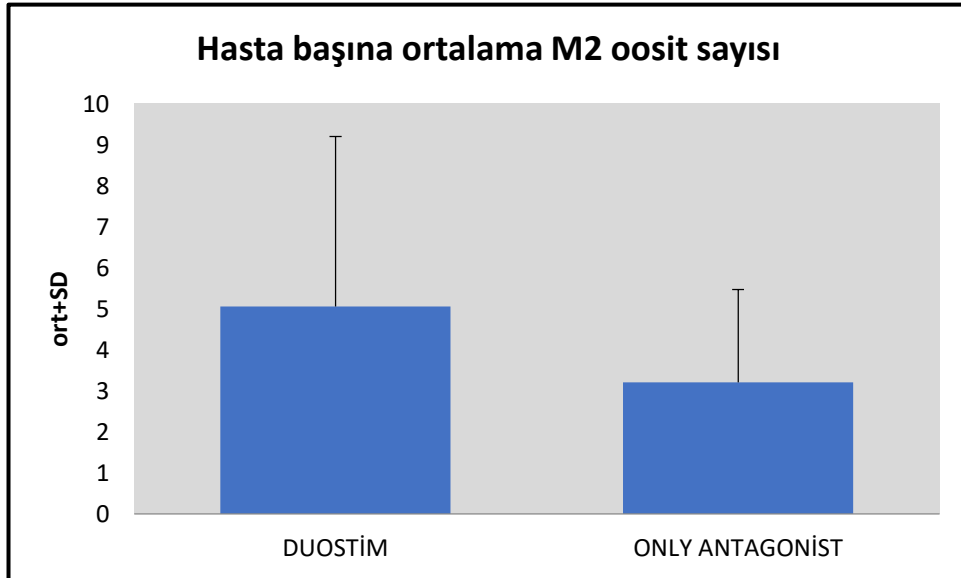


**Şekil 4.4:** DuoStim FPS ve LPS ‘de toplam tedavi günlerinin karşılaştırması

DuoStim grubunda kendi içinde FPS ve LPS’de yapılan OPU’larda toplam COC sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ); LPS’ de COC sayısı FPS’den daha fazladır. Ancak DuoStim toplam sonuçları ile ConStim karşılaştırıldığında ise gruplar arasında hasta başına ortalama COC sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

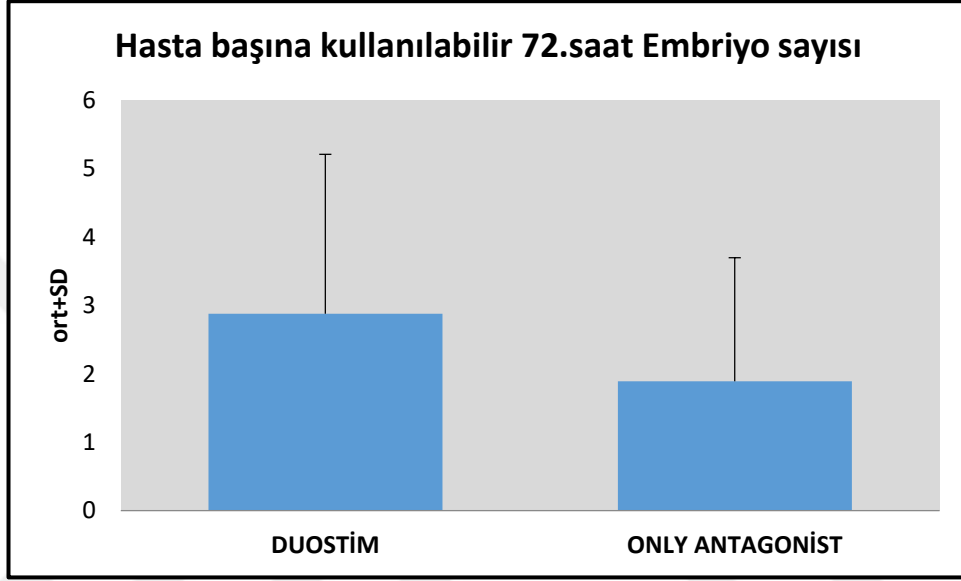
Hasta başına ortalama M2 oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ); DuoStim grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ve ayrıca DuoStim grubu kendi içinde karşılaştırıldığında FPS ve LPS protokollerinin siklus başına düşen M2 oosit sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); LPS de M2 oosit sayısı FPS’den daha fazladır. Hasta başına ortalama M1 oosit sayıları arasında ise her iki karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Fertilize oosit sayıları arasındaki farklılık her iki karşılaştırma grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ); DuoStim/ConStim karşılaştırmasında DuoStim grubunda, FPS/LPS karşılaştırmasında LPS protokolünde fertilize oosit sayısı daha fazladır.



Şekil 4.5: Hasta başına ortalama M2 oosit sayılarının DuoStim ve ConStim protokollerine göre dağılımı.

Hasta başına kullanılabilir 72.saat embriyo oranları açısından DuoStim toplam sonuçlar ile ConStim grupları arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ); DuoStim grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Ancak DuoStim grubu kendi içinde incelendiğinde FP ve LP stimülasyonları arasında siklus başına kullanılabilir 72.saat embriyo sayıları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.6:** Hasta başına kullanılabilir 72.saat Embriyo sayılarının DuoStim ve ConStim protokollerindeki dağılımı.

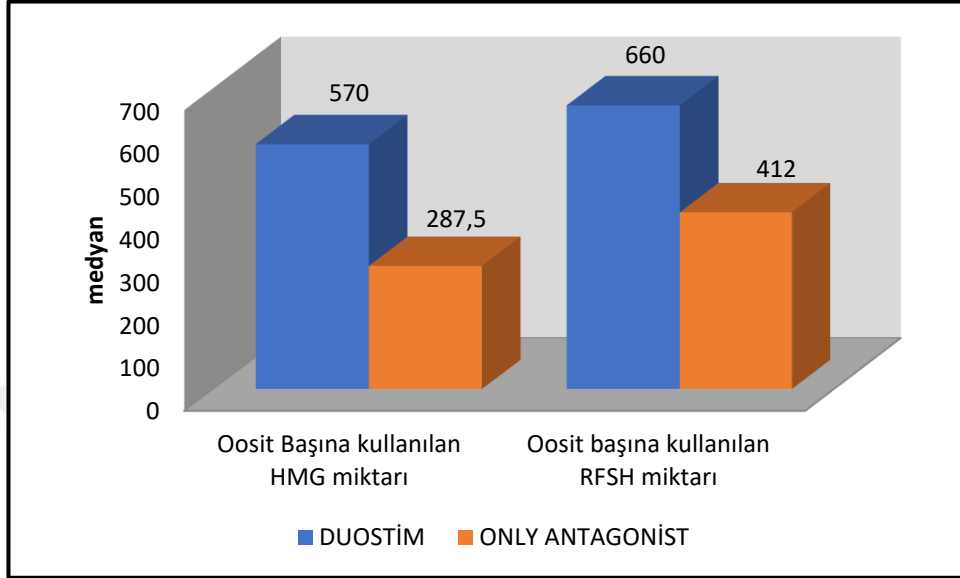
Hasta başına kullanılabilir blastokist sayısı, ortalama fertilizasyon oranı, hasta başına kullanılabilir embriyo oranı ve elde edilen embriyoların kullanılabilme oranları gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). DuoStim grubu kendi içinde karşılaştırıldığında FPS ve LPS arasında ortalama fertilizasyon oranı açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken Hasta başına kullanılabilir blastokist sayıları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ); LPS protokolünde blastokist sayısı daha fazladır.

DuoStim toplam sonuçları ile ConStim gruplarının karşılaştırmasında blastulasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

DuoStim toplam sonuçları ile ConStim gruplarına göre oosit başına kullanılan hMG miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); DuoStim grubunda bu miktar anlamlı düzeyde yüksektir.



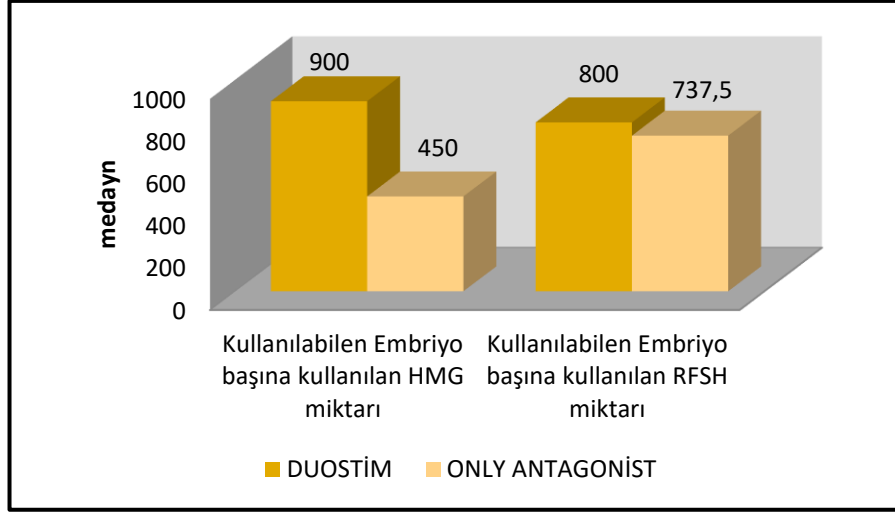
DuoStim toplam sonuçları ile ConStim gruplarına göre oosit başına kullanılan r-FSH miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); DuoStim grubunda bu miktar anlamlı düzeyde yüksektir.



**Şekil 4.7:** Toplanan her bir MII oosit başına kullanılan hMG ve r-FSH miktarlarının DuoStim toplamı ile ConStim karşılaştırmasındaki dağılımı.

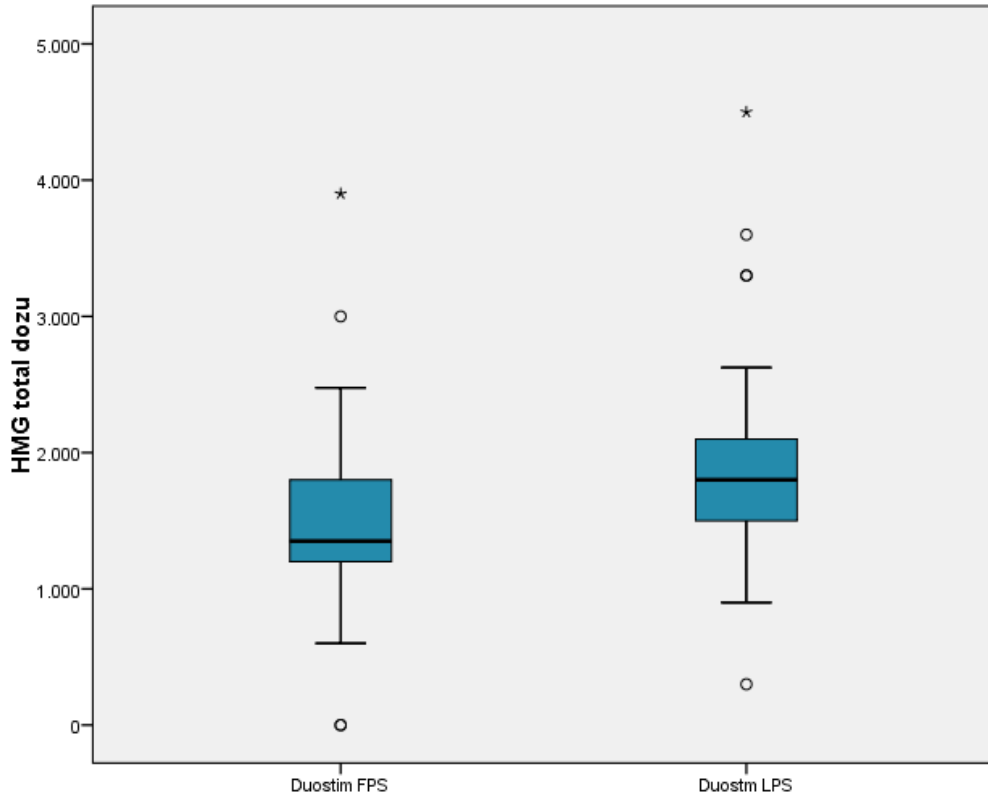
Kullanılabilen embriyo başına kullanılan hMG miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); DuoStim toplam sonuçları grubunda bu miktar ConStim protokolüne göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.

Kullanılabilen embriyo başına kullanılan r-FSH miktarları açısından DuoStim toplam sonuçları ile ConStim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ); DuoStim grubunda bu miktar anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.



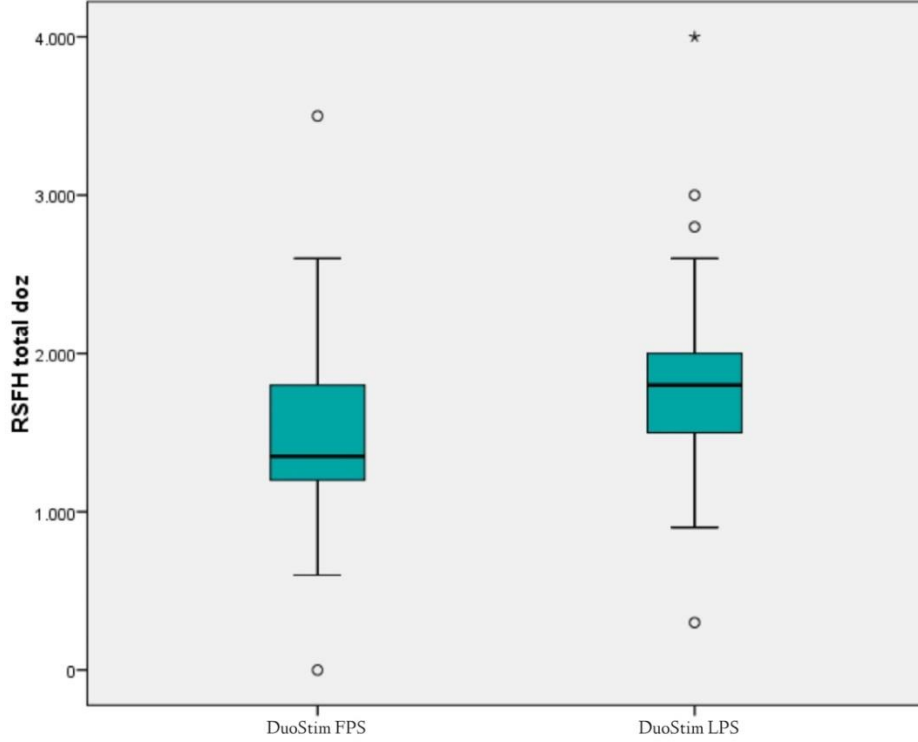
**Şekil 4.8:** DuoStim toplam sonuçları ile ConStim karşılaştırmasında kullanılabilen Embriyo başına kullanılan HMG ve RFSH miktarlarının dağılımı.

Duostim grubunda FPS ve LPS protokollerinin HMG toplam dozları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0,01$ ); LPS de HMG toplam dozu FPS'den daha yüksektir.



**Şekil 4.9:** DuoStim FP ve LP stimülasyonlarında kullanılan hMG total dozu dağılımı

Duostim grubunda FPS ve LPS'nin r-FSH toplam dozları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); LPS de kullanılan r-FSH toplam dozu FPS'dekinden daha yüksektir.



Şekil 4.10: DuoStim FP ve LP stimülasyonlarında kullanılan r-FSH total dozu dağılımı

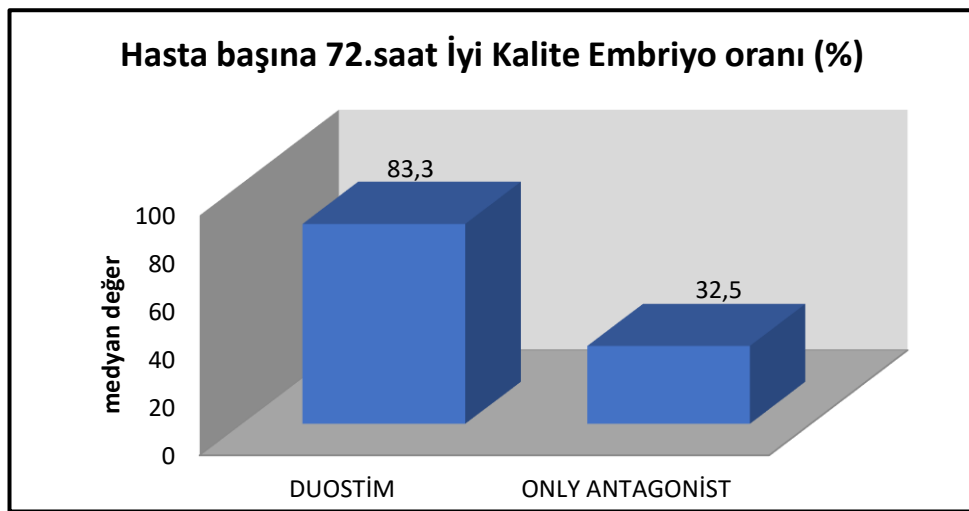
GnRH antagonist toplam dozları da Duostim grubunda FPS ve LPS arasında anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,01$ ); LPS protokolünde GnRH antagonisti toplam dozları daha yüksektir.

DuoStim toplam sonuçları ile ConStim gruplarına göre hasta başına 72.saat embriyo iyi kalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ); Duostim grubunda iyi kalite anlamlı düzeyde yüksektir ancak orta kalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). DuoStim protokolü kendi içinde incelendiğinde ise hasta başına düşen 72.saat embriyo kalite oranları incelendiğinde, iyi kalite oranı ve orta kalite oranları FPS ve LPS protokollerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.3 deki veriler irdelendiğinde DuoStim grubunda elde edilen blastokist sayısı  $0,59\pm 1,15$  iken ConStim grubunda bu sayı  $0,40\pm 1,04$  olup, yaklaşık % 50 daha fazla

sayıda embriyo elde edilmiş olmasına rağmen bu farklılığın, muhtemelen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle istatistiksel anlamlı değere ulaşamadığı görülmüştür ( $p= 0,095$ ). Bu noktada dikkati çeken önemli bir hususta, DuoStim' in luteal fazında folliküler fazına göre yaklaşık 5 kat daha fazla blastokist oluşmasıdır ( $p= 0.011$ ). Başka bir bakış açısıyla DuoStim' in luteal fazında oluşan blastokist sayısı ile ConStim sonucunda oluşan blastokist düzeyi benzer sayıdadır ( $P= 0.190$ ). Bu bulgular DOR hastalarında uygulanan DuoStim' in özellikle LPS sonucunda elde edilen embriyo sayısının önemini ortaya koymaktadır. DOR hastalarında DuoStim yerine ConStim uygulanmış, sadece FPS la kalınmış olsaydı  $0,59\pm 1,15$  blastokist yerine  $0,10\pm 0,36$  (%16,9) blastokist elde edilmiş olacaktı. Bu bulgunun nedeninin araştırılması önemlidir. İkinci dalgada gelmekte olan folliküller, luteal dönemdeki programlanmış atrezi sürecine maruz kalmadan yapılan stimülasyonla kurtarılmakta, böylece istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla oosit, MII oosit, blastokist sayısına ulaşılabilmektedir.

DuoStim kendi içinde incelendiğinde FPS ve LPS arasında siklus başına, ayrıca toplam sonuçlar ConStim ile karşılaştırıldığında hasta başına Blastokist iyi ve orta kalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ); kötü blastokist kalitesi duostim toplam grubu ile ConStim arasında fark saptanmazken LPS'de FPS'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).



**Şekil 4.11:** Hasta başına 72.saat iyi kalite embriyo oranlarının DuoStim ve ConStim gruplarındaki dağılımı

**Tablo 4.6:** Poseidon sınıflaması alt gruplarında DuoStim FPS, LPS, DuoStim toplam ve ConStim gruplarına göre değerlendirmeler

		Hasta başına ortalama M2 oosit sayısı		Kullanılabilir Embriyo Sayısı		Hasta başına kullanılabilir 72.saat Embriyo sayısı		Hasta başına kullanılabilir Blastokist sayısı	
		Min-Max (medyan)	Ort±SD	Min-Max (medyan)	Ort±SD	Min-Max (medyan)	Ort±SD	Min-Max (medyan)	Ort±SD
Grup 1	<b>FPS</b>	1-5 (3)	2,71±1,50	1-4 (2)	2,00±1,00	0-4 (2)	1,71±1,25	0-1 (0)	0,29±0,49
	<b>LPS</b>	0-9 (5)	4,57±2,88	0-6 (3)	3,00±2,16	0-6 (1)	2,29±2,43	0-4 (0)	0,71±1,50
	<b>p</b>	<b>0,017*</b>		<b>0,276</b>		<b>0,796</b>		<b>0,414</b>	
	<b>DUOSTİM (n=7)</b>	2-13 (6)	7,29±3,9	2-8 (6)	5,00±2,38	1-8 (3)	4,00±2,94	0-5 (0)	1±1,83
	<b>CONSTİM(n=35)</b>	0-9 (4)	4,00±2,09	0-8 (2)	2,63±1,85	0-8 (2)	2,00±1,75	0-5 (0)	0,66±1,33
	<b>p</b>	<b>0,031*</b>		<b>0,017*</b>		<b>0,092</b>		<b>0,445</b>	
Grup 2	<b>FPS</b>	1-5 (3)	2,80±1,69	0-4 (2,5)	2,30±1,49	0-4 (2,5)	2,3±1,49	0-0 (0)	0±0
	<b>LPS</b>	0-13 (4,5)	5,3±3,68	0-5 (2)	2,50±1,51	0-4 (2)	1,6±1,35	0-3 (0)	0,9±1,29
	<b>p</b>	<b>0,048*</b>		<b>0,668</b>		<b>0,196</b>		<b>0,066</b>	
	<b>DUOSTİM (n=10)</b>	1-17 (6,5)	8,10±4,95	0-9 (5)	4,80±2,44	0-7 (4,5)	3,90±2,33	0-3 (0)	0,9±1,29
	<b>CONSTİM (n=15)</b>	0-7 (5)	3,87±2,39	0-7 (2)	2,20±1,93	0-7 (2)	1,40±1,84	0-4 (0)	0,8±1,26
	<b>P</b>	<b>0,031*</b>		<b>0,006**</b>		<b>0,011*</b>		<b>0,746</b>	

		Hasta başına ortalama M2 oosit sayısı		Kullanılabilir Embriyo Sayısı		Hasta başına kullanılabilir 72.saat Embriyo sayısı		Hasta başına kullanılabilir Blastokist sayısı	
		Min-Max (medyan)	Ort±SD	Min-Max (medyan)	Ort±SD	Min-Max (medyan)	Ort±SD	Min-Max (medyan)	Ort±SD
Grup 3	<b>FPS</b>	0-7 (1)	1,70±2,00	0-6 (2)	1,80±1,69	0-6 (1,5)	1,70±1,70	0-1 (0)	0,10±0,32
	<b>LPS</b>	0-7 (2)	2,5±2,46	0-4 (1,5)	1,60±1,43	0-3 (0,5)	1,1±1,29	0-3 (0)	0,50±0,97
	<b>p</b>	<b>0,014*</b>		<b>0,903</b>		<b>0,272</b>		<b>0,102</b>	
	<b>DUOSTİM (n=10)</b>	0-11 (3,5)	4,20±3,82	0-8 (3)	3,4±2,55	0-8 (2,5)	2,80±2,57	0-4 (0)	0,6±1,26
	<b>CONSTİM(n=19)</b>	0-6 (3)	3,16±1,83	0-7 (3)	2,89±2	0-7 (3)	2,89±2,00	0-0 (0)	0±0
	<b>p</b>	<b>0,693</b>		<b>0,643</b>		<b>0,763</b>		<b>0,013*</b>	
Grup 4	<b>FPS</b>	0-5 (1)	1,55±1,5	0-5 (1)	1,18±1,3	0-5 (1)	1,09±1,31	0-2 (0)	0,09±0,43
	<b>LPS</b>	0-7 (1)	1,82±1,97	0-4 (1)	1,32±1,21	0-4 (1)	1,00±1,11	0-2 (0)	0,23±0,61
	<b>p</b>	<b>0,001**</b>		<b>0,658</b>		<b>0,730</b>		<b>0,450</b>	
	<b>DUOSTİM (n=22)</b>	0-10 (3)	3,36±2,94	0-8 (2)	2,50±2,15	0-6 (1,5)	2,09±1,8	0-2 (0)	0,32±0,72
	<b>CONSTİM (n=33)</b>	0-8 (1)	2,09±2,23	0-6 (1)	1,55±1,6	0-6 (1)	1,42±1,56	0-4 (0)	0,18±0,77
	<b>p</b>	<b>0,099</b>		<b>0,090</b>		<b>0,153</b>		<b>0,187</b>	

Mann Whitney U test

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

**Poseidon sınıflaması Grup 1a ve 1b olan olgularda;** hasta başına ortalama M2 oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ); DuoStim toplam sonuçlarında ConStim grubuna göre ve LPS grubunda FPS grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur.

Kullanılabilir embriyo sayısı gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup ( $p<0,05$ ); DuoStim grubunda ConStim grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. FPS ve LPS karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır( $p>0,05$ ).

Hasta başına kullanılabilir 72.saat embriyo sayıları ve hasta başına kullanılabilir blastokist sayısı açısından her iki grubun karşılaştırmasında, DuoStim grubunda ConStim grubuna göre 72.saat embriyo sayıları iki kat ve blastokist sayıları ise yaklaşık % 50 daha fazla olma birlikte, muhtemelen hasta sayısının azlığı nedeniyle bu farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Poseidon sınıflaması Grup 2a ve 2b olan olgularda;** DuoStim grubunda hasta başına elde edilen ortalama M2 oosit, D2, D3 embriyo sayıları, ConStim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Buna karşın blastokist sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

DuoStim grubunda hasta başına elde edilen ortalama M2 oosit sayısı LPS da FPS dan daha fazla bulunmuştur. Buna karşın D2, D3 embriyo sayıları yönünden FPS ve LPS karşılaştırmasında farklılık saptanmamıştır( $p>0,05$ ). LPS da elde edilen D5 embriyo sayısı FPS dan fazla olmakla birlikte, farklılık istatistiksel anlamlı değere ulaşmamıştır.

**Poseidon sınıflaması Grup 3 olan olgularda;** DuoStim toplam sonuçları ile ConStim grupları karşılaştırmasında hasta başına ortalama M2 oosit sayıları, D2 ve D3 embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta başına kullanılabilir blastokist sayısı gruplara göre anlamlı farklılık göstermiş olup, DuoStim toplam sonuçları grubunda anlamlı düzeyde yüksektir; ConStim D5 embriyo sayısı  $0\pm 0$  iken DuoStim D5 embriyo sayısı  $0,6\pm 1,26$  olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu fark muhtemelen DuoStim in LPS da elde edilen D5 embriyo sayısının FPS ve ConStim gruplarında elde edilen D5 embriyo sayısından fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

DuoStim protokolleri kendi içinde FPS ve LPS karşılaştırıldığında siklus başına ortalama M2 oosit sayıları LPS grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ). Kullanılabilir D2, D3 embriyo sayısı yönünden DuoStim FPS ve LPS protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ). D5 embriyo sayısı yönünden gruplar karşılaştırıldığında LPS grubunda oluşan D5 embriyo sayısı FPS dan yaklaşık 5 kat fazladır ( $0,50 \pm 0,97$  vs  $0,10 \pm 0,32$ ). Bu farklılığa rağmen muhtemelen gruplardaki hasta sayı azlığı nedeni D5 embriyo sayısı açısından DuoStim FPS ve LPS protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ).

**Poseidon sınıflaması Grup 4 olan olgularda;** DuoStim toplam sonuçları ile ConStim grubu sonuçları karşılaştırmasında hasta başına ortalama M2 oosit sayıları, D2, 3 ve 5 embriyo sayıları yönünden, DuoStim grubunda tüm parametrelerde % 50 ve daha fazla sayılar elde edilmesine rağmen, muhtemelen hasta sayıları yetersizliği nedeniyle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

DuoStim protokolleri kendi içinde FPS ve LPS karşılaştırıldığında, siklus başına ortalama M2 oosit sayıları arasında duostim protokolleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0,01$ ); LPS grubunda anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. D2, 3 ve özellikle D5 embriyo sayıları yönünden DuoStim LPS da daha fazla sayılar elde edilmiş olmasına rağmen, FPS ve LPS protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmamıştır ( $p > 0,05$ ).

#### **4.1 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi



karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher – Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.



## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Konvansiyonel yöntemlerin kullanıldığı KOH'da zayıf ovaryan yanıt insidansı %9-24 arasındadır (111). Henüz daha zayıf ovaryan yanıt vermesi beklenen hastaları belirlemek için dahi yeni yeni kriterler oluşurken, bu hastaların sağlıklı çocuk elde etmesini sağlamak YÜT'de yeni protokollerin ve çalışmaların oluşmasını sağlamaktadır. Bu protokollerin en yenilerinden biri DuoStim'dir. 2003 yılında Baerwald ve arkadaşlarının çoklu dalga teorisini yayınlamasının ardından 2009 yılında onkoloji hastalarında random start KOH ile başarılı gebelikler elde edildiğini gösteren yayınların oluşması, daha sonrasında luteal faz stimülasyon yapılmasının folliküler fazdakinden farklı olmadığı gösterilmesi ile 2013 yılında Shanghai protokolü oluşturulmuş ve buradan sadeleştirilerek türetilen günümüzdeki DuoStim protokolü elde edilmiştir (7,90–92,94–97). Ancak DuoStim'in ConStim'e üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. Bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar ya genel popülasyonda ya da Bologna kriterlerine göre belirlenen DOR nedenli infertillerde yapılmış çalışmalardır. Yaptığımız literatür araştırmasına göre bildiğimiz kadarıyla henüz POSEIDON sınıflamasına göre belirlenen zayıf ovaryan yanıtı hasta alt tiplerinde yapılmış bir karşılaştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmada hem DuoStim ile ConStim'i hem de DuoStim'deki FPS ile LPS'yi, POSEIDON sınıflamasına göre belirlenmiş olan zayıf ovaryan yanıtı hastalarda protokollerin sonuçları, kullanılan ilaç miktarları, elde edilen embriyo ve blastokist miktarları gibi kategorilerde karşılaştırdık.

### **DuoStim ile ConStim arasındaki karşılaştırma sonuçları**

Grupların genel tanımlayıcı özelliklerine bakıldığında DuoStim grubundaki hastaların ConStim grubuna göre yaşları daha ileri, AMH değerleri daha düşük, menstruasyonun 3.günü bakılan AFC'leri daha az olmasına rağmen, DuoStim sonucunda birçok parametrede ConStim'e göre daha iyi sonuçlar alınmıştır. Özellikle DuoStim LPS' da elde edilen oosit ve embriyolar DuoStim' in rakamsal değerlerinin artışına önemli katkıda bulunmuştur; DuoStim LPS' da elde edilen MII oosit ve blastokist sayısı FPS' dan istatistiksel belirgin derecede fazla olmaktadır ( $p < 0.05$ ).

Literatürde DuoStim-ConStim sonuçlarını karşılaştıran makalelere bakıldığında DOR grubunda bu çalışmayı yapan iki çalışma bulunmaktadır. Jin ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada 76 DuoStim protokolü, 52 sadece luteal faz protokolünü ve 132 mild stimülasyon protokolünü retrospektif olarak karşılaştırmışlar (104). Her iki çalışmada da DOR kriteri olarak Bologna kriterleri kullanılmıştır. Zhang ve arkadaşları ise 61 DuoStim ve 79 ConStim protokolünü uyguladıkları DOR vakalarının sonuçlarını retrospektif olarak paylaşmışlardır (106). Bu iki çalışmanın haricinde bu karşılaştırmayı DOR hastalarının haricinde yapan 3 ayrı çalışma daha bulunmaktadır (102,103,112).

DuoStim grubunda 5 gün arayla ardışık 2 siklus overyan stimülasyon ve oosit toplama işlemi yapıldığından dolayı toplam tedavi süresi beklendiği üzere, bizim çalışmamızda da, literatürde de daha uzun bulunmuştur (103).

Siklus iptali IVF de DOR grubunda sık karşılaşılan ve hem hastalar hem de ekip için motivasyonu düşüren bir durumdur. Bizim çalışmamızda siklus iptali oranları her iki grupta da benzer oranlarda bulunmuştur, ancak yukarıda bahsedilen 5 çalışmanın 2'sinde siklus iptali oranları belirtilmiş olup, her iki çalışmada da ConStim grupları, DuoStim grubuna göre daha yüksek siklus iptali oranları ile ilişkili bulunmuştur (103,104).

Tüm bu çalışmaların içerisinde sadece Cardoso ve arkadaşlarının çalışmasında ConStim olarak antagonist protokol kullanılmış, Martazzanova ve arkadaşları protokollerini belirtmemiş, diğer 3 makalede mild stimülasyon kullanılmıştır (102–104,106,112). Kullanılan gonadotropin miktarlarında karşılaştırmayı sadece Liu ve arkadaşları yapmış olup onlar DuoStim grubunda 2 kat daha fazla eksojen gonadotropin ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (103). DuoStim'de 2 kez stimülasyon yapıldığından dolayı bu durum beklenen bir sonuçtur. Bizim çalışmamızda bu yanlılığı azaltmak adına her iki grupta da elde edilen oosit ve embriyo başına ne kadar gonadotropin ihtiyacı olduğuna bakıldı. Hem oosit başına hem de kullanılabilir embriyo başına kullanılan hMG ve r-FSH miktarları DuoStim grubunda 2 kat daha fazla bulundu.

Trigger günü östradiol düzeyleri karşılaştırılırken DuoStim grubunda FPS ile LPS deki E2 düzeylerinin aritmetik ortalamaları ConStim' nun trigger günü E2 değeri ile

karşılaştırıldı. Trigger günü E2 düzeyleri Constim grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgunun nedeni olarak Tablo 1’ de de görüleceği üzere, DuoStim grubuna aldığımız hastaların overyan rezerv seviyesinin ConStim grubuna alınan hastalara göre daha düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Buna rağmen trigger günündeki follikül boyutları karşılaştırıldığında  $\geq 17$ mm, 15-17 mm arasındaki boyutlardaki folliküller ve  $< 10$ mm antral folliküller DuoStim grubunun toplamında daha fazla saptandı; Overyan rezerv seviyesindeki azlığa rağmen DuoStim sonucunda ConStim’ a göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla oosit ve blastokist elde edilebilmiştir. Bu karşılaştırmalar literatürdeki diğer kaynaklarda bulunmamaktadır.

Toplanan oosit sayıları yönünden toplam COC sayıları ve toplam MII oosit sayıları göz önüne alındı. Toplam COC sayısı ConStim’ a göre DuoStim grubunda daha fazla olmakla birlikte ( $6,8 \pm 5,3$  vs  $5,05 \pm 3,42$ ) bu fazlalık istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (Tablo 4.3,  $p= 0,138$ ). Literatürde ise yapılan çalışmalarda COC sayısı DuoStim grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur (102–104,112). Toplam MII oosit sayısı literatür ile uyumlu bir şekilde DuoStim grubunda ConStim grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olarak saptandı (Tablo 4.3;  $5,06 \pm 4,14$  vs  $3,21 \pm 2,26$ ;  $p= 0,022$ ) (102,103,112). DuoStim grubundaki fazlalığın esasen LPS da elde edilen MII sayısının fazlalığından kaynaklandığını söyleyebiliriz (Tablo4.3;  $2,00 \pm 1,7$  vs  $3,06 \pm 2,93$ ;  $p= 0,004$ ) (102,103,112).

Embriyoloji verileri yönünden elde ettiğimiz sonuçları irdelediğimizde; çalışmamızda fertilize oosit sayısı, 72. Saatte kullanılan embriyoların toplam sayısı ve bu embriyoların iyi kalite olanlarının sayısı DuoStim grubunda daha fazla saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Blastokist sayısı, ortalama fertilizasyon oranı, hasta başına toplam kullanılabilir embriyo oranı ve elde edilen PN’ lerin kullanılabilir embriyoya gidiş oranlarında da DuoStim grubu değerleri daha fazla olmakla birlikte bu fazlalık istatistiksel anlamlı değere ulaşamamıştır ( $p > 0.05$ ).

DuoStim grubundaki kadınların ConStim grubuna göre daha ileri yaşta, AMH düzeyleri daha düşük ve ortalama AFC’ leri daha az olduğu için, DuoStim grubunda ConStim’ a göre blastokiste ulaşan embriyo sayısında istatistiksel anlamlı fazlalık elde edilememiş olması şaşırtıcı değildir. Fertilizasyon oranı açısından literatürdeki diğer

çalışmalarda da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (102–104,106,112). Cardoso ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iki grubu biyopsi yapılabilen blastokist sayıları ve öploid oranları açısından karşılaştırmış ve anlamlı bir farklılık bulunamamış (112). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızla benzer bir şekilde fertilize oosit sayısı, cleavage stage embriyoların toplam sayısı ve iyi kalite embriyoların sayısı DuoStim grubunda daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak kullanılabilir embriyoların sayısındaki fazlalık DuoStim grubunda istatistiksel anlamlı değere ulaşmıştır (103). Martazanova ve arkadaşlarının çalışmasında bizden farklı olarak blastokist sayıları DuoStim grubunda daha fazla olarak bulunmuş (102). Jin ve arkadaşları ise DuoStim grubunda daha fazla kullanılabilir embriyo bulmalarını aynı grupta daha fazla MII oosit bulmaları ile ilişkilendirmiştir (104).

Literatür taramalarımıza göre Poseidon sınıflamasına göre DuoStim ile ConStim'in karşılaştırıldığı ilk çalışma bizim yaptığımız bu çalışmadır. Çalışmamızda poseidon 1a,1b sayıları ile 2a,2b sayıları DuoStim grubunda ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel karşılaştırma yapmak için yeterli hasta sayısı elde edilemediğinden, karşılaştırma yapabilmek için her iki grupta da a ve b alt tipleri birlikte değerlendirildi. Tüm gruplar hasta başına elde edilen MII oosit sayısı, kullanılabilir embriyo sayısı, 72.saatte kullanılan embriyo sayısı ve blastokist sayısı açısından karşılaştırıldı. Poseidon grup 1' de MII oosit sayısı ve kullanılabilir embriyo sayısı DuoStim grubunda anlamlı olarak yüksek, Grup 2 karşılaştırmasında bunlara ek olarak 72.saat kullanılabilir embriyo sayısı da DuoStim grubunda yüksek bulundu. Grup 3 de sadece blastokist sayısı DuoStim grubunda yüksek bulunurken Grup 4 te her iki grup arasında hiçbir fark bulunmamıştır.

Karşılaştırılan parametreler yönünden daha anlamlı bir değerlendirme olması ve ayrıca grup 1a/1b, 2a/2b' yi ayırarak kıyaslama yapılarak DuoStim' in bu subgruplarda farklılık oluşturup, oluşturamadığını görebilmek için daha fazla hasta sayısı ile çalışma yapılması gerekmektedir. Grup 3 ve grup 4 teki hastalar overyan rezerv parametrelerinin düşük olduğu gruplar olduğundan, beklendiği üzere bu gruplarda tedavi sonucunda elde edilen MII oosit, 3. Ve 5. Gün embriyo sayıları hem ConStim hem de DuoStim gruplarında Grup 1 ve 2 ye göre daha düşük gelmiştir. Araştırmamızın final başarısını görmek için yapılması gereken, DuoStim grubunda

elde edilerek dondurulan D3 ve D5 embriyoların, frozen embriyo transferleri yapıldıktan sonra oluşan klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının kıyaslanması olmalıdır. Sfakianoudis ve arkadaşlarının yayınladığı sistematik derlemede literatürde yayınların çoğunda klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları verilmemiş veya belirgin bir fark saptanmamıştır (101). Araştırmamızın ikinci aşamasında DuoStim grubumuzda dondurduğumuz embriyolarımızın transferi sonrasında, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını karşılaştırıp, elde edeceğimiz sonuçları yayınlayacağız.

### **DuoStim protokolünde FPS ve LPS karşılaştırması**

Bu kıyaslama grubunda literatürde daha fazla çalışma bulunmakla birlikte çalışmaların heterojeniteleri fazladır (101). Toplam tedavi günlerine bakıldığında bizim çalışmamızda LPS, FPS den daha uzun bulunmuştur. Literatürde LPS' nun, FPS' dan daha uzun olduğunu gösteren 2 çalışma mevcut olup, buna karşın 6 çalışmada bu yönden fark bulunmamıştır (105,106). Siklus iptali oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında ise tüm çalışmalarda bizim çalışmamız gibi siklus iptallerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (99,103–105,107,113).

Toplanan oosit sayılarına bakıldığında literatürde 5 çalışma, bizim çalışmamızda olduğu gibi LPS de daha fazla oosit toplandığını bulmuş (98,103–106). Ancak fark bulmayan çalışmalarda bulunmaktadır (99,113,114). MII oosit sayılarında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi yine LPS de daha yüksek bulunan birçok çalışma bulunmaktadır (98,103,105,107). DOR hastaları üzerinde 61 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada ise FPS de fazla bulunmuş (106). Diğer 4 çalışmada ise arada fark saptanmamıştır (99,104,113,114). Tüm bu çalışmaların havuzlanmış verisini içeren bir derlemede ise stimülasyon sonrası toplanan MII oosit sayısı LPS de daha fazla bulunmuştur (101).

Fertilizasyon oranı, her siklustaki OPU sırasında toplanan oosit başına, elde edilen 2PN zigotların sayısının oranı olarak hesaplanmaktadır. Çalışmamızda 2PN zigotların sayısı LPS de daha fazla bulunmuştur ( $p < 0.05$ ; Tablo 4.3). Siklus başına kullanılabilir embriyo oranı (dondurulan embriyoların yapılan ICSI sayısına oranı), elde edilen 2PN zigotların kullanılabilir embriyoya gidiş oranları, blastulasyon oranı

(oluşan embriyoların blastokiste gidiş oranları) LPS de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla bulundu ( $6,49 \pm 22,61$  vs  $17,16 \pm 30,29$ ;  $p= 0.001$ , Tablo 4.3). Siklus başına kullanılan embriyoların 72. saatte kullanılanlarının sayısı yönünden FPS ile LPS arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak D5 embriyo sayısı LPS da FPS nun 4 katından fazladır ( $p= 0.011$ , Tablo 4.3). İyi kalite 72.saat embriyoları ile iyi kalite blastokistlerin sayıları LPS de daha fazla olsa da her iki siklus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Burada olduğu gibi literatürdeki diğer çalışmalarda da fertilizasyon oranında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (98,99,104,106,107). Kuang ve arkadaşlarının çalışmasında bizimle benzer olarak iyi kalite embriyoların sayıları, kullanılabilir embriyoların sayıları ve bizden farklı olarak 2PN zigotların cleavage stage embriyoya dönüşebilme sayıları arasında herhangi bir farklılık bulunmamakta, yarıklanması olan embriyoların sayısı LPS grubunda daha fazla bulunmuştur (98). Ubaldi ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızla benzer şekilde fertilize oositlerin sayılarında, blastokist kalitelerinde her iki siklus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (99). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizimkiyle uyumlu olarak fertilize oositlerin sayıları ve bizden farklı olarak iyi kalite embriyoların sayıları LPS de istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunurken, iyi kalite embriyo oranları ve yine bizden farklı olarak elde edilen 2PN zigotların kullanılabilir embriyoya gidiş oranları, kullanılabilir embriyo sayıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (103). Zhang ve arkadaşları da bizim gibi 2PN zigotların sayılarını fazla bulurken bizden farklı olarak 2017'deki çalışmalarında iyi kalite embriyoların sayısını LPS grubunda fazla olarak bulmuştur ancak 2018'deki çalışmalarında onlarda iyi kalite embriyo oranlarında bir farklılık bulmamışlardır (105,106). Vaiarelli ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızla uyumlu olarak fertilize oositlerin sayısı LPS de fazla, blastokist sayısında, ortalama fertilizasyon oranında fark yok, bizim çalışmamızdan farklı olarak blastulasyon oranında da fark bulunmamış (107).

Poseidon sınıflamasına gruplanan olgulardan overyan stimülasyon sonrası elde edilen MII oosit, D3 ve D5 embriyolar yönünden yapılan kıyaslama LPS ve FPS için de yapıldı. Bu yönden yapılan karşılaştırmada, LPS sonucunda tüm alt gruplarda elde edilen MII oosit, D3 ve D5 embriyo sayısı daha fazla bulundu. Grup 1 de D3 ve D5

embriyo sayısı ve grup 4 de yine D5 embriyo sayıları LPS sonucunda daha fazla olmakla beraber, farklılık istatistiksel anlamlı değere ulaşmamıştır.

Çalışma verilerimiz genellikle güncel literatür ile benzer sonuçlar vermiştir. Genel olarak bakıldığında çalışmamızla beraber tüm literatürde, DuoStim'in FPS ve LPS karşılaştırmasında COC sayısı, MII oositlerin sayısı, Fertilizasyon oranı, 2PN zigotların sayısı, kullanılabilir embriyo oranı LPS de daha yüksek bulundu. 2PN zigotların kullanılabilir embriyoya gitme oranı yönünden ilgili literatürde iki siklus arasında fark yok denilirken, bizim verilerimizde LPS de yüksek bulundu. Bunun LPS den elde edilen embriyolarda öploid embriyo sayısının daha fazla olabileceğinin bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Blastulasyon oranı konusunda literatürde bir ortak sonuç bulunmama ile birlikte, biz LPS de blastulasyon oranını daha yüksek bulduk. DuoStim de ConStim'e göre eksojen gonadotropinlerin kullanımı, elde edilen MII oosit sayısı, fertilize oositlerin sayısı, elde edilen total ve iyi kalite embriyoların sayısı DuoStim grubunda fazla bulunmakla birlikte tüm bu sonuçlar genel olarak iki sıklustan elde edilen toplam oosit sayısının daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak DuoStim ve ConStim grupları arasında siklus iptali oranı ve elde edilen COC sayısı yönünden farklılık bulunmamıştır. Siklus iptalini hesaplarken DuoStim protokolünün FPS ya da LPS fazlarından herhangi birinde iptal olmasını biz siklus iptali olarak kabul ettik. Bu şekilde yapılan kıyaslamada fark bulunmazken, siklus iptalini hem FPS hem de LPS'nin birlikte iptal edildiği olgular olarak tanımlasaydık, bizim çalışmamızda da ConStim da siklus iptali oranı fazla bulunacaktı. Literatürdeki çalışmalarda siklus iptalini nasıl tanımladıkları belirtilmediğinden dolayı biz her ikisini de belirtmek istedik.

Poseidon sınıflarına göre DuoStim'in sonuçlarını karşılaştıran ilk çalışma olarak bu konuda grup 1 ve grup 2'nin alt gruplarındaki etkilerini görebilmek adına daha fazla katılımcı ile bu çalışmanın tekrarlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

ESHRE'nin kılavuzunda DuoStim'in sadece araştırma amaçlı kullanıma bırakılmasının sebebi de aslında DuoStim sonuçlarının iki siklus ConStim sonuçlarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmanın olmamasıdır (79). Bu konuda daha fazla hasta ile daha fazla çalışma yapılmasına, ileride yapılacak çalışmalarda daha objektif



veriler elde etme ve bu ikilemi ortadan kaldırmak adına, iki siklus ConStim sonuçları ile DuoStim sonuçlarının karşılaştırılmasını önermekteyiz. Ancak iki ConStim arasındaki olağan sürenin ortalama 9 ay civarına ulaştığı göz önüne alındığında, bu düzenekteki bir çalışmanın yapılabilmesi pratik olarak uzun zaman alacaktır.

Literatürden farklı olarak yaptığımız çalışmada kullanılan gonadotropin miktarlarını elde edilen kullanılabilir embriyoların sayılarına oranlarına göre elde edip kıyasladık. Sonuç olarak DuoStim’de daha fazla ilaç kullanıldığını gördük. Bu sonuç DuoStim’in daha maliyetli olduğunu göstermektedir. Ancak ConStim’de ardışık iki siklus yapmak hastanın tedaviye uyumuyla minimum 3 ayı bulmaktayken DuoStim’de bu sonucu ortalama 27 günde (min.7-max.42 gün) elde etmekteyiz.

Sonuç olarak DuoStim protokolü, ConStim’ na göre stimülasyon gün süresi ve total ilaç dozu yönünden daha uzun ve maliyetli görünmektedir. Buna karşın DuoStim özellikle ileri yaşta ve over rezervi azalmış olan bireylerde, daha kısa zamanda daha fazla embriyo ve gebelik şansı elde edebilme imkanı sağlaması yönünden avantajlı görünmektedir. Tedavi türünün seçim kararı, hekimin vereceği etkin danışmanlık sonrasında infertil çiftte bırakılmalıdır.

## KAYNAKÇA

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Feb 6];90(5 Suppl):S60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007647>
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*. 2012 Dec;9(12).
3. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. Vol. 38, *Fertility and Sterility*. 1982. p. 281–300.
4. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: A model from preliminary results. *Human Reproduction*. 1986;1(2):81–7.
5. Adams GP. Comparative patterns of follicle development and selection in ruminants. *J Reprod Fertil Suppl*. 1999;54:17–32.
6. Gore M, Nayudu P, Vlaisavljevic V, Thomas N. Dominance is not what it seems: individual identification of ovarian follicles during the follicular phase. Abstracts of the 10th Annual Meeting of the ESHRE, Brussels. 1994;43.
7. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertility and sterility* [Internet]. 2003 Jul [cited 2020 Feb 5];80(1):116–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849812>
8. Knopf L, Kastelic JP, Schallenberger E, Ginther OJ. Ovarian follicular dynamics in heifers: Test of two-wave hypothesis by ultrasonically monitoring individual follicles. *Domestic Animal Endocrinology*. 1989;6(2):111–9.

9. Pierson RA, Ginther OJ. Follicular populations during the estrous cycle in heifers. I. Influence of day. *Animal Reproduction Science*. 1987;14(3):165–76.
10. Douglas RH, Ginther OJ. Route of prostaglandin F2alpha injection and luteolysis in mares (38519). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine* (New York, NY) [Internet]. 1975 Jan [cited 2020 Feb 5];148(1):263–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1168910>
11. CHIKAZAWA K, ARAKI S, TAMADA T. Morphological and Endocrinological Studies on Follicular Development during the Human Menstrual Cycle\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1986 Feb [cited 2020 Feb 6];62(2):305–13. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-62-2-305>
12. Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertility and sterility* [Internet]. 1990 Oct [cited 2020 Feb 6];54(4):638–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2209884>
13. Gougeon A, Lefevre B. Evolution of the diameters of the largest healthy and atretic follicles during the human menstrual cycle. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1983;69(2):497–502.
14. Mandle A, Zuckerman S. Numbers of normal and atretic oocytes in unilaterally spayed rats. *The Journal of endocrinology* [Internet]. 1951 Jun [cited 2020 Mar 9];7(2):112–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14850598>
15. GREEN SH, ZUCKERMAN S. The number of oocytes in the mature rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *The Journal of endocrinology* [Internet]. 1951 Jun [cited 2020 Mar 9];7(2):194–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14850607>

16. McNatty KP. Hormonal correlates of follicular development in the human ovary. Australian journal of biological sciences [Internet]. 1981 [cited 2020 Feb 5];34(3):249–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6794554>
17. Westergaard L, Christensen IJ, McNatty KP. Steroid levels in ovarian follicular fluid related to follicle size and health status during the normal menstrual cycle in women. Human Reproduction [Internet]. 1986 Jun [cited 2020 Feb 5];1(4):227–32. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/593155/Steroid>
18. Baird DT. A model for follicular selection and ovulation: Lessons from superovulation. Journal of Steroid Biochemistry. 1987;27(1–3):15–23.
19. Baird DT. Factors regulating the growth of the preovulatory follicle in the sheep and human. Vol. 69, Journal of reproduction and fertility. 1983. p. 343–52.
20. Wiele RLV, Bogumil J, Dyrenfurth I, Ferin M, Jewelewicz R, Warren M RT, G. M. Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. Rec Prog Horm Res. 1970;26(63):103.
21. Gougeon A. Qualitative changes in medium and large antral follicles in the human ovary during the menstrual cycle [Internet]. 1979 [cited 2020 Feb 6]. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00897577>
22. O’Herlihy C, de Crespigny LJC, Robinson HP. MONITORING OVARIAN FOLLICULAR DEVELOPMENT WITH REAL-TIME ULTRASOUND. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1980;87(7):613–8.
23. Fauser BCJM, van Heusden AM. Manipulation of Human Ovarian Function: Physiological Concepts and Clinical Consequences\*. Endocrine Reviews. 1997 Feb 1;18(1):71–106.
24. Roseff SJ, Bangah ML, Kettel LM, Vale W, Rivier J, Burger HG, et al. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular

transition of the human menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1989;69(5):1033–9.

25. Nestour L, Marraoui J, Lahlou N, Roger M, Ziegler D de, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1993 Aug [cited 2020 Mar 9];77(2):439–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345049>
26. Koering MJ. Cyclic changes in ovarian morphology during the menstrual cycle in *Macaca mulatta*. *American Journal of Anatomy* [Internet]. 1969 Sep [cited 2020 Mar 9];126(1):73–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4982043>
27. McNatty KP, Hillier SG, van den Boogaard AMJ, Trimbos-Kemper TCM, Reichert LE, van Hall E v. Follicular Development during the Luteal Phase of the Human Menstrual Cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1983 May [cited 2020 Mar 9];56(5):1022–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6403567>
28. van Santbrink EJP, Hop WC, van Dessel TJHM, de Jong FH, Fauser BCJM. Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertility and Sterility*. 1995;64(1):37–43.
29. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: Facts and hypotheses. Vol. 17, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 1996. p. 121–55.
30. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996 Apr;81(4):1401–5.
31. Fraser HM, Groome NP, Mcneilly AS. Follicle-stimulating hormone-inhibin B interactions during the follicular phase of the primate menstrual cycle

- revealed by gonadotropin-releasing hormone antagonist and antiestrogen treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 1999 Apr [cited 2020 Mar 9];84(4):1365–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199780>
32. Laven JSE, Fauser BCJM. Inhibins and adult ovarian function. In: *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2004 [cited 2020 Mar 9]. p. 37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451566>
  33. SAVARD K, MARSH JM, RICE BF. GONADOTROPINS AND OVARIAN STEROIDOGENESIS. Recent progress in hormone research [Internet]. 1965 [cited 2020 Mar 9];21:285–365. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14321061>
  34. Mikhail G. Hormone secretion by the human ovaries. *Gynecologic investigation* [Internet]. 1970 [cited 2020 Mar 9];1(1):5–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5481651>
  35. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Céspedes P, Palomino A, Pommer R, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2009 Sep [cited 2020 Mar 9];92(3):1067–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793774>
  36. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques Volume 2: Clinical Perspectives*. Fifth Edit. 2018. 460–474.
  37. Albrecht BA, MacLeod JN, Daels PF. Differential Transcription of Steroidogenic Enzymes in the Equine Primary Corpus Luteum during Diestrus and Early Pregnancy<sup>1</sup>. *Biology of Reproduction* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2020 Mar 9];56(4):821–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9096861>
  38. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, et al. Comparison of inter-and intra-cycle variability of anti-

- Müllerian hormone and antral follicle counts. *Human Reproduction*. 2010;25(1):221–7.
39. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: Potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction*. 2004 Feb;10(2):77–83.
  40. Nilsson E, Rogers N, Skinner MK. Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction* [Internet]. 2007 Aug [cited 2020 Mar 9];134(2):209–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660231>
  41. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: The role of anti-Müllerian hormone. Vol. 124, *Reproduction*. Journals of Reproduction and Fertility Ltd; 2002. p. 601–9.
  42. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. In: *Molecular and Cellular Endocrinology*. Elsevier Ireland Ltd; 2005. p. 81–6.
  43. Visser JA, de Jong FH, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function [Internet]. Vol. 131, *Reproduction*. 2006 [cited 2020 Mar 9]. p. 1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388003>
  44. BLOCK E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations in the different phases of the sexual cycle. *Acta endocrinologica*. 1951;8(1):33–54.
  45. Hackelöer BJ, Fleming R, Robinson HP, Adam AH, Coutts JR. Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1979 [cited 2020 Mar 9];135(1):122–8. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/474642>

46. Queenan JT, O'Brien GD, Bains LM, Simpson J, Collins WP, Campbell S. Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertility and sterility [Internet]. 1980 Aug [cited 2020 Feb 6];34(2):99–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7409241>
47. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO, Bergfelt DR, Baerwald AR, Pierson RA. Comparative Study of the Dynamics of Follicular Waves in Mares and Women. *Biology of Reproduction*. 2004 Oct 1;71(4):1195–201.
48. Singh J, Domínguez M, Jaiswal R, Adams GP. A simple ultrasound test to predict the superstimulatory response in cattle. *Theriogenology* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Mar 9];62(1–2):227–43. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lxh&AN=26824920&site=ehost-live>
49. Burns DS, Jimenez-Krassel F, Ireland JLH, Knight PG, Ireland JJ. Numbers of Antral Follicles During Follicular Waves in Cattle: Evidence for High Variation Among Animals, Very High Repeatability in Individuals, and an Inverse Association with Serum Follicle-Stimulating Hormone Concentrations<sup>1</sup>. *Biology of Reproduction* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2020 Mar 9];73(1):54–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744026>
50. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1996 Mar [cited 2020 Mar 9];81(3):1038–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772573>
51. Gougeon A. Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas* [Internet]. 1998 Oct 12 [cited 2020 Mar 9];30(2):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9871908>



52. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):3060–7.
53. Bentov Y, Esfandiari N, Gokturk A, Burstein E, Fainaru O, Casper RF. An ongoing pregnancy from two waves of follicles developing during a long follicular phase of the same cycle. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1):350.e8-350.e11.
54. Demirtas E, Elizur SE, Holzer H, Gidoni Y, Son WY, Chian RC, et al. Case report: Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008;17(4):520–3.
55. Maman E, Meirow D, Brengauz M, Raanani H, Dor J, Hourvitz A. Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertility and Sterility*. 2011 Jan;95(1):64–7.
56. Breitkopf DM, Member A, Hill M. ACOG COMMITTEE OPINION Infertility Workup for the Women’s Health Specialist [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/>
57. Ferraretti AP, la Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Human Reproduction* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Feb 10];26(7):1616–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505041>
58. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, de Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept [Internet]. Vol. 105, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2016 [cited 2020 Feb 10]. p. 1452–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921622>

59. Coppus SFPJ, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BWJ. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: A clinical prediction model approach. *Human Reproduction* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Feb 10];22(5):1353–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234674>
60. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, Bergeron ME, Bujold E, Laberge P, et al. Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: A systematic review with meta-analysis. *Human Reproduction* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Feb 10];29(5):953–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578476>
61. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 2006 Nov;86(5 SUPPL.):111–4.
62. Hendriks DJ, Mol B-WJ, Bancsi LFJMM, te Velde ER, Broekmans FJM. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertility and sterility* [Internet]. 2006 Oct [cited 2020 Feb 11];86(4):807–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962116>
63. Smotrich DB, Levy MJ, Widra EA, Hall JL, Gindoff PR, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility*. 1995;64(6):1136–40.
64. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):370–85.
65. Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. *Fertility and sterility* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Feb 11];99(7):1825–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23548941>

66. Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW. Induction of Ovulation with MRL/41: Preliminary Report. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 1961 Oct 14 [cited 2020 Mar 23];178(2):101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13901503>
67. Kahwanago I, Heinrichs WL, Herrmann WL. Estradiol “receptors” in hypothalamus and anterior pituitary gland: Inhibition of estradiol binding by sh-group blocking agents and clomiphene citrate. *Endocrinology* [Internet]. 1970 Jun [cited 2020 Mar 16];86(6):1319–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5445767>
68. Etgen AM. Antiestrogens: effects of tamoxifen, nafoxidine, and CI-628 on sexual behavior, cytoplasmic receptors, and nuclear binding of estrogen. *Hormones and behavior* [Internet]. 1979 Oct [cited 2020 Mar 16];13(2):97–112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/399606>
69. Out HJ, Coelingh Bennink HJ. Clomiphene citrate or gonadotrophins for induction of ovulation? *Human reproduction (Oxford, England)* [Internet]. 1998 Sep [cited 2020 Mar 16];13(9):2358–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806246>
70. Goss PE, Gwyn KMEH. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer [Internet]. Vol. 12, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 1994 [cited 2020 Mar 23]. p. 2460–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7964964>
71. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertility and Sterility*. 2006;85(6):1761–5.
72. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate.

- Fertility and sterility [Internet]. 2001 Feb [cited 2020 Mar 16];75(2):305–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172831>
73. Committee of the American Society for Reproductive Medicine P, Penzias A, Bendikson K, Butts MSCE S, Coutifaris C, Falcone T, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 16];108:426–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026>
74. Cook AS, Webster BW, Terranova PF, Keel BA. Variation in the biologic and biochemical characteristics of human menopausal gonadotropin. *Fertility and sterility* [Internet]. 1988 Apr [cited 2020 Mar 17];49(4):704–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3127248>
75. Giudice E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R. Infertility: Composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: Characterization of non-gonadotrophin proteins. *Human Reproduction* [Internet]. 1994 Dec [cited 2020 Mar 23];9(12):2291–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714147>
76. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Highly purified hMG achieves better pregnancy rates in IVF cycles but not ICSI cycles compared with recombinant FSH: A meta-analysis. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Mar 23];25(6):372–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19340668>
77. Diczfalusy E, Harlin J. Clinical-pharmacological studies on human menopausal gonadotrophin. *Human Reproduction* [Internet]. 1988 Jan [cited 2020 Mar 17];3(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3127421>

78. Schoemaker J, Wentz A, Jones G, Dubin N, Sapp K. Stimulation of follicular growth with “pure” FSH in patients with anovulation and elevated LH levels. *Obstet Gynecol.* 1978;51(270):7.
79. ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019.
80. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2011 Feb 16 [cited 2020 Mar 17];(2):CD005354. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328276>
81. Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: A meta-analysis [Internet]. Vol. 8, *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010 [cited 2020 Mar 16]. p. 2. Available from: [http://www.fao.org/elearning/Course/NFSLBC/es/story\\_content/external\\_files/Macronutrientes\\_y\\_micronutrientes.pdf](http://www.fao.org/elearning/Course/NFSLBC/es/story_content/external_files/Macronutrientes_y_micronutrientes.pdf)
82. Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, van der Veen F, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
83. Lahoud R, Ryan J, Illingworth P, Quinn F, Costello M. Recombinant LH supplementation in patients with a relative reduction in LH levels during IVF/ICSI cycles: A prospective randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*

- [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2020 Mar 17];210:300–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107729>
84. Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. *BioMed research international* [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 17];2014:926172. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25197669>
  85. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D’Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders.[Erratum appears in *Hum Reprod.* 2017 Jul 1;32(7):1537-1538; PMID: 28541398]. *Human Reproduction* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 17];32(3):544–55. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulttext&D=medc&AN=28137754>
  86. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2011 May 11 [cited 2020 Mar 16];(5):CD001750. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563131>
  87. van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PMM, van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: A meta-analysis. *Vol. 80, Fertility and Sterility.* Elsevier Inc.; 2003. p. 1086–93.
  88. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PMM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)* [Internet]. 2008 Feb [cited 2020 Mar

- 17];23(2):310–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18056719>
89. Chung K, Fogle R, Bendikson K, Christenson K, Paulson R. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of exogenous gonadotropins is not sufficient to induce multiple follicle development. *Fertility and sterility* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Mar 17];95(1):317–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813363>
90. Bedoschi GM, de Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: Case reports and review of the literature. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2010 Aug;27(8):491–4.
91. Sönmezer M, Türküolu I, Cokun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Mar 18];95(6):2125.e9-2125.e11. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292255>
92. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 Mar 18];92(4):1360–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930226>
93. Kim JH, Kim SK, Lee HJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, et al. Efficacy of random-start controlled ovarian stimulation in cancer patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(3):290–5.
94. Wang N, Wang Y, Chen Q, Dong J, Tian H, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: A large retrospective cohort study. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Mar 18];84(5):720–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603821>

95. Li Y, Yang W, Chen X, Li L, Zhang Q, Yang D. Comparison between follicular stimulation and luteal stimulation protocols with clomiphene and HMG in women with poor ovarian response. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2020 Mar 18];32(1):74–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370530>
96. Martínez F, Clua E, Devesa M, Rodríguez I, Arroyo G, González C, et al. Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Mar 18];102(5):1307–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154677>
97. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Fu Y, Ai A, et al. Luteal-phase Ovarian Stimulation Case Report: Three-Year Follow-up of a Twin Birth. 2013;
98. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Feb 26];29(6):684–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444501>
99. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and Sterility*. 2016 Jun 1;105(6):1488-1495.e1.
100. Vaiarelli A, Venturella R, Vizziello D, Bulletti F, Ubaldi FM. Dual ovarian stimulation and random start in assisted reproductive technologies: From ovarian biology to clinical application [Internet]. Vol. 29, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2020 Mar 18]. p. 153–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28362681>



101. Sfakianoudis K, Pantos K, Grigoriadis S, Rapani A, Maziotis E, Tsioulou P, et al. What is the true place of a double stimulation and double oocyte retrieval in the same cycle for patients diagnosed with poor ovarian reserve? A systematic review including a meta-analytical approach. Vol. 37, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Springer; 2020. p. 181–204.
102. Martazzanova B, Mishieva N, Bogatyreva K, Veyukova M, Kodileva T, Burmenskaya O, et al. Double stimulation in a single menstrual cycle in patients with reduced ovarian reserve: hormonal characteristics, cumulus cell gene expression, embryological and clinical outcome. *Human Reproduction* [Internet]. 2018 Oct 31 [cited 2020 Mar 19];(12):80. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01659208/full>
103. Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women  $\geq 38$  years: a retrospective case-control study. *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2020 Mar 19];35(6):678–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030068>
104. Jin B, Niu Z, Xu B, Chen Q, Zhang A. Comparison of clinical outcomes among dual ovarian stimulation, mild stimulation and luteal phase stimulation protocols in women with poor ovarian response. *Gynecological Endocrinology* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2020 Mar 19];34(8):694–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409363>
105. Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. *Reproduction, Fertility and Development* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Mar 19];29(6):1178–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27166216>

106. Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, et al. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2018;22(3):193–8.
107. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: A multicenter experience and SWOT analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 Jun 14;9(JUN).
108. Balaban B, Brison D, Calderón G, Catt J, Conaghan J, Cowan L, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting. In: *Human Reproduction*. Oxford University Press; 2011. p. 1270–83.
109. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 24];23(5):560–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28903472>
110. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, la Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [cited 2020 Mar 24]. p. CD012693. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29388198>
111. Ubaldi F, Vaiarelli A, D’Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *BioMed research international* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 23];2014:352098. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25136579>
112. Cardoso MC de A, Evangelista A, Sartório C, Vaz G, Werneck CLV, Guimarães FM, et al. Can ovarian double-stimulation in the same

menstrual cycle improve IVF outcomes? *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2017;21(3):217–21.

113. Madani T, Hemat M, Arabipour A, Khodabakhshi SH, Zolfaghari Z. Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2019 May 1;48(5):329–33.
114. Rashtian J, Zhang J. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2018 May 4;64(3):216–9.



# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Abdullah Cevrioğlu

Doğum yeri ve tarihi: İskenderun/HATAY 23/06/1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: BEKAR

İletişim adresi ve telefonu: [acevrioglu@yahoo.com](mailto:acevrioglu@yahoo.com) 05316557220

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitimi:

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı – Uzmanlık eğitimi, 2016 – 2020

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008 – 2014

## III- Ünvanları

Doktor

## IV- Mesleki Deneyimi

Kocaeli 112 İstasyon Hekimliği 2015 - 2015

Kocaeli 112 Başhekim Yardımcılığı 2014 - 2015

Kocaeli 112 Komuta Kontrol Merkezi 2014 - 2014

## V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanları Organizasyonu (TTOG-Turkish Trainees of Obstetrics and Gynecology)

## **VI- Bilimsel İlgi Alanları**

Sözlü Sunum:

2019- Perinatal Medicine 2019 – Postpartum Kanamada PERiferik PERfüzyon İndeksi Hipoperfüzyonu Doğru Olarak Yansıtmamaktadır.

2018- Uludağ 7. Jinekolojik Endoskopi Sempozyum ve Çalıştayı – Ofis Histeroskopi ve Histerosalpingografinin Kombine Kullanımı: İnfertilite Çalışmasında Yeni Yaklaşım.

Poster: 2017- 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, in conjunction with the 15th Congress of Turkish Society of Obstetrics and Gynaecology – Caudal Regression Syndrome.

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Aldığı burslar -

Ödüller -

Projeleri -

Verdiği konferans ya da seminerler: 2019- Maternal ve Perinatal Mortalite ve Morbiditenin Azaltılması Farkındalık Toplantısı – Gestasyonel Diyabet: Tanısı, Takibi, Sonuçları

Katıldığı paneller (panelist olarak) -

## **VIII- Diğer Bilgiler**

2018- Deneysel Hayvanları Kullanımı Sertifikası