TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) OLGULARDA KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON İÇİN FOLLİTROPİN-ALFA KULLANIMI İLE FOLLİTROPİN-ALFA İLE BİRLİKTE ORAL STİMÜLASYON AJANLARININ KOMBİNE KULLANIMININ İN-VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARINA ETKİSİ

DR. DOĞAN MERT FİLİNDE

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) OLGULARDA KONTROLLÜ OVARYAN STİMÜLASYON İÇİN FOLLİTROPİN-ALFA KULLANIMI İLE FOLLİTROPİN-ALFA İLE BİRLİKTE ORAL STİMÜLASYON AJANLARININ KOMBİNE KULLANIMININ İN-VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARINA ETKİSİ

DR. DOĞAN MERT FİLİNDE

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. EMEK DOĞER

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KÜ GOKAEK-2025/09/03 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ
2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iii
TEŞEKKÜR v
KISALTMALAR DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
GRAFİKLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Polikistik Over Sendromu 3
2.1.1 Etyoloji ve Patogenez 3
2.1.1.1 Genetik 3
2.1.1.2 Hiperandrojenizm 4
2.1.1.3 Gonadotropin Sekresyonu 4
2.1.1.4 İnsülin Direnci 4
2.1.1.5 Obezite 5
2.1.1.6 Follikülogenezde ve Ovulasyonda Disfonksiyon 5
2.1.2 Klinik Bulgu ve Semptomlar 5
2.1.3 Tanı 7
2.1.3.1 Rotterdam Kriterleri 7
2.1.3.2 National Institutes Of Health Kriterleri 7
2.1.3.3 Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOSS) Kriterleri 7
2.1.3.4 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Önerileri 8
2.1.3.5 Polikistik Over Sendromunda Fenotipler 8
2.1.4 Tedavi 9
2.1.4.1 Destekleyici Tedavi 9
2.1.4.2 Fertilite İstemi Olmayan Hastalara Yaklaşım 10
2.1.4.3 Fertilite İstemi Olan Hastalara Yaklaşım 11
2.2 Yardımlı Üreme Teknolojileri (YÜT) 12
2.2.1 Planlanmış Koitus 12
2.2.2 İntra Uterin İnseminasyon (İUİ) 12
2.2.3 İn-Vitro Fertilizasyon (İVF) 13

2.2.3.1 İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (İSSE) 13
2.2.3.2 Kontrollü Ovaryan Stimülasyon (KOS) 13
2.2.3.3 Ovaryan Hiper Stimülasyon Sendromu (OHSS) 17
2.2.3.4 Oosit Toplama (Oosit Pick Up – OPU) 18
2.2.3.5 Oosit ve Embriyo Kalitesi 19
2.2.3.6 Embriyo Kriyoprezervasyonu 19
2.2.4 Donmuş Embriyo Transferi (DET) 19
2.2.4.1 DET Öncesi Hazırlık 20
2.2.4.2 Embriyo Transferi 20
2.2.4.3 Transfer Sonrası Takip 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1 Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu 23
3.2 Veri Toplanması 24
3.3 Oosit Pick-Up (OPU) Siklusu Hazırlığı 24
3.4 DET Siklusu Hazırlığı 26
3.5 Çalışmanın Hedefleri 27
3.6 İstatistiksel Analiz 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 44
7. ÖZET 46
8. ABSTRACT 48
9. EKLER 50
10. KAYNAKLAR 53

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde uzmanlık eğitimimde her asistan hekim gibi zorlu ve bir o kadar değerli süreçlerden geçtim. Bu süreç içerisinde cerrahide deneyimin önemini kanıtlayan, her bilimsel toplantımızda yanımızda olan ve başasistanlık dönemimde aldığım kararlarda arkamda duran kıymetli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aydın Çorakçı'ya;

Hastalarla iletişimini, cerrahide dokulara olan saygısını ve en önemlisi tarzını örnek aldığımız, tez sürecimde yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Emek Doğer'e;

Jinekolojik cerrahide sınırların olmadığını, tüm vakaların bir şekilde yapılabileceğini gösteren, acil durumda bir telefon kadar yakınımızda olan hocamız Doç. Dr. Şener Gezer'e;

Bilimsel çalışmalar konusunda bizi teşvik eden ve çalışmalarında bize yer veren, genetik hastalıklar ve sendromlar konusundaki bilgisine ve hakimiyetine imrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek'e;

Bizim için bir hocadan çok bir anne bir abla olan, cerrahide bize kendimizden çok güvenen, hastane içinde ya da dışında her mutluluğumuzda ve sıkıntımızda yanımızda olan biricik hocam Doç. Dr. Hayal Uzelli Şimşek'e

Perinatoloji ve obstetride güncel kalmamızı sağlayarak her zaman bir adım önde olmamızı kendine görev bilen, klinik deneyim kadar çalışmanın da önemini bizlere gösteren, her davetimizde arkadaşça yanımızda olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Yasemin Doğan'a;

Kıdemli abim olarak başlayıp hocamız olarak yoluna devam eden, her zaman yanımda olduğunu gösteren abim Dr. Öğretim Görevlisi Çağrı Karabıyık'a teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenim hayatımın ilk gününden beri her zaman her koşulda yanımda olan ve olacağını bildiğim canlarım; babam Necati Filinde, annem Hülya Filinde, kardeşim Onur Ege Filinde'ye ve bu kliniğin bana kazandırdığı en değerli varlığım, dünyalar güzeli eşim Dr. Zeynep Seday Filinde'ye çok teşekkür ederim. Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, özellikle beni her zaman eş kıdemleri gibi gören kıdemlilerim Op. Dr. Semanur Karataş, Op. Dr. Anıl Turhan ve Op. Dr. Didem Batman'a, ekibimizin her zaman bir parçası olan öncelikle anabilim dalı sekreterimiz Sevcan Yelken olmak üzere tüm ebe, hemşire, sekreter ve sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

17-OHP	:	17-Hidroksi Progesteron
AE-PCOSS	:	Androgen Excess and PCOS Society
AFS	:	Antral Folikül Sayısı
AMH	:	Anti Müllerian Hormon
ASRM	:	American Society for Reproductive Medicine
CPA	:	Siproteron Asetat
CYP17	:	Sitokrom P450-17
D3	:	3. Gün Embriyosu
D5	:	5. Gün Embriyosu
DET	:	Donmuş Embriyo Transferi
DHEA-S	:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
E2	:	Östradiol
ESHRE	:	European Society of Human Reproduction and Embryology
EYOS	:	İşlem Uygulanan Oosit Sayısı
FDA	:	Food and Drugs Administration
FSH	:	Follikül Stimülan Hormon
FSHr	:	Follikül Stimülan Hormon Reseptörü
GnRH	:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GV	:	Germinal Vezikül
GWAS	:	Genome-Wide Association Studies
hCG	:	Human Chorionic Gonadotropin
HOMA-IR	:	Homeostatic Model Assessment for Insuline Resistance
HRT	:	Hormon Replasman Tedavisi
IGF-1	:	Insulin-like Growth Factor-1
IVF	:	In Vitro Fertilizasyon
İSSE	:	İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İUİ	:	İntra Uterin İnseminasyon
KGO	:	Klinik Gebelik Oranı
KOK	:	Kombine Oral Kontraseptif

KOS	:	Kontrollü ovaryan stimülasyon
KS	:	Klomifen Sitrat
LH	:	Lüteinizan Hormon
LHCGR	:	Lüteinizan Hormon Reseptörü
M1 Oosit	:	Metafaz I (intermediate Oosit)
M2 Oosit	:	Metafaz II (Matür Oosit)
NIH	:	National Institutes of Health
OD	:	Ovaryan Drilling
OHSS	:	Ovaryan Hiper Stimülasyon Sendromu
Oİ	:	Ovulasyon İndüksiyonu
OPTIMIST	:	Optimisation of Coast Effectiveness Through Individualised FSH Stimulation Dosages for IVF Treatment
OPU	:	Oosit Pick-Up
OSA	:	Oral Stimülasyon Ajanı
PCOS	:	Poli Cystic Ovary Syndrome
PGT	:	Preimplantation Genetic Testing
PKOM	:	Poli Kistik Over Morfolojisi
PKOS	:	Poli Kistik Over Sendromu
POSEIDON	:	Patient Oriented Strategies Encompassing Individualised Oocyte Number
SERM	:	Selective Estrogen Receptor Modulator
SHBG	:	Sex Hormonu Bağlayıcı Globulin
T2DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
TMSS	:	Toplam Motil Sperm Sayısı
TOS	:	Toplanan Oosit Sayısı
TV-USG	:	Transvajinal Ultrasonografi
USG	:	Ultrasonografi
VEGF	:	Vasküler Endotelyal Büyüme Hormonu
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
YÜT	:	Yardımlı Üreme Teknikleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1 PKOS tanı kriterleri ve klinik bulgular 8
Tablo-2 Polikistik over sendromunda fenotipler 8
Tablo 3 Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri..... 23
Tablo-4 Çalışma gruplarındaki olguların demografik verileri 29
Tablo-5 Gruplar arasında elde edilen oositlerin verimlerinin karşılaştırılması 30
Tablo-6 Gruplar arasında elde edilen embriyolara ait verilerin karşılaştırılması 31
Tablo-7 Gruplar arasında DET sonrası gebelik sonuçlarının karşılaştırılması 31
Tablo-8 Gruplar arasında maliyet analizlerinin karşılaştırılması..... 32
Tablo-9 Gruplar VKİ'ye göre homojenize edildikten sonra yapılan subgrup analizi..... 33
Tablo-10 Diğer Sonuçlar-1: Klinik gebeliğe etki edebilecek verilerin değerlendirilmesi 34
Tablo-11 Diğer Sonuçlar-2: Erken gebelik kaybını etki edebilecek verilerin değerlendirilmesi 35

GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: Polikistik Over Morfolojisi..... 7
Şekil-2 İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu mikroskobik görüntüsü 13
Şekil-3 ESHRE'ye göre IVF için sistematik over stimülasyonu şeması..... 15

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS); dünya genelinde üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur.[1] Aynı zamanda hiperandojenik anovulasyon ve Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinir.[2] PKOS; kronik anovulasyon, hiperandrojenemi ve overlerde polikistik morfoloji ile karakterize heterojen bir klinik tablodur.[3] Yapılan son çalışmalarda dünya genelinde prevalansının ~ %11-13 olduğu gösterilmiştir.[4] PKOS patofizyolojisinin anlaşılabilmesi için bugüne kadar çok sayıda çalışma yapılmış olup, güncel durumda multifaktöriyel olduğu ve kısmen genetik aktarımlı olduğu kabul edilmiştir.[5] Obezite, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolik sendrom ile menstrüel bozukluklar, infertilite ve endometrial kanserler en sık ilişkili olduğu hastalıklardır.[4,6]

Kadın fertilitesi PKOS'tan farklı şekillerde etkilenebilir. Temel olarak bunlar; irregüler-seyrek ovulasyon/anovulasyon, spontan abortus riskinin artması, oosit kalitesinin düşmesi, insülin direncine bağlı hiperinsülinemi ile tetiklenen düşük tehdidi ve implantasyon başarısını azaltan endometrial hiperplazinin uzaması olarak özetlenebilir.[7] 1990-2021 yılları arasında PKOS tanısı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada, PKOS-infertilite ilişkisi %18,95 olarak bulunmuştur.[8] Farklı şikayetler ile poliklinik başvurusu olan her dört PKOS hastasından üçünde ise ek olarak infertilite şikayetleri de mevcuttur.[9] Gebelik istemi olan PKOS hastalarında yardımlı üreme teknikleri (YÜT) ihtiyacı genel popülasyona göre daha yüksektir. Klomifen sitrat (KS), kontrollü ovaryan stimülasyon için ilk seçenek olarak önerilir. Buna rağmen PKOS hastalarında in-vitro fertilizasyon (IVF) gereksinimi yine genel popülasyona kıyasla daha yüksektir.[10,11] IVF kararı verilen PKOS hastalarında donmuş embriyo transferinin (DET) tercih edilmesi orta ve yüksek düzeydeki ovaryan hiper stimülasyon sendromu (OHSS) riskini azaltabileceği gösterilmiştir. Ayrıca DET yapılan hastalarda taze embriyo transferi yapılan hastalara kıyasla klinik gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur.[12]

YÜT tedavileri PKOS hastaları için uzun süren, pahalı ve görece invaziv tedaviler haline gelebilir. IVF gereksinimi oluşan PKOS hastalarındaki asıl amaç genel popülasyonda da olduğu gibi; en kısa sürede, en kaliteli embriyo ile, OHSS gibi ciddi komplikasyonlar gelişmeden en güvenli ve en ucuz şekilde gebeliği elde etmektir.[13] Bunun için yanıt alınabilecek en düşük dozu belirlemek amacıyla low dose step-up rejimler,

klomifen sitrat (KS) ve letrozol gibi oral ajanlarla kombine tedaviler denenmektedir.[14] PKOS hastalarının IVF başarısızlığında multifaktöriyel sebeplerin rol alması ve göz önünde bulundurulması gereken sosyo-ekonomik faktörlerin olması nedeniyle altın standart bir rejim belirtilmemiş, hastaya ve şartlara göre farklı protokoller önerilmiştir.[15]

Klomifen sitrat ve letrozol oral stimülasyon ajanı olarak günlük pratikte yer almaktadır. Özellikle aşılama sikluslarında, PKOS olgularında monofoliküler gelişimin sağlanması amacıyla sıklıkla kullanılan ajanlardır. Ancak PKOS olgularının IVF sikluslarında follitropin tedavisine ek olarak oral stimülasyon ajanı kullanılmasının sonuçları henüz yeterli düzeyde araştırılmamıştır. Çalışmamızda PKOS tanılı DET yapılan olgularda ovaryan stimülasyon için follitropin-alfa, follitropin-alfa + oral stimülasyon ajanı desteği tercih edilen hastalar gruplandırılarak; tedavi protokolünün klinik gebelik etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu kombine tedaviler, yeterli verilerinin olmaması nedeniyle rutin kullanımları gudielinelara girmemiştir. Follitropin-alfa'nın oral stimülasyon ajanlarıyla kombine edilmesi daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede, daha kaliteli embriyo gelişimi ve artmış klinik gebelik oranı saptanırsa; daha güvenli ve düşük maliyetli protokollerin tercih edilmesine ve daha geniş çaplı araştırmalar yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı PKOS olgularının konvansiyonel klasik antagonist sikluslarında, rekombinant FSH kullanımına oral stimülasyon ajanlarının eklenmesinin; elde edilen oosit sayısı ve kalitesine etkisi, dondurulan embriyo sayısı ve kalitesine etkisi, dondurulmuş embriyo transferi sonrası klinik gebelik oranlarına etkisi ve siklus süresince kullanılan tedavinin maliyetine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

PKOS; ovulatuar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinin çeşitli kombinasyonları ile karakterize olan heterojen bir sendromdur. En sık kullanılan tanı kriteri Rotterdam 2003 olup; iki kriterin varlığı tanı koydurucudur. Son güncel konsensuslar (2023 ESHRE PCOS Guideline), tanı kriterlerini korumakla birlikte ultrason kriterlerini ve yaklaşımları güncellemiştir.[16,17]

2.1.1 Etyoloji ve Patogenez

PKOS'un kesin etiyolojisi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte; genetik, çevresel ve endokrin faktörlerin ortak etkisi ile multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir.[17] Günümüzde olası kabul gören mekanizmalar arasında; üzerinde en çok çalışılan mekanizma hipotalamo-hipofizer aksın bozulmasına bağlı lüteinizan hormon (LH) pulsatilitesinde artıştır.[18] Bununla birlikte androjen üretiminde artma, insülin direnciyle birlikte hiperinsülinemi ve buna bağlı olarak teka hücrelerinde androjen sentezinin artması ve antral folikül gelişiminde duraksama yer almaktadır.[19] İntraovaryan ortamda artmış anti müllerian hormon (AMH) düzeyleri, antral folikül gelişimini erken basamaklarda etkiler.[20] Bu mekanizmalar kronik anovulasyona ve sonuç olarak infertiliteye yol açmaktadır.

Genel olarak PKOS fizyopatolojisi, ‘‘follicular arrest’’ olarak tanımlanan ve foliküllerin 6-8 mm boyutlarında artışı durdurması ve dominant folikül gelişiminin engellenmesi ile karakterizedir.[2122]Ayrıca bu mekanizmalara ek olarak obezite, intrauterin maruziyet ve genetik polimorfizmler gibi çeşitli faktörlerin de sendromun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.[23]

2.1.1.1 Genetik

Genetik bileşen PKOS'un patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Ailesel çalışmalarda PKOS'un birinci derece akrabalarda insidansının daha yüksek olduğu ve olası genetik aktarımının poligenik olduğu gösterilmiştir.[24] PKOS tanılı hastaların annelerinde veya kız kardeşlerinde PKOS görülme sıklığı 5-6 kat kadar artmıştır.[25] Genome-wide association studies (GWAS) çalışmaları, PKOS ile ilişkili 15'ten fazla gen bölgesi tanımlamıştır. Bunların büyük kısmı insülin mekanizması, gonadotropin reseptör fonksiyonu ve steroidogenezle ilişkilidir.[26,27] Ayrıca PKOS ile ilişkili olabilecek 241 gen ve 114 tek nükleotid polimorfizmi gösterilmiştir.[28] Lüteinizan hormon reseptörü (LHCGR),

folikül stimülan hormon reseptörü (FSHr) ve DENND1A gibi genlerdeki polimorfizimler, hiperandrojenizmi ve ovaryan yanıtı etkileyebilmektedir.[29]

2.1.1.2 Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm biyokimyasal ve klinik belirti olarak iki şekilde görülebilir ve PKOS'un ana belirtilerindendir.[30] Androjen üretiminin artışındaki temel mekanizmalardan biri LH düzeylerindeki artış ve teka hücrelerindeki artmış CYP17 aktivitesidir.[21,26] İnsülin direnci ve hiperinsülinemi nedeniyle hiperandrojenemi tetiklenebilir. Artmış insülin, seks hormonu bağlayıcı globülin seviyelerinde bir azalmaya neden olur, bu da sonrasında serbest androjenlerde bir artışa yol açar. [31,32]

2.1.1.3 Gonadotropin Sekresyonu

PKOS'ta hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının hızlanması nedeniyle LH salınımı artar ve folikül stimülan hormon (FSH) seviyesi görece olarak düşük kalır.[19] LH/FSH oranındaki bu değişiklik, foliküllerin erken gelişim basamaklarında baskılanmasına ve dominant folikül oluşumunun engellenmesine yol açar.[33] Mid foliküler inhibin B artışı dalgalanması normal sikluslarda izlenirken, PKOS tanılı hastalarda saptanmamıştır. PKOS'lu hastalarda, normal inhibin B pulsatilitesinin olmaması, küçük foliküllerden salgılanan yüksek inhibin B seviyelerine rağmen, folikül gelişimin yetersiz kalmasına ve anovulasyon görülmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu durum küçük foliküllerin sayısının artmasına ve inhibin B seviyelerinin yüksek kalmasını destekleyerek durumun kısır döngüye dönüşmesine neden oluyor olabilir.[34] Bu hormonal dengesizlik IVF sürecinde aşırı yanıt ve heterojen folikül gelişimi gibi zorlukların oluşmasına neden olur.[35]

2.1.1.4 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, hedef dokuların insülin uyarısına karşı bozulmuş biyolojik yanıtı olarak tanımlanır. Başlıca karaciğer, kas ve yağ dokusunu etkiler.[36] PKOS tanılı hastaların yaklaşık %50-70'inde insülin direnci görülmektedir.[19] İnsülin direnci obez hastaların yanı sıra zayıf PKOS'lu hastalarda da izlenebilir ve hiperinsülinemi yoluyla hem hiperandrojenizmin artmasına hem de oosit kalitesinin olumsuz etkilenmesine yol açar.[37] İnsülin, over dokusunda IGF-1 benzeri etkileri ile teka hücrelerinde androjen sentezini artırarak folikül oluşumunu bozar.[38] PKOS'ta artan insülin direncinin ve hiperinsülineminin nedenleri henüz netleştirilememiştir. Yapılan bir çalışmada adipoz doku

ve kas gibi insülin hedef dokularındaki, mitojenik olmayan ancak metabolik yolları seçici olarak etkileyen, reseptör uyarımında bağlanma sonrası bir kusur tarif edilmiş ve bu kusurun glikoz taşıyıcı 4 ekspresyonunu etkilediği görülmüştür.[39]

2.1.1.5 Obezite

Obezite kişinin vücut kitle indeksinin (VKİ) 30kg/m^2 ya da daha fazla olması durumudur.[40] PKOS'lu hastaların önemli bir bölümünde obezite eşlik eder. Santral obezite insülin direnci üzerinden sendromun klinik şiddetini artırır.[41] Yağ dokuda artmış aromataz aktivitesi ve inflamatuar sitokin üretimi üreme fonksiyonunu dolaylı yoldan etkileyebilir.[42] Artmış VKİ aynı zamanda IVF sırasında daha yüksek dozda gonadotropin ihtiyaçları ve daha düşük implantasyon başarısı ile ilişkilidir.[43]

2.1.1.6 Follikülogenezde ve Ovulasyonda Disfonksiyon

PKOS'ta en belirgin bozukluklardan biri kronik anovulasyondur. Yüksek AMH ve androjen düzeyleri, antral foliküllerin erken evreden geç evrelere ilerlemesini engelleyerek "follicular arrest" sürecine neden olur. Düşük FSH aktivitesi nedeniyle dominant follikül gelişemez ve menstrual düzensizlikler ortaya çıkar.[22] AMH ekspresyonu foliküller yaklaşık 8 mm çapa ulaşana kadar devam eder. Daha büyük antral foliküllerde ekspresyonu azalır. Bu nedenle AMH oosit rezervini değerlendirmede güzel bir belirteçtir.[44] Bu durum IVF sırasında heterojen folikül gelişimine, oosit maturasyonunda düzensizliğe ve stimulasyon protokollerine karşı değişken yanıt oluşmasına yol açmaktadır. [35]

2.1.2 Klinik Bulgu ve Semptomlar

PKOS'un klinik bulguları son derece heterojendir. En sık görülen belirtiler adet düzensizliği, hirsutizm, akne, saç dökülmesi ve infertilitedir.[30] Adet düzensizliği genellikle oligomenore veya amenore şeklinde prezente olur ve kronik anovulasyonun sonucudur.[9] Hiperandrojenizm, klinik ya da biyokimyasal olarak saptanabilir. Klinik olarak hiperandrojenizm bulguları ön planda hirsutizm ve aknedir. Hirsutizm, klinik olarak kadınlarda görülen anormal miktarda erkeksi tip kıllanma olarak tanımlanır.[45] Hiperandrojenizme bağlı hirsutizm özellikle yüz, göğüs ve karın bölgeleri gibi orta hatta belirgin olabilir.[46] Ferriman-Gallway skorlamasına göre değerlendirilir ve kılların çıktığı bölgelere göre ve miktarına göre puan belirlenir. Sekiz puan ve daha fazlası hirsutizm olarak değerlendirilir.[47] Total/serbest testosteron, androstenedion, 17-hidroksi progesteron

(17-OHP) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ölçümlerinde yükseklik saptanabilir. Herhangi birinde yükseklik saptanması durumunda biyokimyasal hiperandrojenizmden bahsetmek mümkündür.[48] Bu durumlar kadınlarda anksiyete, depresyon ve düşük öz saygının başlıca nedenlerindendir.[49] Ayrıca metabolik sendrom, T2DM ve dislipidemi gibi eşlikçi metabolik sorunlara PKOS'lu hastalarda daha sık rastlanır.[6,35,38]

Kadınlarda, AMH dinlenme halindeki oositlerden primordial foliküllerin gelişmesini engelleyebilir ve FSH etkisini baskılayabilir. PKOS'lu kadınların AMH konsantrasyonları yüksektir. Bu nedenle AMH, polikistik over sendromunun bir belirtecidir ve PKOS'u teşhis etmede kullanılmak üzere önerilmiştir.[50] Yapılan bazı çalışmalarda PKOS tanısı desteklemek için serum AMH düzeyinin 3.8–5 ng/mLve daha üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir.[51]

Ultrasonografide polikistik over morfolojisinde (PKOM) görünüm olabilir ve tanı için zorunlu değildir. Hiperandrojenizmi olan bazı kadınlarda ultrasonografi ile gösterilebilen PKOM bulunmazken, normal ovulatuar siklusları olan kadınların %16-25'inde ve hiperandrojenizm belirtisi olmayan gençlerin %27-39'unda PKOM görüntüsü saptanmıştır.[52,53] Bu nedenlerle Rotterdam kriterlerinde tanımlanan PKOM, overde 12 veya daha fazla folikül sayısı izlenmesi (2023 güncellemesi >20) ve/veya over hacminin 10 ml'den fazla olması olarak tanımlanmıştır.[54] PKOM'un ultrasonografik görüntü örneği **Şekil 1**'de gösterilmiştir.[55]

İnfertilite tanım olarak 35 yaş altında 12 ay, 35 yaş üstünde 6 ay süre ile düzenli, korunma olmadan cinsel ilişki olmasına rağmen gebelik olmaması ve/veya gebe kalabilmek için tedavinin zorunlu olması durumudur.[56] İnfertil çiftlerin %85'inde neden açıklanamamaktadır. En sık nedenler arasında ovulatuar disfonksiyon, erkek infertilitesi ve tubal faktörler yer almaktadır.[57]

2.1.3 Tanı

PKOS tanısında en çok kabul gören kriterler Rotterdam 2003 kriterleridir (ESHRE/ASRM, 2003).[58]

Tanı için ayırıcı tanı yapıldıktan sonra üç kriterden ikisinin bulunması yeterlidir:

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Polikistik over morfolojisi



Şekil 1: Polikistik Over Morfolojisi

Ultrasonografide 20'den fazla antral folikül veya over hacminin >10 mL olması polikistik over morfolojisi lehinedir (ESHRE, 2023 güncellemesi). Tiroit hastalıkları, hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda dışlanmalıdır. [17,58]

2.1.3.1 Rotterdam Kriterleri

Rotterdam kriterleri PKOS tanısında esnek ve kapsayıcı bir yaklaşım sağlar (ESHRE/ASRM, 2003). Heterojen klinik prezantasyonlar nedeniyle bu kriterler literatürde en yaygın kullanılan tanı sistemidir. [9,17,58]

2.1.3.2 National Institutes Of Health Kriterleri

NIH kriterleri daha dar kapsamlıdır ve tanıda mutlaka hem oligo-anovulasyon hem hiperandrojenizm bulunmasını ister (NIH, 1990). Polikistik over morfolojisi tanı için gerekli değildir.[59,60]

2.1.3.3 Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOSS) Kriterleri

AE-PCOS Society 2006 yılında PKOS tanısı için hiperandrojenizmin zorunlu olması gerektiğini belirtmiştir. PKOS'u 3 fenotiple sınırlandırmıştır.[61,62] Klinik kullanımda güncel olan kriterler ve bulgular **Tablo-1'de** gösterilmiştir.

Tablo-1 PKOS tanı kriterleri ve klinik bulgular

Klinik Bulgular	Rotterdam	NIH	AE-PCOSS
A. Hiperandrojenizm	+/-	+	+
B. Ovulasyon Disfonksiyonu	+/-	+	+/-
C.PKOM	+/-	+/-	+/-
Tanı Kriteri	3'te 2 tanı koymak için yeterli	A ve B mutlaka bulunmalı	A mutlaka bulunmalı. Ek olarak B ya da C bulunmalı

Kısaltmalar: NIH: National Institutes of Health, AE-PCOSS: Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, PKOM: Polikistik over morfolojisi

2.1.3.4 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Önerileri

DSÖ, PKOS'u ovulasyon bozuklukları grubunda değerlendirir ve tanısal destekleyici parametreler sunar ancak klinik pratikte Rotterdam Kriterleri ve NIH kriterleri tercih edilmektedir. (DSÖ, 2025).[59]

2.1.3.5 Polikistik Over Sendromunda Fenotipler

PKOS hastaları kendi içerisinde klinik bulgularına göre dört fenotipe ayrılırlar:

- Fenotip A; hiperandrojenizm, ovulasyon disfonksiyonu ve PKOM,
- Fenotip B; hiperandrojenizm ve ovulasyon disfonksiyonu,
- Fenotip C; hiperandrojenizm ve PKOM,
- Fenotip D; ovulasyon disfonksiyonu ve PKOM'a sahip olanlar olarak tanımlanır.[63]

Fenotip A ve B klasik PKOS fenotipleri olarak da bilinirken, Fenotip D ise nonhiperandrojenemik fenotip olarak bilinir. Fenotip D metabolik ve endokrinolojik açıdan en stabil ve normale en yakın fenotiptir.[64–66] Fenotipler ve bulgular **Tablo-2'de** derlenmiştir.

Tablo-2 Polikistik over sendromunda fenotipler

Klinik Bulgular	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm	+	+	+	-
Ovulasyon Disfonksiyonu	+	+	-	+
PKOM	+	-	+	+

Kısaltmalar: PKOM: Polikistik over morfolojisi

2.1.4 Tedavi

PKOS tedavisi hastanın semptomlarına, şikâyetine ve fertilite talebine göre şekillendirilir ve multidisipliner yaklaşım gerektirir.[67] Aynı zamanda planlanan tedavi uzun dönemde ortaya çıkabilecek özellikle metabolik sendrom gibi eşlikçi durumların önüne geçmeyi amaçlamalıdır.[68]

2.1.4.1 Destekleyici Tedavi

Yaşam tarzı değişikliği; Sağlıklı bir şekilde kilo kaybı, aktif fiziksel aktivite, beslenmede düzenlemeler yapmak gibi yaşam tarzı değişikliklerinin PKOS yönetimine yardımcı olabileceği gösterilmiştir.[69] İnsülin direncinin kırılması, androjen seviyelerinin üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir, bu da menstrüel siklusların kendiliğinden düzenlenmesini sağlayabilir. Bunlar en ucuz maliyetli, farmakolojik olmayan tedavi seçenekleridir.[70] Egzersiz türü ve süresine ilişkin güncel uluslararası kanıta dayalı kılavuzlar, haftada en az iki kez 150 ila 300 dakika orta yoğunlukta egzersiz veya haftada 75 ila 150 dakika yoğun egzersiz (günde en az 30 dakika aktif egzersiz hedeflenerek) ve kas güçlendirici aktivitelerle birlikte kilo alımını önlemeyi önermektedir. Kilo vermeyi veya santral obeziteyi azaltmayı hedeflerken, kılavuzlar kas güçlendirici aktivitelere ek olarak haftada en az 250 dakika orta yoğunlukta egzersiz veya haftada 150 dakika yoğun egzersiz önermektedir. Ayrıca, hareketsiz kalma süresinin sınırlandırılması önerilmektedir. Güncel olarak PKOS'lu kadınlara özel bir diyet önerisi bulunmamaktadır ancak 500-750 kcal/gün veya 1200-1500 kcal/gün enerji açığı reçete edilebilir. [71]

İnositol; İnositoller, insan vücudunda sentezlenen B vitamini kompleks grubuna aittirler. Dokuz stereoizomeri vardır ve bunların en önemlileri miyoinositol ve D-chiro-inositoldür.[72] İnositoller insülin sinyal yolaklarını düzenleyen, doğal insülin duyarlılaştırıcılar olarak bilinirler.[73] İnositoller ve fosfatlı grupları insan vücudunda insülin sinyal yolakları dışında; kalsiyum metabolizması, lipit metabolizması, hücre büyüme ve farklılaşması, oosit matürasyonu ve fertilite gibi sinyal yolaklarında ikincil mesajcı olarak görev alır.[74] Kandaki inositol düzeyi ile oosit kalitesi ve gebelik sonuçları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.[75] Yakın zamanlı bir meta analizin sonuçlarına göre; 12-24 haftalık düzenli inositol kullanımını sonrası açlık insülin ve HOMA-IR(Homeostatic Model Assessment for Insuline Resistance) değerinde önemli düşüşler saptanmıştır. Androstenedion seviyeleri değişmezken, testosteron düzeyinde hafif artışla beraber sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde artış görülmüştür.[76]

Metformin; Plasma glukoz seviyesinde azalma sağlayan, biguanid grubundan olan metformin uzun yıllardır Tip 2 diabetes mellitusun erken dönemlerinde kullanılmaktadır.[77] Düşük maliyet ve yüksek etkinlik nedeniyle T2DM'de ilk tercihtir. Hipoglisemik etkisinden bağımsız olarak kilo kaybı, kanser, kalp damar hastalıkları, tiroid hastalıkları ve metabolik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklar üzerinde ek yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.[78] Yapılan birçok çalışmada PKOS tedavisi amacıyla metformin kullanan hastalarda serum androjen düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, insülin duyarlılığının arttığı, menstrüel siklusun normal düzene dönmesinde etkili olduğu ve ovulasyon indüksiyonunda yanıtı arttırdığı gösterilmiştir.[79] En sık yan etkilerinden olan bulantı-kusma ve ishal hastanın ilaca olan uyumunu kısıtlamaktadır. [49] Metforminin PKOS tanılı hastalarda kardiyovasküler riskleri azalttığı özel olarak gösterilememiş olmasına karşın; mevcut mekanik ve klinik kanıtlar metforminin insülin direnci ve hiperinsülineminin olumsuz kardiyovasküler etkilerine karşı koruyucu olarak kullanılmasını desteklemektedir. Bu nedenle metformin Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından PKOS tedavisi için onaylanmamış olmasına rağmen genellikle bu amaçla kullanılır.[80]

Fitoterapi; Yapılan çalışmalar, bazı hastalıkların tedavisinde bitkiler de dahil olmak üzere çeşitli tamamlayıcı tıp yöntemlerinin etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir.[81] Yapılan hayvan deneylerinde aloe-veranın fertilite ve PKOS üzerinde faydalı olabileceği bulunmuştur. Yine hayvanlar üzerinde yapılan başka bir deneyde papatya özünün LH sekresyonu üzerinden folikül sayısını etkilediğine dair veriler mevcuttur.[82] Tarçın, keten tohumu, meyan kökü, hayıt otu, çuha çiçeği ve berberin bitkisi gibi farklı bitkilerin hiperinsülinemi, kilo kaybı, hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizlik gibi farklı semptomlara etki edebileceği gösterilmiştir. Ancak farmakolojik ilaçlarla beraber kullanımının ciddi yan etkiler ortaya çıkarabileceği ve karaciğer yetmezliği, akut böbrek yetmezliği gibi tehlikeli sonuçları olabileceği unutulmamalıdır. [49]

İnositol içeren diyet ürünleri arasında meyveler, özellikle kavun ve portakal, yüksek kepekli tahıllar, kuruyemişler ve fasulye bulunur. Taze meyve ve sebzeler, dondurulmuş, tuzlanmış veya konserve ürünlerden daha fazla inositol içerir. Ortalama günlük miyo-inositol alımı, 1800 kcal'lik diyet başına 225 ila 1500 mg/gün arasında değişebilir.[83]

2.1.4.2 Fertilite İstemi Olmayan Hastalara Yaklaşım

İlk basamak tedavi olarak menstrüel siklus bozuklukları için kombine oral kontraseptifler (KOK) kullanılabilir. Düşük progesteron seviyeleri nedeniyle artan

endometrial hiperplazi ve kanser riskini azaltmak için kronik anovulasyonu olan hastalarda da bu tedavi önerilmektedir.[84,85] Yan etkileri ve metabolik riskleri azaltmak için etkili olan en düşük dozun (20-30µg etinil östradiol veya eşdeğeri) kullanılması önerilir.[86] Hirsutizm tedavisi amacıyla ise en az 6 aylık kullanım önerilmektedir.[45] 6 ay sonunda yanıt alınamazsa anti-androjen tedavi başlanabilir ve ilk tercih olarak spironolakton önerilir.[45,71] Menstrüel siklusu düzenlemek amacı ile östrojen-progestin içerenen KOK'lar tercih edilmelidir.[70] Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), 35 µg östrojen ve siproteron asetat (CPA) kombinasyonunun, bu preparatlarla ilişkili venöz tromboemboli riskinin artması nedeniyle, yalnızca şiddetli akne ve hirsutizm vakalarında ikinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önerdiği ve metabolik sendromu veya şiddetli insülin direnci olan hastalarda kontraseptiflerin uygun olmadığı unutulmamalıdır.[87] KOK kullanımı kontrendike olan ya da kullanmak istemeyen hastalarda progestin salınımlı rahim içi araç ya da sadece progestin içeren preparatlar da tercih edilebilir.[85]

2.1.4.3 Fertilite İstemi Olan Hastalara Yaklaşım

Kilo kaybı ve diyet kesinlikle önerilmekle birlikte yaşam tarzı değişikliklerinin fertilite başarısı üzerine pozitif etkisi olduğunu ortaya koyan henüz net bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda PKOS tanılı, kilo fazlası olan, infertil hastalarda; kilo kaybının spontan ovulasyonun gerçekleşmesiyle ilişkili olabileceği ve ovulasyon indüksiyon tedavilerinde daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranlarının olduğu gösterilmiştir.[88,89]

Ovulasyon indüksiyonunda (Oİ) birinci basamak tedavi normal popülasyonun aksine genellikle 3. nesil aromataz inhibitörü olan letrozol olup; selektif östrojen reseptör modülatör (SERM) grubundan olan klomifen sitrat da uygun bir alternatiftir. Klomifen sitrat veya letrozole yanıt alınamadığı durumlarda ya da IVF aşamasında; düşük doz gonadotropin protokolleri ve OHSS riskini azaltıcı antagonist protokoller tercih edilebilir.[90,91] Metabolik eşlikçiler varsa yaşam tarzı değişiklikleri yanında metformin de eklenebilir.[92]

Ovaryan drilling(OD) ise medikal tedavi başarısızlığı durumunda ikincil bir seçenek olarak düşünülebilir. OD yapılan hastaların %30-90'ında spontan ovulasyon, gebelik oranlarınınsa %13-88 olduğu gösterilmiş.[93] Açık cerrahi rezeksiyonun başarılı sonuçlar göstermesine rağmen pelvik adezyonların gelişmesi riski nedeniyle farmakolojik tedaviden sonra ikinci seçenek durumuna gerilemiştir. Laparoskopik yöntemlerin gelişmesi ve

drilling (delme) tekniğiyle birlikte minimal invaziv yaklaşım önemli ölçüde iyileşmiştir.[94] OD işlemi için laparoskopik olarak batına girilir. Her iki overin de kapsülünde sınırlı kalacak şekilde, 2-4mm derinlikte, 4-10 nokta oluşturmak için unipolar koter kullanılarak yapılması bildirilmiştir. [95]

2.2 Yardımlı Üreme Teknolojileri (YÜT)

2.2.1 Planlanmış Koitus

Planlanmış cinsel ilişki, KOS sonrası hCG (human chorionic gonadotropin) verilerek ovulasyonun tetiklenmesi (trigger) ve çiftin planlı olarak ilişkiye girmesinin sağlanmasıdır. Bu yöntem ek faktör bulunmayan infertilite olgularında ilk basamak tedavi seçeneklerinden biridir.[96]

hCG ile tetikleme, endojen LH pikinin yerine folikül matürasyonunu ve ovulasyonu sağlar. Bu uygulama özellikle klomifen sitrat veya letrozolle indüklenen ovulasyon sikluslarında sıkça kullanılır. [97,98]

Planlanmış koitusun, intauterin inseminasyon'a (İUİ) kıyasla bazı olgularda benzer gebelik oranları gösterdiği yayınlar bulunmakla birlikte, subfertilite profiline göre İUİ genellikle daha yüksek başarı sağlayabilir. Bununla birlikte uygulamanın basitliği ve maliyet etkinliği nedeniyle seçilmiş olgularda tercih edilebilir.[99]

hCG + koitus yaklaşımının zamanlaması üzerine çalışmalar farklı sonuçlar bildirmiş ancak genel olarak 24–36 saat aralığının en uygun uygulama aralığı olduğu kabul edilmektedir.[100]

2.2.2 İntra Uterin İnseminasyon (İUİ)

İUİ, laboratuvar ortamında hazırlanmış sperm örneğinin ovulasyon zamanında uterusa enjekte edilmesi işlemidir ve seçilmiş endikasyonlarda (ör. hafif-orta subfertilite, servikal faktörler, anovulasyon tedavisine yanıt aralığı) güvenilir bir tedavi alternatifidir.[101]

İUİ'ın gebelik başarısı; çiftin yaşına, total motil sperm sayısına (TMSS), endometrium özelliklerine ve stimülasyon protokolüne bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu nedenle hasta seçimi gebelik oranlarını belirleyen ana faktörlerden biridir.[102]

KOS ile yapılan İUİ (letrozol/klomifen veya gonadotropin destekli) genellikle tek başına zamansal ilişkiye göre daha yüksek klinik gebelik oranları sağlar; buna rağmen rehberler seçilmiş hasta grupları için İUİ önerirken IVF'in doğrudan tercih edildiği durumları da tanımlar.[103]

İUİ zamanlaması ile ilgili literatürde kesinlik olmamakla birlikte; çalışmalar genellikle hCG uygulamasından 24–36 saat sonra İUİ yapılmasını önermekte olup spesifik bir optimal zaman dilimi konusunda kesin fikir birliği bulunmamaktadır.[104]

2.2.3 İn-Vitro Fertilizasyon (İVF)

İVF, laboratuvar ortamında gametlerin fertilizasyonu ve elde edilen embriyoların rahime transferini kapsayan çok aşamalı bir prosedürdür. Yardımlı üreme teknolojileri içinde en yüksek başarı potansiyeline sahip yöntemdir.[105] Gebelik öncesi genetik test (preimplantation genetic testing) yani PGT uygulanması ile gebelik öncesinde genetik bozuklukların saptanmasına olanak sağlar. Güncel gelişmeler ile tek gen mutasyonları, anöploidiler, yapısal anomaliler ve cinsiyet anomalileri saptanabilmektedir. [106]

2.2.3.1 İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (İSSE)

İSSE, tek bir sperm hücresinin mikromanipülasyon ile oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi işlemidir ve özellikle erkek faktörlü infertilite, önceki fertilizasyon başarısızlıkları veya olgun oosit sayısının sınırlı olduğu durumlarda tercih edilir. İSSE aşamaları **Şekil-2'de** gösterilmiştir.[107]



Şekil-2 İntra Sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu mikroskobik görüntüsü

İSSE kullanımı fertilizasyon oranlarını arttırabilir ancak embriyo gelişimi ve canlı doğum oranları üzerinde etkisi belirtilen endikasyonlara göre değişkenlik göstermektedir; bu nedenle doğru endikasyonun seçilmesi sonuçların optimizasyonu açısından kritiktir.[108]

2.2.3.2 Kontrollü Ovaryan Stimülasyon (KOS)

Kontrollü ovaryan stimülasyon infertil hastalarda 2 amaçla kullanılabilir. İlki planlanmış ilişki ya da İUİ'a hazırlık amacıyla kullanılabilirken, ikincil olarak da IVF planlanan hastada yumurta toplama (OPU) işlemi ile çok sayıda oosit elde etmek amacıyla tercih edilmektedir.[109] Kontrollü ovaryan stimülasyonda kullanılan ilaçlar 4 başlık altında toplanabilir;

1) Gonadotropin Preparatları: İnsan vücudunda gonadotropinler FSH, LH ve hCG'dir. Bu gruptaki ilaçlar FSH ve/veya LH etkisiyle doğrudan uyarım yaparlar.[110] Follitropin alfanın da içinde bulunduğu rekombinant FSH preparatları, FSH+LH aktivitesi olan menotropin ve saf FSH aktivitesi olan urofollitropinin olduğu insan menopozal gonadotropinler, hipogonadotropik hipogonadizmde tercih edilebilen lutropin alfa'nın dahil olduğu rekombinant LH preparatları ve ovulasyon indüksiyonu için tercih edilen rekombinant ya da üriner hCG preparatları bu gruba dahildir.[111]

2) Oral ovaryan stimülasyon ajanları: Bir aromataz inhibitörü olan letrozol östrojen düzeylerini azaltırken androjen düzeylerinin artmasına neden olur. Bu da endojen gonadotropin sentezini tetikler.[112] Selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) grubundan olan klomifen sitrat ise östrojen reseptörlerini bloke ederek negatif geri bildirim yoluyla, vücutta hipoöstrojenemik benzeri bir ortam yaratarak hipotalamo hipofizer aks üzerinden endojen GnRH salınımını arttırır.[113]

3) GnRH analogları: Bu gruptaki ilaçlar direkt olarak etkide bulunmaz. Hipotalamo-hipofizer aks üzerinden FSH ve LH salınımını düzenlerler.[114] Stimülasyonda sık tercih edilen ilaçlar olup 2 ana başlık altında değerlendirilir.

-GnRH agonistleri: GnRH reseptörlerini uyararak FSH ve LH salınımına neden olan bu grup kullanılmaya başladığında akut alevlenme etkisi ile agonistik etki yaparken; 1-3 haftalık kullanım sonrasında reseptörlerde desensitizasyon ve sayısında azalmaya (down regulation) neden olarak ters etki gösterebilir. Löprolid, triptorelin, buserelin ve nafarelin bu gruba ait ilaçlardır. Hipogonadotropik hipogonadizm tedavisinde tercih edilebilirler.[115]

-GnRH antagonistleri: GnRH reseptörlerini yarışmacı şekilde bloke ederek FSH ve LH etkisini engellerler. Bu durumda hipotalamo-hipofizer aksa negatif geri bildirim ile alevlenme etkisi yaratır ve GnRH salınımını arttırırlar. Kullanım amaçlarından ilki alevlenme etkisi yaratılana kadar geçen süre ile prematür LH pikini baskılayarak ovulasyonu engellemektir.[116]

4) Ovulasyon İndüksiyonu için kullanılanlar: Ayrı bir grup olarak belirtilse bile teknik olarak bir alt sınıftır. Üriner ve rekombinant hCG preparatları, GnRH agonistlerine dahil olan triptorelin ve löprolidin tek doz kullanımları, rekombinant LH/FSH + hCG veya GnRH agonist + Düşük doz hCG şeklinde ikili tetikleyiciler bu grup altında değerlendirilir.[117]

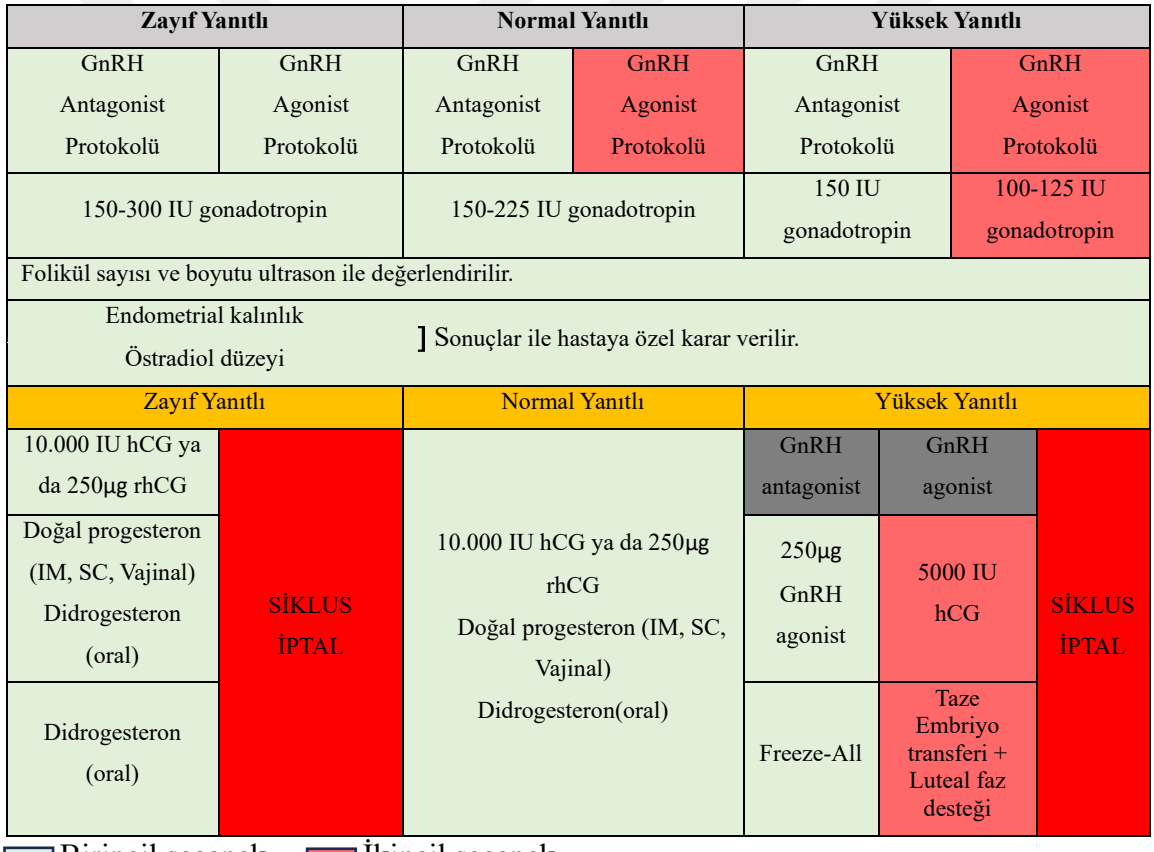
Hastaya göre tercih edilebilecek farklı dozlar ve protokoller mevcuttur. En uygun yöntemi seçmek için ovaryan yanıtın ne düzeyde olacağı öngörülmelidir. Bunun için AMH düzeyi, antral folikül sayısı (AFS) ve bazal FSH düzeyine bakılmaktadır. Hastalar tahmini ovaryan yanıtına göre 3 gruba ayrılmıştır.

-Zayıf yanıt verenler: AMH <0,98 ng/mL, AFS<7, Bazal FSH>10 IU/L

-Normal yanıt verenler: AMH 0,98-2,94 ng/mL arasında, AFS 7-15 arasında

-Yüksek yanıt verenler: AMH >2,94 ng/mL, AFS>15.

Bazal FSH değeri normal ve yüksek yanıt verenler için kullanışlı değildir.[118] 2020 yılında yayınlanan European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) grubunun over stimülasyonu kılavuzuna göre tedavi önerileri aşağıda anlatıldığı şekildedir ve **Şekil 3'te** gösterilmiştir.[119]



Kısaltmalar: GnRH: gonadotropin salgılatıcı hormon, hCG: insan koryon gonadotropini, rhCG: rekombinant insan koryon gonadotropini, SC: subkutan, IM: kas içine

Şekil-3 ESHRE'ye göre IVF için sistematik over stimülasyonu şeması

Yüksek yanıt veren grup; tanı OPU işlemi ile >15 oosit toplanmasıyla da koyulabilir. En yüksek OHSS riskine sahip gruptur.[120] PKOS hasta grubunda da yine OHSS riski nedeniyle uzun GnRH agonist protokolleri yerine, GnRH antagonist protokollerin daha güvenli olması nedeniyle önerilir.[121] Eğer GnRH agonist protokol tercih edilecekse OHSS riskini azaltmak için düşük doz tercih edilmesi önerilmektedir. OPTIMIST çalışmasına göre yüksek yanıt vermesi öngörülen hastalara başlangıç dozu olarak 100IU/gün yerine 150IU/gün rekombinant insan FSH (r-hFSH) önerilmekte.[122] Gonadotropinlere klomifen sitrat (KS) eklenmesi sonuçları iyileştirmez bu yüzden rutinde önerilmez.[123] Letrozol kullanımı için yeterli kanıt bulunmamaktadır.[124]

Normal yanıt veren grup; OPU ile 10-15 oosit toplanması ile tanı koyulur.[120] GnRH antagonist protokol daha güvenlidir.[125] Bu grupta stimülasyon için klomifen sitrat ile kombine edilmesini önerecek bir kanıt mevcut değildir. [119] Gelenekselleşmiş gonadotropin dozuna kıyasla azaltılmış gonadotropin doz protokolleri önerilmemektedir. [126–128] Gonadotropinlerin letrozol ile kombine edilmesinin faydası gösterilememiştir, önerilmez.[129,130]

Zayıf yanıt veren grup; OPU sırasında 4-9 oosit toplanması suboptimal, <4 oosit toplanması ise tanı koydurucudur.[120] Bu grupta GnRH agonist ve antagonist protokoller eşit şekilde önerilmektedir. Ancak antagonist protokollerin süresi daha kısadır.[125,131] Protokolleri letrozol ile kombinasyon yapmak anlamlı fark yaratmamıştır, önerilmez. Klomifen sitratın tek başına kullanımı, gonadotropinlerle kombine kullanımı veya sadece gonadotropinlerin kullanımı arasında etkinlik ve güvenlik farkı gösterilmemiştir, kullanılabilir.[132] Zayıf yanıt vermesi öngörülen grupta 150IU'den fazla gonadotropin dozu kullanılmasının önerisi kesin değildir ancak 300IU'den fazlasının kullanılması önerilmez.[118]

Zayıf yanıtlı hastaların sınıflandırılması, çalışma gruplarının dizaynı ve klinik pratikte zayıf yanıt tanısını netleştirmek amacıyla 2011 yılında ESHRE tarafından Bologna Kriterleri yayınlanmıştır. 3 ana başlık altında toplanmıştır ve tanı için 2 ya da daha fazla kriterin varlığı zorunludur.

-Yüksek riskli profil; 40 yaş ve üstünde olan hastalar. 40 yaş altında olup önemli ovaryan risk faktörü taşıyan hastalar (over cerrahisi, endometrioma, kemoterapi vb.)

-Ovaryan rezerv testlerinde bozukluk olanlar; AFS<5-7 ve/veya AMH<0,5-1,1 ng/mL olan hastalar

-Kontrollü ovaryan stimülasyona zayıf yanıt verenler; standart prosedürlere rağmen 3 veya daha az oosit elde edilmiş hastalar.[133]

Yine zayıf yanıt veren hastalar için 2016 yılında POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) kriterleri yayınlanmıştır. Burada amaç Bologna kriterlerinden farklı bir sınıflama yapmak, zayıf-suboptimal yanıtlı hastalarda canlı doğum olasılığını tahmin etmek ve hastaya özel protokol planlamaktır. Hastalar 4 ana gruba ayrılmıştır.

Grup-1: 35 yaş altında, normal ovaryan rezerve sahip ancak stimülasyona zayıf/suboptimal yanıt veren hastalar. AMH ve AFS normal. Önceki stimülasyonda <4 oosit (1a) veya 4-9 oosit (1b) elde edilenler.

Grup-2: 35 yaş ve üzerinde, normal ovaryan rezerve sahip ancak stimülasyona zayıf/suboptimal yanıt veren hastalar. AMH ve AFS normal. Önceki stimülasyonda <4 oosit (2a) veya 4-9 oosit (2b) elde edilenler.

Grup-3: 35 yaş altında ancak düşük ovaryan rezerve sahip hastalar. AMH ve AFS düşük. Genç yaşta olmaları nedeniyle grup-4'e göre daha iyi prognoza sahiptir.

Grup-4: 35 yaş ve üzerinde ve düşük ovaryan rezerve sahip hastalar. AMH ve AFS düşük. Hem ileri yaş hem de düşük rezerv nedeniyle en kötü prognoza sahip gruptur.[134]

Kontrollü ovaryan stimülasyon amaçlı olarak kullanılan rejimler; düşük doz 'step-up/step-down' gonadotropin protokolleri, GnRH-agonist uzun protokoller, GnRH-antagonist protokolleri ve progestin-primed gibi farklı yaklaşımlarını içerir.[135]

PKOS'lu hastalarda OHSS riski yüksek olduğundan, hızlı ve geri dönüşümlü etkileri nedeniyle günümüzde GnRH antagonist protokoller tercih edilmektedir ve "freeze-all" stratejileri ile güvenlik artırılabilir.[136]

Gonadotropin dozunun hastaya göre bireyselleştirilmesi (AMH, AFS, yaş) IVF başarısı ve güvenlik açısından kritiktir. PKOS'ta genellikle daha düşük başlangıç dozu ve sık izlem önerilmektedir.[119]

2.2.3.3 Ovaryan Hiper Stimülasyon Sendromu (OHSS)

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), KOS sırasında karşılaşılabilecek en ciddi komplikasyonlardandır.[137] OHSS patofizyolojisinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) kritik rol oynar. VEGF granüloza hücreleri tarafından salgılanarak, hCG salgılanmasını uyarır. VEGF etkisi ile damar geçirgenliği artar ve intravasküler sıvının

damar dışına kaçmasına sebep olur.[138] Şiddetli OHSS gelişmesinde VEGF ile birlikte anjiyotensin-2, insülin benzeri büyüme hormonu (IGF), epidermal büyüme hormonu, interlökin 1-B ve interlökin-6'nın da rol aldığı gösterilmiştir.[139,140]

OHSS'den korunmanın en önemli yolu OHSS riskini ve şiddetini önceden tahmin edebilmektir. Riski belirlemek için spesifik bir yöntem yoktur ancak belirtilen primer risk faktörleri; genç yaş, düşük VKİ, PKOS ve geçirilmiş OHSS öyküsüdür.[141] Serum AMH ve AFS, OHSS riskini belirlemekte kullanılabilir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda serum AMH düzeyinin 3,36 ng/mL'den (sensitivite: %90,5; spesifite: %81,3) fazla olması riski arttırmaktadır.[142] Jayaprakasan ve arkadaşları ise toplam AFS ≥24 olmasın riski arttırdığını belirtmiştir.[143]

İkincil risk faktörü ise hastanın KOS'a verdiği yanıt ile ilişkilidir. Takipte ultrasonografi ve serum E2 düzeyi kullanılmaktadır. Ovulasyon indüksiyon günü 11mm'den büyük, 14'ten fazla folikül olması ve yine yüksek sayıda oosit toplanması riski arttırmaktadır.[144] Ovaryan stimülasyon sırasında E2 düzeyi takip edilmelidir. E2 düzeylerindeki hızlı yükselme ya da >2500 pg/mL'nin üzerinde olması önemli bir etkendir.[145,146] OHSS'den korunma yolları içerisinde; hastaya göre protokol tercih edilmesi, metformin kullanımı, aromataz inhibitörü kullanılması, laparoskopik OD, ovulasyon indüksiyonu için hCG yerine alternatiflerinin (düşük doz hCG, GnRH agonistleri, rekombinant lüteinizan hormon) tercih edilmesi ve uzun protokollerde GnRH antagonistlerinin tercih edilmesi sayılabilir.[147]

2.2.3.4 Oosit Toplama (Oosit Pick Up – OPU)

Oosit toplama, ultrason eşliğinde foliküler aspirasyon ile ve matür oositleri toplamak amacıyla gerçekleştirilir. Klinik pratikte ovulasyon indüksiyon ile oosit toplama arasında 34-36 saat olması tercih edilir.[148,149] Günümüzde en sık transvajinal yol tercih edilmektedir ve komplikasyon riski daha azdır.[150] Sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında pelvik ağrı, pelvik kanama, mesane ve barsak yaralanmaları, vajina ve serviks yaralanmaları, enfeksiyon ve anestezi komplikasyonları bulunmaktadır. 23.000' den fazla OPU işleminin dahil edildiği bir çalışmada majör komplikasyon oranı %0,76 olarak bulunmuştur.[151] Prosedür ameliyathane ortamında, litotomi pozisyonunda, steril örtülmüş bir şekilde yapılmalıdır. Vajina serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenir. Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) probuna steril kılıf geçirilerek tek lümenli 17-18 gauge kalınlığında iğne için kılavuz takılır. Ultrasonografi (USG) biyopsi moduna alınır. Her iki over USG ile

görüldükten sonra over ile vajina arasında başka doku kalmayacak şekilde foliküllere yaklaşılarak iğne ile folikül aspire edilir. İğne kapalı hortum sistemi ile 37 santigrat dereceye ısıtılmış bir tüpe bağlı olmalıdır. 11-12 mm üzerindeki tüm foliküller aspire edildikten sonrasında işleme son verilir.[152]

2.2.3.5 Oosit ve Embriyo Kalitesi

Ovulatuar siklus sırasında LH artışını takiben oosit ve kümülüs hücreleri arasındaki gap junctionlar kaybolur, germinal veziküller (GV) parçalanır ve kümülüs genişlemesi gerçekleşir.[153] Yanıt olarak profaz I evresinde olan oositler mayoz bölünmeye devam eder ve metafaz II (M2) evresine doğru olgunlaşır.[154] Yalnızca metafaz II aşamasındaki oositler fertilizasyon yeteneğine sahiptir. Diğer yandan metafaz I (M1) evresindeki oositler de in-vitro ortamda metafaz II'ye doğru olgunlaşabilir.[155,156] Ancak fertilizasyon oranları daha düşüktür ve oluşan embriyo bölünme aşamasında durabilir.[157]

İSSE sonrası embriyoların kültüründe 3. Gün (D3, bölünme aşaması) ve 5. gün (D5, Blastokist aşaması) değerlendirmesi sıklıkla kullanılır. İnsanlarda embriyolar genellikle D3 ya da D5 aşamasında transfer edilir. Embriyo kültür süresinin uzatılması IVF başarı oranını arttırır.[158,159] Blastokist transferi implantasyon oranlarını artırırken tek embriyo transferi ile çoğul gebelik ihtimalini azaltma şansı tanır.[160] Yapılan bazı çalışmalarda ise D3 embriyo ile D5 embriyo transferi arasında IVF başarısında farkı olmadığını göstermiştir.[161,162]

2.2.3.6 Embriyo Kriyoprezervasyonu

Vitrifikasyon teknikleri günümüzde embriyo ve oosit kriyoprezervasyonunda altın standart olarak benimsenmiş olup, embriyolar yüksek canlılık ve implantasyon oranları göstermektedir.[163] Kriyoprezervasyon, özellikle OHSS riskinin yüksek olduğu PKOS olgularında "freeze-all" stratejisini mümkün kılarak hem maternal güvenliği hem de siklus başarısını iyileştirebilir.[164]

Embriyonun dondurularak saklanması, taze embriyo transferlerinin sayısını azaltmış ve IVF başarısını en üst düzeye çıkarmıştır. Güncel veriler donmuş embriyo transferi yapılan hastalarda taze transfer yapılan hastalara oranla %8 daha fazla canlı doğum olduğunu göstermektedir.[165]

2.2.4 Donmuş Embriyo Transferi (DET)

OHSS riski nedeniyle ve gebelik başarısını arttırma amacıyla sıklıkla "freeze-all" stratejisi ve sonrasında DET önerilmektedir.[166] ESHRE verilerine göre günümüzde yapılan

tüm YÜT işlemlerinin %36,3'ünü DET oluşturmaktadır.[167] Güncel Cochrane çalışmaları donmuş embriyo transferlerinin, taze transferler kadar başarılı olduğunu göstermiştir.[168] Luteal faz desteği farklı rejimlerde progesteron ile sağlanabilir. Hem taze hem de donmuş embriyo transferi sikluslarında gebelik oranlarını artırdığı kabul edilmektedir.[169]

2.2.4.1 DET Öncesi Hazırlık

Donmuş embriyo transferi öncesi hazırlık endometriumun implantasyona hazırlığını kapsar. Bu dönem endometrium hazırlığının gelişen folikül ile sağlandığı ve ovulasyonun doğal olarak gerçekleştiği doğal siklus, eksojen olarak endometrial hazırlığa ve luteal faza destek olunan modifiye doğal siklus ve tamamen hormon replasman tedavi (HRT) yöntemleri ile yapay sikluslar yoluyla gerçekleştirilebilir.[169] En sık tercih edilen yöntem HRT yöntemidir. Menstrüel döngü ile eş zamanlı östradiol desteğine başlanarak endometrial kalınlığın en az 6,5-7mm kalınlığa ulaşması sağlamak amaçlanır. Endometrial kalınlığın 10-12mm düzeylerinde olmasının canlı doğum oranlarında ciddi artış sağladığı gösterilmiştir.[170] 14 günlük östradiol kullanımının yanında 28 günlük uzun protokoller de tercih edilebilmektedir. Ancak 7000 siklusun dahil edildiği bir çalışmada östradiolün uzun süre kullanılmasının gebelik oranlarını değiştirmediği gösterilmiştir.[171] Yapılan başka bir çalışmada ise 14 günlük standart protokol yerine 7 günlük kısa protokolün de gebelik oranlarını değiştirmediği gösterilmiş.[172]

Embriyo transferinin zamanı için, endometrium reseptivitesinin en uygun olduğu dönem tercih edilmelidir. Bu dönem menstrüel döngüsü 28 gün olan bir kadında 19-21 günler arasına denk gelmektedir. Bu aralığa implantasyon penceresi adı verilir.[173] Endometrial kalınlık hedeflenen düzeye ulaştığında implantasyon penceresi dönemini yaratmak için progesteron desteği başlanır. Blastokist transferi yapılan çalışmalarda progesteron desteği süresinin 5, 6 ya da 7 gün devam etmesinin implantasyon başarısını değiştirmediği gösterilmiş.[174,175] Progesteron preparatı olarak genellikle mikronize progesteron tercih edilir ve vajinal yol ile uygulanır. Kas için enjeksiyon uygulamaları ya da kombine uygulamalar da mevcuttur.[176]

2.2.4.2 Embriyo Transferi

İn-vitro ortamda elde edilmiş blastokist veya bölünme aşamasındaki embriyoların kateter yardımı ile intrauterin kaviteye transfer edilmesi işlemidir.[177] İşlem için uygulanması gereken güçlü öneriler mevcuttur. Bunlar; işlemin abdominal ultrason

eşliğinde yapılması, servikal mukusun giderilmesi, yumuşak kateterlerin tercih edilmesi, embriyonun kavite orta hattına fundustan 1 cm mesafe bırakılarak yerleştirilmesi ve işlemden sonra yatak istirahati yerine hastanın erken mobilizasyonudur. Antibiyotik profilaksisi, transferden sonra kateterin geri çekilmesi için bir süre bekletilmesi, anestezi ve analjezi uygulamaları gebelik oranlarını değiştirmediği için rutin olarak önerilmez.[178] Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın güncel mevzuatlarına göre; 35 yaş altındaki hastalarda ilk iki transferde 1 adet, 3. ve sonraki transfer denemelerinde en fazla 2 adet; 35 yaş üstündeki hastalarda ise tüm denemelerde en fazla 2 adet olmak üzere embriyo sayısını kısıtlamıştır. (T.C. Sağlık Bakanlığı'nca 06 Mart 2010-27513 sayılı Resmi Gazete'de yayılanan 'Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik)[179]

Bölünme aşamasındaki embriyoların (D3) transferinin progesteron desteğinin yaklaşık 4. gününde yapılması önerilirken, blastokist aşamasındaki (D5) embriyoların transferinin progesteron desteğinin 6. gününde yapılması önerilmektedir.[180]

2.2.4.3 Transfer Sonrası Takip

Transferden sonra 9-14 içerisinde β-hCG değerinde artış beklenir. Ancak hangi gün ölçülmesi gerektiği ya da değerin ne kadar yüksek olması gerektiğine dair fikir birliği yoktur.[181] Genel kanı D3 embriyolar için 14.gün, D5 embriyolar için 12. gün ve sonrasında β-hCG düzeyinin ölçülmesidir.[182,183] Sonucun 5mIU/mL altında olması gebelik yok olarak kabul edilir. Üzerindeki sonuçlarda ise test 48 saat sonra tekrarlanır ve sonucun yaklaşık olarak 2 katına çıkması beklenir. Yaşayabilir bir fetüs için en düşük %53'lük bir artış bildirilmiştir.[184] Erken gebelik döneminde düşük β-hCG değerleri düşük(abortus), ektopik gebelik ve anormal plasentasyon gibi kötü prognozlu gebeliklerin habercisidir.[185] β-hCG 3510 mIU/mL değerine ulaştığında %99 hastada TV-USG ile gebelik kesesi görülür.[186] Gebelik kesesinin görülmesinden sonra fetal kardiyak aktivite için kontrol önerilir. Gebeliğin 4-6. haftaları arasında kardiyak aktivite kontrol edilir. En geç 8. gebelik haftasına kadar kardiyak aktivite izlenmelidir. Hasta fetal kardiyak aktivite sonrası rutin gebelik takibine alınır. [187] Kavite içerisinde sağlıklı gebelik izlenen hastalarda klinik gebelikten bahsetmek mümkündür. Gebelik kesesinin izlenmesini takiben fetal yapının oluşmaması ve gebelik kesesinin boyutunun >25mm'den fazla izlenmesi durumuna anembriyonik gebelik adı verilmektedir.[188] Gebelik testinin pozitif olduğu ancak değerinin çok fazla artamadığı (<100 mIU/mL) ve ardından hızlı bir düşüşün gerçekleştiği duruma

ise kimyasal gebelik adı verilir. Kavite içerisinde fetal yapı hiçbir muayenede izlenemez.[189] Ancak β-hCG değerinin artış gösterdiği (>2000 mIU/mL) ve intrauterin gebelik izlenemediği durumda ektopik gebelik akla gelmelidir. Ektopik gebelikte β-hCG değeri sağlıklı gebelikteki gibi artış gösterebilirken sıklıkla ikiye katlanma zamanı daha uzundur ve pik seviyeye ulaştıktan sonra plato çizme eğilimindedir.[190] IVF sonrası %1,4-5,4 ektopik gebelik görülebilir.[191] 2 ve daha fazla embriyo transferi yapılan olgularda sağlıklı gebelikle birlikte ektopik gebeliğin de beraber görüldüğü heterotopik gebelik ihtimali unutulmamalıdır.[192]

Gebeliğin ilk trimesterinde yaşanan kayıplar erken gebelik kaybı olarak adlandırılır. Erken gebelik kaybı fetal kalp atımının izlenmemesi ya da daha önce görülen fetal yapının USG ile artık değerlendirilememesidir.[188] Erken gebelik kayıplarında altta yatan neden; implantasyon başarısızlığı, trombofililer, embriyonik genetik mutasyonlar, kromozomal yapısal anomaliler, anöploidiler ve anormal plasentasyonlar olabilir.[193] İSSE sırasında anormal oosit fertilizasyonu %1-7 oranındadır. Çok nadir de olsa oluşan embriyonun parsiyel ya da komplet molar gebeliğe neden olabilmesi mümkündür.[194]

Transfer sonrası gebelik oranlarını arttırmak amacıyla HRT tercih edilir. Özellikle ovulasyon gerçekleşmemiş hastalarda ve luteal faz yetmezliği olan hastalarda progesteron desteği önemlidir.[195] Güncel çalışmalar vajinal progesteron kullanımı ile benzer etkiye sahip olduğu gösterilen sentetik bir progesteron olan didrogesteronun oral kullanımını önermektedir.[196] Diğer yandan IM/SC progesteron kullanımı ile daha yüksek plazma düzeylerine ulaşmasının klinik gebelik oranlarını arttırması nedeniyle sıkça tercih edilmektedir.[197] Progesteron desteğinin ilk trimester sonuna kadar kullanımı önerilmektedir.[180]

Açıklanamayan infertilite, otoimmün hastalıklar, antifosfolipit antikor sendromu, trombofililer gibi durumlarda implantasyon başarısızlığını azaltmak, immün yanıt ile embriyonun reddedilmesini engellemek için immün yanıtı baskılamak amacıyla düşük doz kortikosteroid kullanılabilir.[198]

Hastada HRT kullanımına bağlı trombofiliye eğilim ya da kalıtsal trombofili varlığında, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının; blastokist adezyonu, implantasyon ve trofoblast invazyonunu düzenleyerek klinik gebelik oranlarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[199]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı ve Hasta Popülasyonu

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yardımlı Üreme Teknolojileri Merkezi'nde Mayıs 2023-Mayıs 2025 tarihleri arasında donmuş embriyo transferi yapılmış hastaların kayıtlı verileri retrospektif olarak taranmıştır. PKOS tanısı Rotterdam kriterlerine[58] göre belirlenmiş olup, hasta grubunda tanıyı destekleme aracılığı için serum AMH düzeyi 4ng/mL üzerinde olan olgular seçilmiştir. Aynı hasta grubunun embriyoloji laboratuvarı verileri yine retrospektif olarak taranarak oosit ve embriyo verileri Aralık 2018-Nisan 2025 tarihleri arasında taranmıştır. Hastanemiz Yardımlı Üreme Teknolojileri Merkezinde OPU ve DET yapılmış olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler kontrollü ovaryan stimülasyon amacıyla kullanılan medikasyona göre sadece follitropin alfa kullanan ve follitropin alfa ile birlikte oral stimülasyon ajanı kullanan olgular olmak üzere 2 grupta incelenmiştir; Grup-1 Sadece follitropin alfa kullanan olgular, Grup-2 Follitropin alfa + oral stimülasyon ajanı kullanan olgular olarak tanımlanmıştır. Ağır erkek faktör infertilitesi olan (DSÖ kriterlerine[200] göre; azospremi, ağır OAT), genetik anomali tanısı olan (cerrahi ile düzeltilmemiş), USG ile değerlendirilebilen endometriyoması olan ve ESHRE sınıflanmasına[201] göre uterin anomalisi olan olgular dışlanmıştır. Dahil etme ve dışlama kriterleri **Tablo-3'te** gösterilmiştir. Retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır.

Tablo 3 Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış olmak	Ağır erkek faktör infertilitesi varlığı
	40 Yaşın üstünde olmak
Serum AMH ≥4 ng/ml	USG ile görülebilen endometriyoma olması
DET yapılmış olmak	Uterin anomali tanısı olması
	Genetik anomali tanısı olması

Kısaltmalar: PKOS: Polikistik over sendromu, AMH: Anti müllerian hormon, DET: Donmuş embriyo transferi

Çalışmada gerekli hasta sayısı G*power (versiyon 3.1.9.7) ile hesaplandı. Etki büyüklüğü hesaplamasında **"**Comperative evaluation of pregnancy outcome in gonadotropin-clomiphene combination vs clomiphene alone in polycystic ovarian syndrome and unexplained infertility-A prospective clinical trial**"** isimli çalışmanın verileri kullanıldı ve etki büyüklüğü 0,09 olarak hesaplandı. Bu etki büyüklüğü ile çift yönlü test, α :0,05, β:0,90 olarak alındığında gerekli hasta sayısı (total sample size) 327 olarak bulundu. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (KÜ GOKAEK-2025/09/03 Ek. 1, Ek. 2).

Belirtilen tarih aralığında, dışlama ve dahil etme kriterlerine uygun 341 hasta belirlendi. 7 olgunun gebelik verilerine ulaşılamamış, 4 olgunun ise verilerinde eksiklik saptanmıştır. Sonuç olarak çalışma 330 olgu ile tamamlanmıştır.

3.2 Veri Toplanması

Her hastaya veri gizliliği için olgu rapor formunda numara verilmiştir. Olguların yaş, boy, kilo, serum AMH düzeyi, transfer deneme sayısı, kontrollü ovaryan stimülasyon protokolü, ovulasyon indüksiyon ajanı, HOMA-IR düzeyi, ovülasyon tetiklendiği gün E2, LH, progesteron seviyesi, transfer zamanı TV-USG ile ölçülmüş endometrial kalınlığı, transfer öncesi progesteron düzeyi Yardımlı Üreme Teknolojileri Merkezi arşiv verilerinden taranmıştır. Bu veriler kliniğimizde rutin olarak toplanmakta ve hasta formlarına kaydedilmektedir. Yine aynı olguların toplanan oosit sayısı (TOS), matür oosit sayısı (M2), intermediate oosit sayısı (M1), immatür oosit sayısı (Germinal vezikül, GV), işlem uygulanan oosit sayısı (EYOS), D3 ve D5 kalite embriyo sayısı ile toplam embriyo sayısı (TOS) embriyoloji laboratuvarı arşivinden taranmıştır. Hastaların serum AMH düzeyleri, hiperandrojenizm laboratuvar düzeyleri (DHEAS, serbest testosteron, 17-OH progesteron), HOMA-IR düzeyleri hastanemiz Nucleus Medikal Bilgi Sisteminden taranmıştır. Hastaların klinik gebelik varlığı ve erken dönem gebelik kaybı verileri ise hem Nucleus Medikal Bilgi Sistemi üzerindeki anamnez ve ultrasonografi raporlarından hem de E-Nabız Kişisel Sağlık Kaydı Sistemi'nden elde edilmiştir. VKİ hesaplanarak veri olarak not edilmiştir. Toplanan veriler olgu rapor formunda derlenmiştir. (Ek. 3)

3.3 Oosit Pick-Up (OPU) Siklusu Hazırlığı

Çalışmamızdaki tüm hastalara kliniğimizde ovaryan stimülasyon takibi yapılmıştır. Uygulanan protokollerde hastanın yaşı, kilosu, önceki IUI ve IVF denemelerindeki yanıtı,

AMH ve AFS göre beklenen yanıt ve stimülasyon süresince alınan yanıt dikkate alınmaktadır. Hastalarımızın tamamı PKOS tanılı olması nedeniyle AMH düzeyleri ya da bazal AFS sayısı yüksektir. Bu nedenle beklenen yanıtın da yüksek olması ön görülmektedir ve şiddetli OHSS, erken ovulasyon gibi riskler göz önünde bulundurularak hastalar her 2-3 günde bir TV-USG ve serum E2, LH ve progesteron düzeyleri ile yakın takip edilmektedir.

Çalışmadaki tüm hastalar gonadotropin olarak follitropin alfa (Gonal-F®, Merck/Serono – İtalya) kullanmıştır. Follitropin alfa dozunda hastanın kilosu ve VKİ özellikle dikkate alınmaktadır. Kliniğimizde standart uygulama olarak ovulasyonun 3. gününde VKİ 20-30 kg/m^2 olan hastalarda protokole standart doz olarak kabul gören 225IU ile başlanmaktadır. VKİ >30kg/m^2 olan hastalarda follitropin alfa başlangıç dozu 300 IU, VKİ<20 kg/m^2 olan hastalarda başlangıç dozu kilosuna göre 150 IU olarak belirlenmektedir. Zayıf yanıt beklenen, VKİ ve kilosu yüksek olan ya da follitropin alfa başlandıktan sonra 5. gününde beklenen yanıt alınamayan hastalarda follitropin alfa dozu 75IU arttırılmaktadır. Olguların bir kısmı kilo/VKİ yüksekliği, beklenen yanıtın zayıf olması, olguların maddi durumu, ilaç teminindeki zorluk ve klinisyen tercihine göre protokol ovaryan stimülasyonun ilk gününde itibaren oral stimülasyon ajanları ile desteklenmektedir.

Klomifen sitrat 50mg (Klomen®, Koçak Farma- İstanbul) ya da letrozol 2,5mg (Letu®, Onko İlaç- Kocaeli) standartta 7 gün ile sınırlı olacak şekilde farklı dozlarda tercih edilmektedir ve yine ilk günden itibaren kullanan hastalarda yanıt alınamaması durumunda doz artışı yapılmaktadır. Hem klomifen sitrat hem de letrozol kliniğimizde VKİ<30kg/m^2 olan hastalarda günde 2 kez 1 tablet, VKİ>30kg/m^2 olan hastalarda ise günde 3 kez 1 tablet kullanılmaktadır. Yanıt alınamayan hastalarda günde 2 kez 2 tablet en yüksek doz olarak uygulanmaktadır.

TV-USG ile yapılan takiplerinde önde giden antral folikül boyutu 12-14 mm'ye ulaştığında hastalara ovulasyonu baskılamak amacıyla bir GnRH antagonisti olan setroreliks asetat 0,25mg (Cetrotide®, Merck/Serono – İtalya) günde 1 kez SC başlanmaktadır ve oral stimülasyon ajanı tedavisi sonlandırılmaktadır. Ancak foliküler gelişim heterojen şekilde gerçekleşmiş ise geriden gelen foliküllerin gelişimi için follitropin alfa dozu arttırılmaktadır.

Hastanın TV-USG'deki >17mm dominant antral folikül sayısı >3 olduğunda ovulasyonu tetiklemek (trigger) için stimülasyon ajanı verilmektedir. Trigger için uzun etkili bir GnRH analoğu olan triptorelin asetat 0,1mg/mL (Gonapeptyl®, Ferring İlaç - İstanbul) SC kullanılmaktadır. Hastalara yine kilo ve VKİ'ye ek, gelişen folikül sayısı, öngörülen OHSS riskine göre standart olarak VKİ<30kg/m^2 olan hastalarda tek seferde 2 adet (0,2mg) ya da VKİ>30kg/m^2 olan hastalarda tek seferde 3 adet (0,3mg) uygulama tercih edilmektedir. Ovulasyon indüksiyonundan yaklaşık 36 saat sonra hastalara TV-USG eşliğinde litotomi pozisyonunda sedasyon ya da genel anestezi altında OPU işlemi uygulanmıştır. Olguların tamamında elde edilen embriyolar dondurulmuştur.

3.4 DET Siklusu Hazırlığı

Çalışmaya alınan tüm olgularda endometrial hazırlık amacıyla HRT protokolü uygulanarak DET siklus süreci yürütülmüştür. Merkezimizde PKOS tanılı hastaların siklus öncesi hipofizer baskılanmasına yönelik uygulamalar hekimler arasında değişiklik göstermektedir. Bazı olgularda depo GnRH analoğu olarak löprolid asetat uygulaması sonrası 2 mg dienogest ile kombine 0,03 mg etinilestradiol içeren 21 günlük oral preparat (Dienille®, Laboratorios Leon Farma- İspanya) ile siklus stabilizasyonu yapılırken, diğer hastalarda bu yaklaşımı tercih etmeyen hekimler de mevcuttur. Bu nedenle çalışma grubunun yalnızca bir bölümünde bu kombinasyonla siklus öncesi supresyon sağlanmıştır.

HRT protokolü uygulanan tüm hastalara âdet kanamasının 3. gününde TV-USG ile değerlendirilme yapılmış; dominant folikül varlığı, önceki siklusa ait persistan folikül veya remnant yapılar gibi siklusa başlamaya engel durumlar dışlanmıştır. Ardından hastalara günde 2 kez bir tablet 2 mg östradiol hemihidrat (Estrofem®, Novo Nordisk - Danimarka) başlanmıştır. Endometrium kalınlığı seri ultrasonografi ile değerlendirilmiş, 8 mm ve üzerine ulaşıldığında ve siklusun yaklaşık 12. gününe gelindiğinde ovulasyonun gerçekleşmediğini doğrulamak amacıyla serum progesteron seviyesi kliniğimizde standart olarak çalışılmaktadır. Progesteron değerinin 1 µg/L altında olduğu olgularda didrogesteron 10 mg günde 2 kez 1 tablet oral (Duphaston®, Eczacıbaşı-Lüleburgaz) başlanmıştır.

Bu dönemde hastalara ek standart olarak doğal progesteron 100 mg günde 2 kez 2 yumuşak kapsül intravajinal (Progestan®, Koçak Farma- Tekirdağ) veya subkutan 25mg (Prolutex®, IBSA Institut Biochimique- İsviçre), amoksisilin-klavunat 1000 mg günde 2

kez 1 tablet (Augmentin®, Zentiva- Lüleburgaz) ve kiloya göre 0,4 cc ya da 0,6 cc subkutan yolla günde 1 kez enoksaparin (Enox®, Mefar İlaç- İstanbul) tedavileri de eklenmektedir. Ardından 3. gün embriyosu olan hastalara 3 gün progesteron kullanımı sonrası 4. günde, 5. gün embriyosu olanlar da ise 5 günlük progesteron kullanımını takiben 6. günde embriyo transferi gerçekleştirilmektedir.

Transferden sonra bölünme aşamasındaki embriyolar için 12. günde, blastokist transferi yapılan hastalarda ise 10. günde serum hCG bakılmıştır. Serum hCG pozitif olanlar gestasyonel kese izlenmesi için kontrole çağrılmıştır. TV-USG'de fetal kalp atımının izlenmesi klinik gebelik var olarak kabul edilmiştir. Birinci trimesterde kayıp yaşayan hastalar ise erken gebelik kaybı var olarak not edilmiştir.

3.5 Çalışmanın Hedefleri

Çalışmamızın hedeflenen sonucu kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında tercih edilen iki farklı protokolün elde edilen oosit sayısı ve kalitesini, dondurulan embriyo sayısı ve kalitesini, klinik gebelik başarısına etkilerini ve tedavilerin maliyetini ortaya koymaktır. Bu nedenle gruplar; Grup-1: sadece follitropin alfa kullanan %48,8 (n=161) ve Grup-2: follitropin alfa ile oral stimülasyon ajanını kombine kullanan %51,2 (n=169) olarak ikiye ayrılmıştır. İkincil hedef ise oral stimülasyon ajanı kullanımının follitropin alfa doz miktarında azalma sağlayarak; daha düşük maliyetle, daha az OHSS riskiyle ve daha kısa sürede gebeliği sağladığını göstermektir.

3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama ± standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla Sperman Korelasyon analizi uygulanmıştır. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kikare testi, Pearson kikare testi ve Monte Carlo kikare testi kullanıldı. $p<0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada gruplar; kontrollü ovaryan stimülasyon aşamasında kullanılan protokole göre oluşturulmuştur. Veriler içerisindeki değişkenler ve laboratuvar parametreleri anlatılırken normal dağılım gösterenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (25.-75. yüzdelik) olarak ifade edilmiştir. Kategorize edilmiş veriler frekans (yüzde) olarak bahsedilmiştir.

Çalışma n=330 hastanın verisi derlenerek yapılmıştır. İki ana grup dikkate alındığında Grup-1: sadece follitropin alfa kullanan hastaların oranı %48,8 (n=161), Grup-2: follitropin alfa ile oral stimülasyon ajanı alan hastaların oranı %51,2 (n=169) olarak izlenmiştir.

Çalışmada 19-39 yaş arası değerlendirilmiştir. VKİ değerlendirildiğinde ise 17,09 kg/m² ile 43,87 kg/m² arası hastalar mevcuttur. Hasta grupları arasında yaş dikkate alındığında anlamlı fark görülmezken, kilo ve VKİ açısından heterojen bir dağılım görülmüştür.

Seçtiğimiz olgularımızın PKOS olması nedeniyle AMH ≥4 ng/mL olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Verilen toplanması sonrasında AMH değeri 4,01 ng/mL ile 22,0 ng/mL olan hastalar ile çalışma yapılmıştır. Çalışma grupları AMH dağılımı açısından benzer özellik göstermektedir.

Çalışmamızda bir PKOS bulgusu olan ve klinik gebelikte etkisi olan biyokimyasal hiperandrojenizme de yer verilmiştir. Laboratuvar parametreler dikkate alınmış ve sınır değer üzerinde bir tek sonucu olanlar biyokimyasal hiperandrojenizm var olarak kaydedilmiştir. Sınır değerler; serbest testosteron için 1,5ng/mL, DHEA-S için 400 µg/dL, 17-OHP 1,5 için ng/mL ve 1,4-Delta Androstenedion için 2 µg/dL kabul edilmiştir. 330 olgudan %40 (n=132) olgunun hiperandrojenizm tetkik sonuçlarına ulaşılamamıştır. %39,4 (n=130) hastanın laboratuvar sonuçları sınır değerin altında kalmış olup biyokimyasal hiperandrojenizm izlenmemiştir. %20,6 (n=68) olguda ise laboratuvar sonuçları sınır değerinin üzerindedir.

Bir diğer PKOS semptomunu değerlendirmek açısından hastaların HOMA-IR değerleri karşılaştırılmıştır. Olguların follitropin alfa + OSA kullanılan grupta HOMA-IR değerleri daha yüksek bulunmuştur ve bu fark anlamlı bulunmuştur.

Olguların tamamından ovaryan stimülasyon takibi amacıyla OPU işleminden önce E2, LH ve progesteron tetkikleri istenip, veriler kaydedilmektedir. Her iki ana grup arasında E2, LH ve progesteron düzeyleri için istatistiksel olarak ileri anlamlı fark izlenmiştir.

İki ana çalışma grubu ovaryan stimülasyon protokolü üzerinden geçen zaman dikkate alınmadan DET öncesi hazırlık bulgularından TV-USG ile ölçülen endometrial kalınlık ve serum progesteron düzeyleri açısından karşılaştırılmış olup; endometrial kalınlıklar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,158). Serum progesteron düzeyi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahiptir (p=0,005). Bulgular **Tablo-4'te** verilmiştir.

Tablo-4 Çalışma gruplarındaki olguların demografik verileri

		Grup-1 Follitropin Alfa (n=161)	**Grup-2 Follitropin Alfa + OSA (n=169)**	**p**
Yaş(yıl) [a]		28(26-31)	29(26-31)	0,524
Boy(cm) [a]		161(158-165)	162(157-166,5)	0,245
Kilo(kg) [a]		65(57-75)	74(64,5-85)	0,000*
VKİ (kg/m^2) [a]		24,97(22,03-28,76)	28,37(24,82-32,01)	0,000*
AMH (ng/mL) [a]		5,64(4,44-8,0)	5,97(4,78-9,02)	0,165
Biyokimyasal	Yok[b]	49(30,4)	81(47,9)	
Hiperandrojenizm	Var[b]	35(21,7)	33(19,5)	0,003*
n(%)	Bilinmiyor[b]	77(47,8)	55(32,5)	
HOMA-IR[a]		2,1(1,59-3,73)	3,02(1,81-4,26)	0,006*
Trigger günü E2(pg/mL) [a]		2883(1941-4357,5)	3503(2589-5780)	0,000*
Trigger günü LH(IU/L) [a]		4,5(2,72-8,73)	8,99(4,2-13,3)	0,000*
Trigger günü Prog (µg/L) [a]		0,99(0,70-1,56)	1,53(0,89-2,31)	0,000*
Transfer öncesi EK (mm) [a]		9,4(8,4-10,9)	9,7(8,3-11)	0,158
Transfer öncesi Prog (µg/L) [a]		0,22(0,11-0,35)	0,15(0,09-0,27)	0,005*

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, OSA: Oral stimülasyon ajanı, AMH:Anti müllerian hormon, E2: östradiol, LH: Lüteinizan hormon, Prog: Progesteron, EK: endometrial kalınlık

[a]Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

[b]Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

*p<0,05 anlamlıdır.

OPU işlemi sonrası toplanan tüm oositler kalitelerine göre gruplandırılarak kaydedildi. Her kalite oosit iki ana grup altında değerlendirildi. Toplanan oosit sayısı (TOS), M2 oosit sayısı, GV sayısı ve işlem uygulanan oosit sayıları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. M1 oosit sayısı ise follitropin alfa grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p=0,003). Tüm veriler **Tablo-5'te** derlenmiştir. M1 embriyo sayısı T-TEST uygulanarak mean±SD olarak hesaplandığında Grup-1 için 2,04(±2,05) ve Grup-2 için 2,84±2,75 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003).

Tablo-5 Gruplar arasında elde edilen oositlerin verimlerinin karşılaştırılması

	Grup-1 Follitropin alfa (n=161)	**Grup-2 Follitropin alfa + OSA (n=169)**	**p**
Toplanan Oosit Sayısı	27(19-34)	26(19-37)	0,829
Matür Oosit Sayısı (M2)	17(12-24)	18(11-23)	0,725
M1	2(0-3)	0(0-0)	0,003*
GV	5(3-9)	5(2-10)	0,853
EYOS	20(14-26)	20(14-27)	0,996

Kısaltmalar: OSA: Oral stimülasyon ajanı, M1: Metafaz I (intermediate) oosit sayısı, GV: Germinal vezikül, EYOS: İşlem uygulanan oosit sayısı

Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

*p<0,05 anlamlıdır.

Hastalarımızın tamamına OPU sonrası freeze-all yaklaşımı uygulanmış olup, her bir embriyo kalitesine göre D3 ya da D5 olarak kaydedilmiştir. D3, D5 ve toplam embriyo sayılarında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Veriler **Tablo-6'da** gösterilmiştir. D3 embriyo sayısı T-TEST uygulanarak mean±SD olarak hesaplandığında Grup-1 için 0,66(±1,57) ve Grup-2 için 0,78±1,62 olarak hesaplanmıştır ve veriler arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (p=0,509).

Tablo-6 Gruplar arasında elde edilen embriyolara ait verilerin karşılaştırılması

	Grup-1 Follitropin alfa (n=161)	Grup-2 Follitropin alfa + OSA (n=169)	p
D3 Embriyo	0(0-0)	0(0-0)	0,516
D5 Embriyo	6(2-8)	5(2-8)	0,476
Toplam Embriyo Sayısı	6(3-8)	6(4-8)	0,713

Kısaltmalar: OSA: Oral stimülasyon ajanı

Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Aynı 330 olgu klinik gebelik başarısı açısından incelendiğinde protokolden bağımsız %61,2 (n=202) klinik gebelik izlenmiştir. Birincil hedef olarak iki protokolün klinik gebeliğe etkisi incelendiğinde ise follitropin alfa grubunda klinik gebelik saptanan olguların oranı %57,1(n=92) iken oral stimülasyon ajanı da alan hastalarda oran %65,1(n=110) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında klinik gebelik dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,139).

Klinik gebelik izlenen olguların %37,1 (n=75) erken dönemde gebelik kaybı görülmüştür. Gebelik kaybı verisi kendi içerisinde alt grup olarak kabul edilerek istatistiksel analiz yapılmıştır. Çalışmada kullanılan iki ana grupta ovaryan stimülasyon protokolünün erken gebelik kaybı ile ilişkisi incelenmiştir. Follitropin alfa grubunda %31,5(n=29) hastada gebelik kaybı görülürken, follitropin alfa+ OSA kullanan grupta %41,8(n=46) hastada gebelik kaybı görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel fark izlenmemiştir (p=0,116). Veriler **Tablo-7'de** derlenmiştir.

Tablo-7 Gruplar arasında DET sonrası gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

		Grup-1 Follitropin alfa	Grup-2 Follitropin alfa + OSA	p
Klinik Gebelik, n(%)	Var	92(57,1)	110(65,1)	0,139
	Yok	69(42,9)	59(34,9)	
Erken Gebelik	Var	29(31,5)	46(41,8)	0,116
Kaybı, n(%)	Yok	63(68,5)	64(58,2)	

Kısaltmalar: DET: Donmuş embriyo transferi, OSA: Oral stimülasyon ajanı

Ki-kare testi uygulanmıştır. p<0,05 anlamlıdır.

Tüm hastalar kontrollü ovaryan stimülasyon için verilen protokole göre iki ana grupta değerlendirilmiştir. Bu iki grubun protokol süreci boyunca kullandıkları toplam follitropin alfa dozu hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. OSA eklenen grupta kullanılan follitropin alfa dozu daha yüksek bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel olarak ileri derece anlamlıdır (p=0,000). Bulgular **Tablo-8'de** gösterilmiştir.

Klinik gebelik varlığı, kullanılan toplam follitropin alfa dozu tercih edilen protokolden bağımsız olarak karşılaştırılmıştır. Toplam follitropin alfa dozu klinik gebelik elde edilen grupta 2250 IU (1800-2400), klinik gebelik olmayan grupta 2250 IU (1800-2400) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında kullanılan toplam follitropin alfa dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,429). Aralık 2025 fiyatları dikkate alınarak maliyet analizi yapıldığında, 450 IU follitropin alfa ortalama 4500TL fiyata sahiptir. Sadece follitropin afla kullanan grupta maliyet ortalama 18.000TL iken OSA ile desteklenmiş grupta follitropin alfa maliyeti 24.000TL olarak daha yüksek hesaplanmıştır.

Tablo-8 Gruplar arasında maliyet analizlerinin karşılaştırılması

	Grup-1 Follitropin alfa (n=161)	**Grup-2 Follitropin alfa + OSA (n=169)**	**p**
Follitropin alfa dozu (IU)	1800(1800-2400)	2400(1800-2700)	0,000*

Kısaltmalar: OSA: Oral stimülasyon ajanı

Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

*p<0,05 anlamlıdır.

Çalışmanın yürütüldüğü n=330 hasta ana çalışma gruplarının VKİ bakımından homojenize olmaması nedeniyle; VKİ açısından uç değerler dışlanarak gruplar homojenize edilmiştir ve n=200 hasta ile subgrup analizi yapılmıştır. Protokolden bağımsız %60,5(n=121) hastada klinik gebelik izlenmiş olup, bu hastaların %70,2'inde(n=85) erken gebelik kaybı izlenmemiştir. E2, LH, Prog, M1 oosit sayısı ve D3 embriyo sayısı arasında istatistiksel fark izlenirken, yine klinik gebelik oranı ve erken gebelik kaybı da dahil olmak üzere diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Subgrup analiz verileri **Tablo-9'da** derlenmiştir.

Tablo-9 Gruplar VKİ'ye göre homojenize edildikten sonra yapılan subgrup analizi

		Grup-1 Follitropin Alfa (n=126)	Grup-2 Follitropin alfa + OSA (n=74)	p
Toplam follitropin alfa dozu (IU)[a]		2002,18(±545,43)	2108,11(±457,06)	0,161
Trigger günü E2(pg/mL) [a]		3455,46(±2361,11)	4671,49(±3338,41)	0,003*
Trigger günü LH(IU/L) [a]		7,07(±8,92)	10,75(±7,25)	0,003*
Trigger günü Prog (µg/L) [a]		1,48(±1,51)	2,21(±2,37)	0,009*
TOS[a]		28,87(±13,65)	28,05(±15,44)	0,697
M2 oosit sayısı[a]		19,08(±9,0)	18,01(±9,05)	0,421
M1 oosit sayısı[a]		2,01(±1,84)	3,27(±3,17)	0,000*
GV sayısı[a]		7,79(±7,51)	6,77(±8,92)	0,391
EYOS[a]		21,06(±9,15)	20,36(±9,1)	0,606
D3 embriyo sayısı[a]		0,62(±1,41)	1,14(±1,93)	0,032*
D5 embriyo sayısı[a]		5,88(±4,34)	5,24(±4,3)	0,316
Toplam Embriyo Sayısı[a]		6,5(±3,9)	6,38(±3,45)	0,825
Klinik Gebelik[b] ,n(%)	**Var**	75(59,5)	46(62,2)	0,712
	Yok	51(40,5)	28(37,8)	
Erken Gebelik Kaybı[b], n(%)	**Var**	24(32)	14(30,4)	0,755
	Yok	51(68)	32(69,4)	

Kısaltmalar: OSA:Oral stimülasyon ajanı, E2:Östrodiol, LH: Lüteinizan hormon, Prog: Progesteron, TOS: Toplam Oosit Sayısı, M2 Oosit: matür oosit sayısı, M1 Oosit: İntermediate Oosit sayısı, D3: 3. Gün embriyosu, D5: 5. Gün embriyosu,

[a]: Veriler mean ± SD şeklinde verilmiştir. Bağımsız örneklem T-TEST uygulanmıştır.

[b]: Ki-kare testi uygulanmıştır. $p<0,05$ anlamlıdır.

Çalışmamızın diğer sonuçları aşağıda derlenmiştir. Klinik gebelik var olan grupta yaş anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Klinik gebelik varlığı dikkate alındığında kilo, boy ve VKİ arasında klinik anlamlı fark izlenmemiştir. Kullanılan protokolden bağımsız olarak olguların laboratuvar parametreleri de klinik gebelik ilişkisi açısından incelenmiştir. HOMA-IR değeri ve AMH düzeyi ile klinik gebelik varlığı arasında anlamlı bir ilişki

izlenmemiştir. DET planlanan tüm hastalardan hazırlık başarısını görmek amacıyla işlem öncesi serum progesteron düzeyi çalışılmış ve aynı gün TV-USG ile endometrial kalınlık ölçülmüştür. Her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bulgular **Tablo-10'da** gösterilmiştir.

Tablo-10 Diğer Sonuçlar-1: Klinik gebeliğe etki edebilecek verilerin değerlendirilmesi

	Klinik Gebelik Var (n=202)	**Klinik Gebelik Yok (n=128)**	**p**
Yaş (yıl)	29 (26-32)	28 (26-30)	0,024*
Kilo (kg)	70 (60-80)	70 (61-83)	0,786
Boy (cm)	162 (157-165)	161 (158-165)	0,887
VKİ (kg/m²)	26,76 (23,26-31,13)	26,64 (23,2-31,2)	0,999
HOMA-IR	2,45(1,61-3,88)	2,92(1,73-4,01)	0,211
AMH (ng/mL)	5,97(4,65-8,81)	5,76 (4,63-8,74)	0,864
DET Öncesi Prog(µg/L)	0,20(0,117-0,326)	0,164(0,91-0,305)	0,925
EK (mm)	9,55(8,3-11)	9,5(8,5-11)	0,100

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, AMH:Anti müllerian hormon, DET: Donmuş embriyo transferi, EK: endometrial kalınlık

Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

*p<0,05 anlamlıdır.

Erken dönem gebelik kaybı her bir veri için ayrı ayrı çalışılmıştır. Erken gebelik kaybı olan hastalarda yaş anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastaların boy ve kilo istatistikleri arasında anlamlı fark bulunmazken, gebelik kaybı olan grupta VKİ değeri yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışılan laboratuvar parametreleri içerişimde AMH düzeyi, HOMA-IR değeri ve biyokimyasal hiperandrojenizm varlığının erken gebelik kaybı üzerinde anlamlı bir farkı bulunmamıştır. Ovaryan stimülasyon sırasında kullanılan toplam follitropin alfa dozu erken gebelik kaybında anlamlı fark izlenmedi. Toplam kullanılan OSA dozu gebelik kaybı olan grupta yüksek hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Transfer öncesi hazırlık parametreleri olan endometrial kalınlık (EK) ve serum progesteron düzeyinde de gruplar

arasında anlamlı fark izlenmemiştir. İstatistiksel tüm veriler **Tablo-11'de** tek tablo altında derlenmiştir.

Tablo-11 Diğer Sonuçlar-2: Erken gebelik kaybını etki edebilecek verilerin değerlendirilmesi

		Erken gebelik kaybı var (n=75)	Erken gebelik kaybı yok (n=127)	p
Yaş(yıl)		30(27-33)	29(26-31)	0,043*
Kilo(kg)		72(63-85)	68(60-79-5)	0,080
Boy(cm)		162(156-165)	162(157,25-165)	0,895
VKİ (kg/m^2)		28,1(24,4-31,7)	25,6(22,6-30,1)	0,045*
AMH (ng/mL)		6,48(4,69-9,2)	5,72(4,63-8,78)	0,420
HOMA-IR		2,45(1,63-3,98)	2,45(1,6-3,86)	0,688
Follitropin alfa (IU)		2400(1800-3000)	1800(1800-2400)	0,152
OSA (mg)		500(0-750)	125(0-500)	0,024*
Progesteron(µg/L)		0,19(0,107-0,294)	0,212(0,119-0,361)	0,268
EK (mm)		9(8,2-11)	9,6(8,5-10,97)	0,131
Hiperandrojenizm	Var	16(21,3)	25(18,9)	0,775
	Yok	29(38,7)	47(35,6)	
	Bilinmiyor	30(40)	60(45,5)	

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, AMH:anti müllerian hormon, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, OSA: Oral stimülasyon ajanı, EK: endometrial kalınlık

Veriler medyan değer (25p-75p), Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

$p<0,05$ anlamlıdır.

Tüm veriler Spearman korelasyon analizi ile de değerlendirilmiştir. Demografik veriler ile incelendiğinde follitropin alfa toplam dozu ile boy (r=0,168; p=0,002), kilo (r=0,458; p=0,000) ve VKİ (r=0,405; p=0,000) arasında pozitif yönlü ilişki saptanmıştır. Yine follitropin alfa toplam medikasyon dozu ile AMH değeri arasında negatif yönlü (r=-0,268) anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,000). HOMA-IR değeri ile toplam follitropin alfa dozu arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki görülmüştür (r=0,141; p=0,010). Ovülasyon trigger

günü laboratuvar parametreleri incelendiğinde ise E2 (r=0,030; p=0,581) ve LH (r=0,008; p=0,879) ile toplam follitropin alfa dozu arasında anlamlı korelasyon izlenmezken serum progesteron düzeyi arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (r=0,188; p=0,001). OPU işlemi sonrası elde edilen oositler kalitesine göre değerlendirildiğinde toplam follitropin alfa dozu ile toplam oosit sayısı (r=-0,061; p=0,268), M1 oosit sayısı (r=0,022; p=0,686) ve germinal vezikül sayısı (r=0,042; p=0,447) arasında korelasyon bulunmazken; M2 oosit sayısı (r=-0,120; p=0,030) ve EYOS (r=-0,114; p=0,039) arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiştir. Embriyo kaliteleri ile değerlendirildiğinde D3 (r=-0,097; p=0,079) ve D5 (r=-0,045; p=0,417) embriyolar ile toplam follitropin alfa dozu arasında korelasyon izlenmemiştir. Ancak toplam embriyo sayısı ile negatif yönlü korelasyon izlenmiştir (r=-0,140; p=0,011).

Follitropin alfa ile OSA kombine kullanan hastalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde toplam OSA dozu ile AMH değeri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (r=0,041; p=0,454). Demografik veriler değerlendirmeye alındığında hastanın yaşı ve boyu ile toplam OSA dozu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, kilo (r=0,274; p=0,000) ve VKİ (r=0,263; p=0,000) ile korelasyon anlamlı bulunmuştur. Toplam OSA dozu ile HOMA-IR arasında da anlamlı korelasyon izlenmiştir (r=0,134; p=0,015). Trigger günü laboratuvar parametrelerin tamamında (E2 r=0,214; LH r=0,290; Progesteron r=0,248) toplam OSA dozu ile anlamlı pozitif yönlü korelasyon izlenmiştir (p=0,000). Oosit kalitesi değerlendirmesinde sadece M1 oosit sayısı ile korelasyon izlenirken (r=0,184; p=0,001), diğer hiçbir parametre ile korelasyon izlenmemiştir. Toplam OSA dozunun D3, D5 ve toplam embriyo sayısıyla arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

AMH düzeyi; HOMA-IR (r=0,217; p=0,000) ile pozitif yönlü korelasyon gösterirken, transfer öncesi serum progesteron düzeyi (r=-0,128; p=0,020) ve transfer zamanı endometrial kalınlık (r=-0,113; p=0,041) ile negatif yönlü korelasyon göstermiştir. Yine HOMA-IR düzeyinin de transfer zamanı serum progesteron düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (r=-0,121; p=0,028). HOMA-IR düzeyi ile oosit kalitesi ve embriyo kalitesi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Hastaların yaşı ile embriyo kaliteleri ve sayıları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken; toplanan oosit sayısı (r=-0,200; p=0,000), M2 oosit sayısı (r=-0,177; p=0,001), germinal vezikül (GV) sayısı (r=-0,183; p=0,001), EYOS (r=-0,156; p=0,004) arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen 330 olgunun klinik gebelik oranı (KGO) %61,2'dir. Çalışmamıza yakın sayıda, DET yapılan PKOS hastaları ile yürütülen bir çalışmada KGO %67 bulunmuştur.[202] Zeng ve ark.[203] 2021 yılında DET yapılan PKOS hastalarına dair yaptığı meta analizde KGO inceledikleri iki grupta %56,7 ve %54,2'dir. Çalışmamız literatür ile benzer klinik gebelik oranına sahiptir.

Çalışmamız kontrollü ovaryan stimülasyon ajanı kullanımına göre hastaları 2 grupta inceleyerek yapılmıştır. Grup-1: sadece follitropin alfa kullananlar, Grup-2: follitropin alfa'ya ek olarak oral stimülasyon ajanı (OSA) kullananlar olarak belirlenmiştir. Gruplarda KGO sırasıyla %57,1 ve %65,1 olarak bulunmuştur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir (p=0,139). Bu farkın çalışmanın retrospektif yapılması ve hastaların protokol tercihlerinin klinik hekimlerimiz tarafından hastada en yüksek başarı sağlayacak şekilde planlanmasından kaynaklanması muhtemeldir. Jovanovic ve ark[204] tarafından yapılan çalışmada zayıf yanıt veren hastalarda gonadotropin, gonadotropin + klomifen sitrat ve gonadotropin + letrozol şeklinde 3 protokol karşılaştırılmıştır. KS eklenen grupta klinik gebelik oranı yalnızca gonadotropinlere kıyasla belirgin olarak yüksekken, diğer karşılaştırmalar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun tüm hastalar dahil edilmiştir. Demografik verilerde yaş, boy, kilo ve VKİ incelenmiştir. Yaş ve boy dağılımında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0,05); kilo ve VKİ, OSA eklenen grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,000). Bu fark yine klinik hekimlerimizin protokol tercihlerini yaparken hastanın kilosunu göz önünde bulundurarak follitropin alfa dozunu çok yüksek değerlere çıkarmamak amacıyla OSA eklemesinden kaynaklanmaktadır. KGO oranlarına bakıldığında ise kilo, boy ve VKİ grupları arasında anlamlı fark saptanmazken klinik gebelik görülen hastaların yaşı anlamlı şekilde (p=0,024) daha yüksek bulunmuştur. PKOS hastalarının yaşı ilerledikçe AMH değerinin azalmasıyla birlikte infertilite şikayetleri azalırken, PKOS'a bağlı ek hastalıkları şiddetlenmektedir.[205] Ek hastalığı olan olgular çalışmamıza dahil edilmediği için bu fark klinik olarak anlam kazanmaktadır.

Çalışmamızda hastalarımızın tamamı AMH düzeyine (>4ng/mL) ve TV-USG'de PKOM görünümüne göre PKOS kabul edilmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü iki grup arasında AMH

düzeyi açısından anlamlı fark izlenmemiştir ve homojen dağılım gösterdiği düşünülmektedir.

PKOS bulgularından olan hiperandrojenizm çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenizm olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Fakat laboratuvar sonuçları değer olarak değil, biyokimyasal hiperandrojenizm var ya da yok olarak kaydedilmiştir. Olguların %40'ının hiperandrojenizm için bakılan tetkik bilgilerine ulaşılamamıştır. Hiperandrojenizm varlığı IVF başarısında negatif yönlü etkisi olan önemli bir PKOS bulgusudur.[206] Tüm olguların hiperandrojenizm verilerine ulaşılabildiği durumda KGO'ya etkisini değerlendirmek daha optimal olacaktır.

HOMA-IR düzeyi follitropin alfa + OSA kullanan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,006). HOMA-IR düzeyinin kişinin kilosu ve vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterebildiği bilinmektedir.[207] Bu farkın kilo ve VKİ'de olduğu gibi yine klinik hekimlerimizin protokol tercihine bağlı olduğu düşünülmektedir. AMH ve HOMA-IR değerlerinin KGO'ya etkisi açısından anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (p>0,05).

Olguların bazılarında kullanılan follitropin alfa dozu protokol süresi boyunca sabit kalırken bazılarında alınan yanıta göre doz arttırılmış ve step-up rejim tercih edilmiş. Bu nedenle karşılaştırma yapabilmek adına kullanılan follitropin alfa dozu toplam olarak hesaplanmıştır. Oral stimülasyon ajanı eklenen grupta sadece follitropin alfa kullanan gruba göre çok daha fazla follitropin alfa kullanıldığı görülmüştür (p=0,000). Çalışmamızdaki hipotezlerimizden biri; OSA ile kombinasyon yapılması kullanılan toplam follitropin alfa dozunu azaltması yönündedir. Ancak kilo, VKİ değerleri OSA kullanan grupta daha yüksek görülmesi nedeniyle doz artışının buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Kilo ve VKİ değeri arttıkça ihtiyaç duyulan follitropin alfa dozunun arttığı gösterilmiştir.[208] IUI yapılan 2832 siklusun incelendiği bir çalışmada OSA eklenen grubun yanıt alındığı follitropin alfa doz değerinin daha düşük bulunmuştur.[209] 2018'de yapılan sistematik derlemede oral stimülasyon ajanlarının kombine kullanımının sadece follitropin alfa kullanımına göre klinik gebelik başarısı açısından üstünlüğü görülmekle birlikte oosit kalitesi ve verimiyle ilgili veriler belirsizdir.[210]

Ovaryan stimülasyona yanıt olarak değerlendirilen E2, LH ve progesteron değerleri OSA kullanan grupta her parametrede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,000). Bu

sonuç toplam follitropin alfa dozunun daha yüksek olmasına bağlı olabileceği gibi POI hastalarda yapılan bir çalışmaya[211] benzer şekilde OSA eklenmesinin de etkisi olabilir.

OPU sonrası elde edilen oositler kalite açısından karşılaştırıldığında M1 oosit sadece follitropin alfa kullanan grupta daha yüksek (p=0,003) görünse de diğer parametrelerde özellikle M2 ve EYOS sayısında anlamlı farklılık görülmemesi (p>0,05) ve farkı küçük olması nedeniyle klinik olarak anlamsız kabul edilebilir. Hang ve ark. Gonadotropin ve CC kombinasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada oosit sayısı kalitesi ile embriyo sayısı ve kalitesi arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamız da benzer sonuçlar vermiştir. Embriyo kalitelerinin D3 ve D5 olarak gruplandırılması ve sayısı dikkate alındığında iki çalışma grubumuz arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). Çalışmamızın VKİ'ye göre homojenize edildikten sonra yapılan subgrup analizinde D3 embriyo sayısı OSA kullanan grupta daha yüksek görülmüştür. Parsanezhad ve ark.[212] 2017'de yaptığı randomize kontrollü çalışmada ovaryan stimülasyon için tercih edilen ilaç protokolünün oosit verimine etkisi olmamıştır. Çalışmamız da literatür ile benzer sonuçlara sahiptir.

Kontrollü ovaryan stimülasyon sırasında kullanılan toplam follitropin alfa dozu klinik gebelik başarısı altında incelendiğinde; klinik gebelik izlenen hastalar ile izlenmeyen hastalar arasında toplam doz olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05). Her iki grupta kullanılan dozların çok yakın değerlerde olması klinik gebelik başarısının follitropin alfa dozuna bağlı olmadığını düşündürmektedir. Kovacs ve ark.[213] yaptığı çalışmada daha yüksek doz follitropin alfa kullanımı daha çok sayıda oosit ve belki daha çok sayıda blastokist oluşmasına yardımcı olabileceğini ancak bu konudaki verilerin heterojen olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmaya göre elde edilen oosit ve embriyo sayısı fazla olsa bile yüksek doz gonadotropin kullanımının KGO'ya etkisi belirgin değildir.

Sadece follitropin alfa kullanan ve follitropin alfa + OSA kullanılan çalışma gruplarımız arasında erken gebelik kaybı açısından bir fark izlenmemiştir. Follitropin alfa preparat ve muadillerinin birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, protokollerin erken gebelik kaybı ile ilişkisi bulunamamıştır.[214] Bu sonuç klinik gebelik yaratmaya engel durumların ve erken gebelik kaybı yaratabilecek durumların dışlama kriterleri ile ekarte edildiğini ya da homojen dağılım olduğu gösterebilir. Böylece klinik gebelik oranları ve oosit verimleri konusunda çıkarım yapabilmek daha olağan olacaktır.

Transfer öncesi hazırlık parametreleri olan progesteron düzeyi ve endometrial kalınlık değerlerinin erken gebelik kaybı ile ilişkisi gösterilememiştir (p>0,05). Detti ve ark.[215]

tarafından 102 olgunun dahil edildiği çalışmada endometrial kalınlık ile erken gebelik kaybı arasında anlamlı negatif yönlü ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada gebeliğin devam edebilmesi için endometrial kalınlığın ortalama 9,8mm olması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamız bu sonuç ile ters düşüyor olmasına rağmen her iki grubun ortanca değerinin 9,5mm ile yakın önerilen değere yakın olması gebelik kayıplarının endometrial kalınlık dışında diğer faktörlere bağlı olduğunu gösterebilir.

Erken gebelik kaybı diğer demografik ve laboratuvar veriler ile karşılaştırıldığında sadece yaş (p=0,043) ve VKİ (p=0,045) anlamlı yüksek bulunmuştur. Vinsonneau ve ark.[216] çok merkezli 14.421 siklusun dahil edildiği derlemede yaş ilerledikçe gebelik kaybının arttığı ve VKİ'nin çok yüksek ya da çok düşük olmasının gebelik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız literatür ile benzer sonuçlar göstermektedir. Değerlendirmeler içerisinde anlamlı olan veri OSA kullanımı fazla olan grupta erken gebelik kaybı daha yüksek bulunmuştur (p=0,024), diğer parametreler hiçbir grupta anlamlı ilişkiye sahip değildir (p>0,05). Çalışmamızda OSA kullanan grupta ağırlıkla klomifen sitrat tercih edilmiştir. Klomifen sitratın anti-östrojenik etkileri nedeniyle; doz bağımlı şekilde oosit ve embriyo kalitesini ve servikal mukus tıkacını etkileyerek ve endometrial kalınlıkta azalmaya neden olarak implantasyon başarısızlığı ya da erken gebelik kaybına neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[217]

Çalışmamızda boy (p=0,002), kilo (p=0,000) ve VKİ (p=0,000) ile toplam follitropin alfa dozu arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde hastalarda kütle artışının doz artışına neden olduğu gösterilmiştir. Fatemi ve ark.[218] 1502 siklusun dahil edildiği çalışmada normal VKİ olan hastalara benzer yanıtlar alabilmek için yüksek VKİ'de olan hastaların daha yüksek doz follitropin alfa ihtiyacı olduğunu göstermiştir.

Her iki grupta da follitropin alfa dozu ile AMH arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiştir (p=0,000). Hochberg ve ark.[219] yaptıkları çalışma sonucunda AMH ve AFS'nin yüksek yanıt veren grubu belirlemekte kullanıldığını söylemiş ve yüksek AMH değerlerinin yüksek yanıt ile ilişkisini göstermiştir. Yüksek yanıt beklenen grupta düşük doz protokollerin OHSS açısından daha güvenli olduğunu ve düşük dozla birlikte bile yanıt alınabileceğini söylemiştir.

HOMA-IR ile toplam follitropin alfa dozu (p=0,010) ve toplam OSA dozu(p=0,015) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Li ve ark.[220] tarafından yürütülen bir cohort

çalışmasında HOMA-IR değerinin ovaryan sensitivite indeksi ile ters korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Ovaryan sensivite indeksi= (toplanan oosit sayısı/toplam gonadotropin dozu) x 1000 şeklinde hesaplanmış olup, gonadotropinin paydada olması HOMA-IR ve gonadotropin dozu arasında çalışmamızda olduğu gibi pozitif korelasyon göstermektedir.

Toplam follitropin alfa dozu ile toplam oosit sayısı, M1 oosit sayısı ve germinal vezikül sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunmazken (p>0,05); M2 oosit sayısı (p=0,030) ve EYOS (p=0,039) arasında negatif yönlü korelasyon izlenmiştir. Zieliński ve ark[221] makine öğrenim modeli temelli yaptıkları çalışmada hastalarda hesaplanan oosit sayısının altında kalınmış aksine gonadotropin dozunun artmasıyla MII oosit sayısında azalma görülmüştür. Bulgularımız literatür ile uyumlu şekildedir.

Embriyo veriminde D3 ve D5 embriyolar ile toplam follitropin alfa dozu arasında korelasyon izlenmemiştir (p>0,05). Ancak toplam embriyo sayısı ile negatif yönlü korelasyon izlenmiştir (p=0,011). Shen ve ark. [222] tarafından yapılan 12.588 hastanın dahil edildiği çalışmada gonadotropin dozu arttıkça tüm yaş grubu ve AMH değerine sahip hastalarda D3 embriyo sayısının azaldığını ancak AMH>5 olan hastalarda bu eğilimin belirgin olmadığını söylemiştir. D5 embriyo sayısında da yine benzer şekilde AMH<5 olan 35 yaş altı tüm hastalarda negatif korelasyona sahipken, 35 yaş üstünde tüm AMH değerlerinde negatif korelasyon gösterdiğini belirtmiştir. Bu çalışmada tüm yaş ve AMH gruplarında gonadotropin dozunun artmasıyla klinik sonuçlar (implantasyon başarısı, KGO ve canlı doğum oranı) arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamız da literatür ile benzer sonuçlara sahiptir.

Hastanın yaşı ve boyu ile toplam OSA dozu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken (p>0,05), kilo (p=0,000) ve VKİ (p=0,000) ile pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu durum OSA kullanan grupta yine follitropin dozuna benzer şekilde kilo ve VKİ'nin fazla olduğu hastaların çoğunluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Ovülasyon trigger günü laboratuvar parametrelerin tamamında (E2, LH, Progesteron) toplam OSA dozu ile anlamlı pozitif yönlü korelasyon izlenmiştir (p=0,000). Oosit kalitesi değerlendirmesinde sadece M1 oosit sayısı ile OSA dozu arasında pozitif korelasyon izlenirken (p=0,001), diğer hiçbir parametre ile korelasyon izlenmemiştir. Toplam OSA dozunun D3, D5 ve toplam embriyo sayısıyla arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Literatürde çalışmamız ile benzer sonuçlara sahip çalışmalar mevcuttur.[204]

AMH düzeyi; HOMA-IR (p=0,000) ile pozitif yönlü korelasyon gösterirken, transfer öncesi serum progesteron düzeyi (p=0,020) ve transfer zamanı endometrial kalınlık (p=0,041) ile negatif yönlü korelasyon göstermiştir. AMH düzeyinin yükselmesiyle PKOS'un klinik belirtilerinin şiddetlendiği ve bunların içinde insülin direnci belirteci olarak HOMA-IR düzeyinin arttığını belirten çalışmalar literatürde mevcuttur.[223] Ancak literatürde transfer zamanı progesteron düzeyi ve endometrial kalınlık ile AMH arasında ya korelasyon görülememiş ya da pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu durum çalışma sonuçlarımız ile ters düşmektedir.[224–226]

Yine HOMA-IR düzeyinin de transfer zamanı serum progesteron düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (p=0,028). Literatürde HOMA-IR düzeyinin transfer hazırlık parametreleri arasındaki ilişkisini direkt gösteren çalışma bulunmasa da; klinik gebelik sonuçlarının yer aldığı DET başarısı sonuçlarında negatif korelasyona sebep olan bir parça olarak yer almıştır.[227]

HOMA-IR düzeyi ile oosit kalitesi ve embriyo kalitesi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Vagios ve ark.[224] tarafından PKOS olmayan hastalarda yürütülen çalışmada insülin direnci olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olmayan hastalarda toplanan oosit sayısı içerisinde MII oosit oranının ve dondurulan tüm embriyolar içerisinde D5 embriyo oranının daha yüksek olduğunu belirmiş ancak bunlar dışında anlamlı bir veriye sahip olamamışlardır.

Hastaların yaşı ile embriyo kaliteleri ve sayıları arasında anlamlı korelasyon bulunmazken; toplanan oosit sayısı (p=0,000), M2 oosit sayısı (p=0,001), germinal vezikül (GV) sayısı (p=0,001), EYOS (p=0,004) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Wang ve ark.[228] tarafından yapılan 7082 olgunun dahil edildiği çalışmada, yaş arttıkça hem oosit hem de embriyoların sayı ve kalitesinde belirgin şekilde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda genel literatüre kıyasla olguların toplam sayısının kısıtlı olması istatiksel güveni azaltmaktadır. Çalışmanın en önemli zayıflığı, retrospektif olması nedeniyle tercih edilen ovaryan stimülasyon protokolleri güncel protokollere göre hasta bazlı tercih edilmiştir ve bu nedenle gruplar arasında heterojen dağılım gösteren veriler mevcuttur. Normal ve homojen dağılım göstermemesi nedeniyle güvenilirliği düşüktür. Ancak hastalar normal dağılım gösterecek şekilde (n=200) sınırlandırılarak yapılan subgrup analizinde de yine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Klinik gebelik oranı ve erken gebelik kaybının en önemli kriterlerinden biri transfer edilen embriyo kalitesi ve sayısıdır. Olgularda transfer

edilen embriyolara dair verilere ulaşılamamıştır. Transfer sonrası klinik gebelik sağlanan hastaların gebelik takipleri ve doğumları merkezimizde yapılmadığı için canlı doğum oranları değerlendirilememiştir. Canlı doğum oranları, klinik gebelikten daha güvenilir bir YÜT başarısı kriteridir.

6. SONUÇ

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. AMH düzeyleri yüksek, PKOS tanılı hastalarda iki farklı kontrollü ovaryan stimülasyon protokolünün klinik ve laboratuvar sonuçlarını kapsamlı şekilde karşılaştırmıştır.

Hasta profili oral stimülasyon ajanı (OSA) kullanan grupta daha yüksek kilo ve VKİ değerleri ile karakterizedir. Bu durum ovaryan stimülasyon sürecinde kullanılan follitropin alfa dozunun artmasında belirleyici olmuştur. OSA eklenen grupta kullanılan toplam follitropin alfa dozu anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu sonuç OSA'nın, hipotezimizin ve literatürün aksine follitropin alfa dozunu azaltmadığı, aksine daha fazla doz gereksinimi ile ilişkili olabileceğini gösterebilir. Ancak hastaların karakteristik özelliklerinde homojen dağılım olmaması da etken olarak gösterilebilir. Çalışmamızın retrospektif yapılması ile OSA kullanan grupta VKİ yüksek hastaların sıklığı seçim yanlılığı (selection bias) riskini arttırmış olabilir. Bu durum elde edilen sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Daha geniş ve prospektif, randomize çalışmalar elde edilen bulguların doğrulanmasına katkı sağlayacaktır. Verilerin homojenliği sağlandıktan sonra n=200 hasta ile yapılan subgrup analizinde gruplar arasında gonadotropin dozları benzer bulunmuştur.

Ovülasyon trigger günü E2, LH ve progesteron düzeyleri OSA grubunda belirgin şekilde yüksektir. Bu sonucun özellikle klomifen sitratın farmakolojik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Oosit ve embriyo kalitesi açısından iki grup arasında klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Özellikle M2 oosit sayısı ve embriyo kalitesi benzer niteliktedir. Ancak gruplar homojenize edildikten sonra Grup 2'de (OSA ile kombine grup) daha fazla sayıda D3 embriyo elde edildiği tespit edilmiştir.

OSA grubunda HOMA-IR değerleri daha yüksektir. Bu sonuç grubun metabolik olarak daha bozulmuş PKOS fenotipine sahip olduğunu düşündürmektedir. Bu grupta kilo ve VKİ değerleri yüksek olan hastaların çoğunlukta olmasından kaynaklanmasının yanında protokollere OSA eklenmesinin yüksek değerde HOMA-IR, kilo ve VKİ' ye sahip hastalarda tercih edilebileceğini gösterebilir.

Sonuç olarak follitropin alfa + OSA kombinasyonu, sadece follitropin alfa kullanımına göre klinik gebelik, oosit ve embriyo kalitesi oranlarında ve maliyet açısından belirgin bir üstünlük sağlamadığı tespit edilmiştir.

Bu bulgular PKOS tanılı olgularda ovaryan stimülasyon için protokol seçiminin yalnızca embriyo veya gebelik başarısı üzerinden değil; hastanın metabolik profili, kilo, VKİ, over rezervi ve stimülasyona bireysel yanıt karakteristikleri göz önünde bulundurularak yapılmasının daha doğru ve önemli olduğunu göstermiştir.

PKOS'un infertilitede önemli rol oynadığı ve günümüz teknoloji ve YÜT gelişmeleri sayesinde olumlu sonuçlar alındığı aşikardır. PKOS multisistemik, multifaktöriyel bir sendromdur. Hastaların genel protokollerle birlikte bireysel olarak değerlendirilmesi ve yönetilmesi önemlidir.

Klinik gebelik oranı, devam eden gebelik oranı, erken gebelik kaybı gibi IVF başarısını gösteren çalışmalarda PKOS'a dair tüm klinik ve laboratuvar bulguların dahil edildiği geniş çaplı çalışmaların yapılması ve bu çalışmaların tarafsız ve homojen dağılım gösterebilmesi açısından çalışmaların randomize kontrollü çalışma olmasına ihtiyaç vardır. Mevcut verilerin heterojenliği, hasta popülasyonlarının farklı tanı kriterleriyle seçilmesi ve ovaryan yanıtı etkileyen değişkenlerin tam olarak standardize edilmemesi, literatürdeki sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. İlaç protokollerinde ihtiyaç duyulan toplam doz yanında, doz değişikliği gibi rejimlerin açıkça değerlendirilmesi ve belirtilmesi, özellikle kombine tedavilerin tek başına kullanılan ajanlara üstün olup olmadığına dair tartışmalara olumlu destek sağlayacaktır. İlaç protokollerinin maliyet-etkinlik analizlerinin yapılması da gelecekteki klinik uygulamalara yön verebilir.

7. ÖZET

Amaç: Çalışmada, polikistik over sendromu tanısı nedeniyle infertilitesi olan, donmuş embriyo transferi yapılmış hastalarda; kontrollü ovaryan stimülasyon amacıyla kullanılan ilaç protokollerinin IVF sonuçlarına etkisini araştırma amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2023-Mayıs 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde DET yapılan, dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan hastaların verileri kullanılarak yapılmıştır. Hastalar kontrollü ovaryan stimülasyon amacıyla Grup-1: sadece follitropin alfa kullanan hastalar (n=161) ve Grup-2: follitropin alfa + oral stimülasyon ajanı (OSA) kullanan hastalar (n=169) olarak gruplandırılmıştır. Veriler T-test, Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Sonuçların anlamlılığı için p değeri <0,05 olarak kullanılmıştır. Retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 330 olgu dahil edilmiştir. Sadece follitropin alfa kullanan grupta klinik gebelik oranı %57,1(n=92), erken gebelik kaybı oranı %31,5(n=29) bulunmuştur. Follitropin alfa + OSA alan grupta ise klinik gebelik oranı %65,1(n=110), erken gebelik kaybı oranı %41,8(n=46) olarak saptanmıştır. Klinik gebelik başarısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. OSA kullanan grupta toplam follitropin alfa dozu ortanca değeri 2400IU (1800-2700), sadece follitropin alfa kullanan grubun ortanca değeri 1800IU (1800-2400) göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p=0,000). Ovaryan stimülasyon yanıtı için değerlendirilen laboratuvar parametre düzeyleri için ortanca değerleri OSA kullanan grupta E2 3503 pg/mL (2589-5780); LH 8,99 IU/L (4,2-13,3) ve progesteron 1,53 µg/L (0,89-2,31) bulunmuştur. Sonuçlar sadece follitropin alfa kullanan grubun ortanca değerleri olan E2 2883 pg/mL (1941-4357,5); LH 4,5 IU/L (2,72-8,73) ve progesteron 0,99 µg/L (0,70-1,56)'den anlamlı daha yüksektir (p=0,000). Her iki grup arasında oosit ve embriyo kalitesiyle sayıları arasında klinik olarak belirgin bir fark saptanmamıştır. Kullanılan toplam follitropin alfa dozu ve toplam OSA dozunun klinik gebelik başarısı arasında ilişki saptanmamıştır. Her iki grupta da follitropin alfa dozu ile AMH arasında negatif korelasyon (p=0,000) görülürken HOMA-IR ile pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,010). Gruplar VKİ'ye göre homojenize edildikten sonra n=200 hastanın olduğu subgrup analizinde ise yine ana hasta grubuna benzer şekilde klinik gebelik ve erken gebelik kaybı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Sadece M1 oosit(p=0,000) ve

elde edilen D3 embriyo sayısının (p=0,032) OSA kullanan grupta anlamlı yüksek olması dikkat çekmektedir.

Sonuç: Çalışmamızda PKOS tanılı olgularda FSH stimülasyonuna OSA eklenmesinin elde edilen oosit ve embriyo kalitesi ve klinik gebelik oranına anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Ovaryan stimülasyon ajanı kullanan grupta ihtiyaç duyulan follitropin alfa dozu belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Donmuş embriyo transferi, Kontrollü ovaryan stimülasyon, Gonadotropin

8. ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the effect of controlled ovarian stimulation (COS) medication protocols on IVF outcomes in infertile patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) who underwent frozen embryo transfer (FET).

Materials and Methods: This retrospective cohort study was conducted using data from patients who underwent FET at Kocaeli University Faculty of Medicine Training and Research Hospital between May 2023 and May 2025 and met the inclusion and exclusion criteria. Patients were grouped according to the COS protocol used: Group-1: those who received follitropin alfa alone (n = 161) and Group-2: those who received follitropin alfa in combination with an oral stimulation agent (OSA) (n = 169). Data were analyzed using the t-test, Mann–Whitney U test, and chi-square test. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 330 patients were included in the study. In the follitropin alfa–only group, the clinical pregnancy rate was 57.1% (n = 92) and the early pregnancy loss rate was 31.5% (n = 29). In the follitropin alfa + OSA group, the clinical pregnancy rate was 65.1% (n = 110) and the early pregnancy loss rate was 41.8% (n = 46). No statistically significant difference was observed between the groups in terms of clinical pregnancy rates. The median total follitropin alfa dose was significantly higher in the OSA group [2400 IU (1800–2700)] compared with the follitropin alfa–only group [1800 IU (1800–2400)] (p = 0.000). Median laboratory parameters evaluating ovarian stimulation response in the OSA group were estradiol (E2) 3503 pg/mL (2589–5780), luteinizing hormone (LH) 8.99 IU/L (4.2–13.3), and progesterone 1.53 µg/L (0.89–2.31), which were significantly higher than those in the follitropin alfa–only group: E2 2883 pg/mL (1941–4357.5), LH 4.5 IU/L (2.72–8.73), and progesterone 0.99 µg/L (0.70–1.56) (p = 0.000). No clinically significant differences were observed between the groups regarding the number and quality of retrieved oocytes and embryos. No association was found between the total dose of follitropin alfa or total OSA dose and clinical pregnancy success. In both groups, a negative correlation was observed between follitropin alfa dose and anti-Müllerian hormone (AMH) levels (p = 0.000), while a positive correlation was found with HOMA-IR

(p = 0.010). In the subgroup analysis of 200 patients after homogenization according to body mass index (BMI), no significant differences were observed between the groups in terms of clinical pregnancy or early pregnancy loss, consistent with the main cohort. However, the number of M1 oocytes (p = 0.000) and the number of day 3 embryos obtained (p = 0.032) were significantly higher in the OSA group.

Conclusion: In patients with PCOS, the addition of an oral stimulation agent to FSH stimulation did not have a significant effect on oocyte and embryo quality or clinical pregnancy rates. However, the required total dose of follitropin alfa was significantly higher in the group receiving an oral stimulation agent.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Frozen embryo transfer, Controlled ovarian stimulation, Gonadotropin

9. EKLER

Ek-1.

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Olgularda Kontrollü Ovaryan Stimülasyon için Follitropin-Alfa kullanımı ile Follitropin-Alfa ile Birlikte Oral Stimülasyon Ajanlarının Kombine Kullanımının İn-vitro Fertilizasyon Sonuçlarına Etkisi	
	Sorumlu Araştırmacı	**Prof. Dr. Emek Doğer**	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Karar ve Dayanak	**Tarih : 24.04.2025**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2025/09/03**	**Proje No: 2025/167**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**	**Toplantıda Bulunma**	**İmza**
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	B Kara
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR Üye	Tıbbi Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Hayır	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Seda DUMAN ÖZTÜRK Üye	Tıbbi Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Hayır	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Burcu KANAT ERTÜRK	Protetik Diş Tedavisi	Kocaeli Üni. Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	Hayır	Katılmadı

Ek-2.

Evrak Tarih ve Sayısı: 09.12.2025-E.882240

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-80418770-020-882240
Konu : 2025/167

Sayın Prof.Dr. Emek DOĞER

GOKAEK-2025/24/04 GOKAEK 24.04.2025 tarihli toplantısında onaylanan, **Prof. Dr. Emek Doğer** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2025/167** proje numaralı Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Olgularda Kontrollü Ovaryan Stimülasyon için Follitropin-Alfa kullanımı ile Follitropin-Alfa ile Birlikte Oral Stimülasyon Ajanlarının Kombine Kullanımının İn-vitro Fertilizasyon Sonuçlarına Etkisi başlıklı proje ile ilgili olarak sorumlu araştırmacı tarafından 26.11.2025 tarihli 876557 sayılı dilekçe ile örneklem büyüklüğü ve grup sayısı değişikliği talebi iletilmiştir. Söz konusu değişiklik talepleri uygun bulunmuştur.

KARAR: ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE YÖNTEM DEĞİŞİKLİĞİ UYGUNDUR

Prof.Dr. Bülent KARA
Kurul Başkanı

Ek-3.

Polikistik Over Sendromlu (PKOS) Olgularda Kontrollü Ovaryan Stimülasyon için Follitropin-Alfa kullanımı ile Follitropin-Alfa ile Birlikte Oral Stimülasyon Ajanlarının Kombine Kullanımının İn-vitro Fertilizasyon Sonuçlarına Etkisi

Hasta Kodu:

Yaş: **Boy:** **Kilo:** **BMI:**

Transfer Deneme Sayısı:

Overyan Stimülasyon: Grup1) Follitropin Alfa

Grup2) Follitropin Alfa + Oral Stimülasyon Ajanı

Toplam medikasyon dozları:

Ovülasyon indüksiyon ajanı:

AMH: **HOMA-IR:**

Laboratuvar parametrelerine göre hiperandrojenizm: **Var** **Yok** **Bakılmamış**

OPU öncesi E2: **LH:** **Prog:**

OPU ile elde edilen oosit sayısı: **Matür(M2):** **M1:** **İmmatür(GV):**

İşlem uygulanan oosit sayısı(EYOS):

Dondurulan oosit sayısı: **D3:** **D5:**

Transfer günü **Prog:**

Transfer günü Endometrial Kalınlık(mm):

Klinik gebelik: Var / Yok

Erken gebelik Kaybı: Var / Yok

10. KAYNAKLAR

1. Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C. Polycystic Ovarian Syndrome. *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*. Published online July 7, 2025:1528-1528. doi:10.1007/978-1-4020-6754-9_13178
2. Singh S, Pal N, Shubham S, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med*. 2023;12(4):1454. doi:10.3390/JCM12041454
3. Teede HJ, Moran LJ, Morman R, et al. Polycystic ovary syndrome perspectives from patients and health professionals on clinical features, current name, and renaming: a longitudinal international online survey. *EClinicalMedicine*. 2025;84:103287. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103287
4. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers 2024 10:1*. 2024;10(1):1-23. doi:10.1038/s41572-024-00511-3
5. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(3):555-558. doi:10.17219/ACEM/61987
6. Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *Journal of Ovarian Research* . 2025;18(1):1-10. doi:10.1186/S13048-025-01621-6/METRICS
7. Zhuang S, Jing C, Yu L, Ji L, Liu W, Hu X. The relationship between polycystic ovary syndrome and infertility: a bibliometric analysis. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):318. doi:10.21037/ATM-22-714
8. Zhang J, Zhang J, Zheng Z, Zhang R. Evolution of polycystic ovary syndrome and related infertility in women of child-bearing age: A global burden of disease study 2021 analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2025;314:114659. doi:10.1016/J.EJOGRB.2025.114659
9. Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: Data from a large community-based cohort study. *J Womens Health*. 2015;24(4):299-307. doi:10.1089/JWH.2014.5000;WGROUP:STRING:PUBLICATION

10. Leal CRV, Zanolla K, Spritzer PM, Reis FM. Assisted Reproductive Technology in the Presence of Polycystic Ovary Syndrome: Current Evidence and Knowledge Gaps. *Endocrine Practice*. 2024;30(1):64-69. doi:10.1016/J.EPRAC.2023.09.004
11. Mills G, Badeghiesh A, Suarthana E, Baghlaf H, Dahan MH. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: A population-based study on 9.1 million pregnancies. *Human Reproduction*. 2020;35(7):1666-1674. doi:10.1093/HUMREP/DEAA099,
12. Jin X, Liu G, Jiao Z, et al. Pregnancy Outcome Difference between Fresh and Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*. 2021;28(5):1267-1276. doi:10.1007/S43032-020-00323-2,
13. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(11). doi:10.1002/14651858.CD008528.PUB3/MEDIA/CDSR/CD008528/URN:X-WILEY:14651858:MEDIA:CD008528:CD008528-CMP-002-08
14. Haas J, Casper RF. In vitro fertilization treatments with the use of clomiphene citrate or letrozole. *Fertil Steril*. 2017;108(4):568-571. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.08.017
15. Yahyaei A, Vesali S, Ghaffari F. Introduce an optimal method of ovarian stimulation in the polycystic ovarian syndrome affected: a randomized controlled trial. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):323. doi:10.1186/S12905-023-02473-2
16. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. Published online 1968. doi:10.26180/24003834.v1
17. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2023;120(4):767-793. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.07.025
18. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines 2019, Vol 7, Page 5*. 2019;7(1):5. doi:10.3390/BIOMEDICINES7010005

19. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565. doi:10.1210/JC.2013-2350
20. Permadi W, Wahyu Ferdian M, Tjahyadi D, Ardhana Iswari W, Djuwantono T. Correlation of Anti-Mullerian Hormone Level and Antral Follicle Count with Oocyte Number in A Fixed-Dose Controlled Ovarian Hyperstimulation of Patients of In Vitro Fertilization Program. *Int J Fertil Steril*. 2021;15(1):40. doi:10.22074/IJFS.2021.6238
21. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):668-680. doi:10.1016/S2213-8587(22)00163-2
22. Franks S, Hardy K. What causes anovulation in polycystic ovary syndrome? *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;12:59-65. doi:10.1016/J.COEMR.2020.03.001
23. Rosenfield RL. Normal and Premature Adrenarche. *Endocr Rev*. 2021;42(6):783-814. doi:10.1210/ENDREV/BNAB009
24. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249. doi:10.2147/TACG.S200341
25. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75(1):53-58. doi:10.1016/S0015-0282(00)01662-9
26. Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet*. 2018;14(12). doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1007813
27. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF. Functional Genomics of PCOS: From GWAS to Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(3):118. doi:10.1016/J.TEM.2014.12.004
28. Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D1032-D1035. doi:10.1093/NAR/GKV1146

29. Vázquez-Martínez ER, Gómez-Viais YI, García-Gómez E, et al. DNA methylation in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2019;158(1):R27-R40. doi:10.1530/REP-18-0449
30. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force reportTask Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society*). doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
31. Pappalardo MA, Vita R, Di Bari F, Le Donne M, Trimarchi F, Benvenga S. Gly972Arg of IRS-1 and Lys121Gln of PC-1 polymorphisms act in opposite way in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018;40(4):367-376. doi:10.1007/S40618-016-0569-7
32. Pappalardo MA, Russo GT, Pedone A, et al. Very high frequency of the polymorphism for the insulin receptor substrate 1 (IRS-1) at codon 972 (glycine972arginine) in Southern Italian women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res*. 2010;42(8):575-584. doi:10.1055/S-0030-1249020
33. Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. *Medical Archives*. 2020;74(4):289. doi:10.5455/MEDARH.2020.74.289-293
34. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1730-1735. doi:10.1210/JCEM.83.5.4756
35. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006;113(10):1210-1217. doi:10.1111/J.1471-0528.2006.01008.X;ISSUE:ISSUE:DOI
36. Courtney CH, Olefsky JM. Insulin Resistance. *Mechanisms of Insulin Action: Medical Intelligence Unit*. Published online August 17, 2023:185-209. doi:10.1007/978-0-387-72204-7_10

37. Lei R, Chen S, Li W. Advances in the study of the correlation between insulin resistance and infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1288326. doi:10.3389/FENDO.2024.1288326
38. Li X, Lin S, Yang X, et al. When IGF-1 Meets Metabolic Inflammation and Polycystic Ovary Syndrome. *Int Immunopharmacol*. 2024;138:112529. doi:10.1016/J.INTIMP.2024.112529
39. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030. doi:10.1210/ER.2011-1034
40. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978. doi:10.3389/FENDO.2021.706978
41. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119874042. doi:10.1177/1179558119874042
42. Chen J, Shen S, Tan Y, et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2015;8(1):11. doi:10.1186/S13048-015-0139-1
43. Vale-Fernandes E, Moreira M V., Bernardino RL, et al. Polycystic ovary syndrome and excessive body weight impact independently and synergically on fertility treatment outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology 2025 23:1*. 2025;23(1):97-. doi:10.1186/S12958-025-01434-8
44. Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D. Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(6):614-619. doi:10.1016/S1472-6483(10)61770-1
45. Martin KA, Rox Anderson R, Jeffrey Chang R, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233-1257. doi:10.1210/JC.2018-00241
46. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Fighera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics*. 2022;12(8):1922. doi:10.3390/DIAGNOSTICS12081922

47. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-1447. doi:10.1210/JCEM-21-11-1440
48. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):174-186. doi:10.1111/CEN.14710
49. Rashid R, Mir SA, Kareem O, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(1):40-50. doi:10.1016/J.TJOG.2021.11.009
50. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6):505-514. doi:10.1093/HUMUPD/DMG044
51. Butt MS, Saleem J, Aiman S, Zakar R, Sadique I, Fischer F. Serum anti-Müllerian hormone as a predictor of polycystic ovarian syndrome among women of reproductive age. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):199. doi:10.1186/S12905-022-01782-2
52. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 1992;327(3):157-162. doi:10.1056/NEJM199207163270304
53. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(6):779-786. doi:10.1046/J.1365-2265.1999.00886.X
54. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4961-4970. doi:10.1210/JC.2009-0839
55. Giménez-Peralta I, Lilue M, Mendoza N, Tesarik J, Mazheika M. Application of a new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:915245. doi:10.3389/FENDO.2022.915245/BIBTEX
56. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533-535. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.025
57. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65. doi:10.1001/JAMA.2021.4788

58. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
59. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics*. 2023;13(6):1113. doi:10.3390/DIAGNOSTICS13061113
60. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):261-271. doi:10.4103/JHRS.JHRS_95_18
61. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237-4245. doi:10.1210/JC.2006-0178
62. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-488. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
63. Sachdeva G, Gainder S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):326. doi:10.4103/IJEM.IJEM_30_19
64. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3922-3927. doi:10.1210/JC.2006-1054
65. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014;101(5). doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.049
66. Goverde AJ, Van Koert AJB, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod*. 2009;24(3):710-717. doi:10.1093/HUMREP/DEN433
67. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Recent Advances in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Review Article. *Cureus*. 2022;14(8):e27689. doi:10.7759/CUREUS.27689

68. Stańczak NA, Grywalska E, Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med*. 2024;56(1):2357737. doi:10.1080/07853890.2024.2357737;ISSUE:ISSUE:DOI
69. Malik S, Saeed S, Saleem A, Khan MI, Khan A, Akhtar MF. Alternative treatment of polycystic ovary syndrome: pre-clinical and clinical basis for using plant-based drugs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1294406. doi:10.3389/FENDO.2023.1294406/FULL
70. Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients 2021, Vol 13, Page 547*. 2021;13(2):547. doi:10.3390/NU13020547
71. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 2023;120(4):767-793. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.07.025
72. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, et al. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2020;31(6):435-447. doi:10.1016/j.tem.2020.02.002
73. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *International Journal of Molecular Sciences 2021, Vol 22, Page 10575*. 2021;22(19):10575. doi:10.3390/IJMS221910575
74. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016:1-11. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2016.03.007
75. Chiu TTY, Tam PPL. A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum. *J Assist Reprod Genet*. 1992;9(6):524-530. doi:10.1007/BF01204248/METRICS
76. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1849162
77. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:191. doi:10.3389/FENDO.2020.00191

78. Apostolova N, Iannantuoni F, Gruevska A, Muntane J, Rocha M, Victor VM. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol*. 2020;34:101517. doi:10.1016/J.REDOX.2020.101517
79. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhli FT. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)-Related Infertility. *Cureus*. 2023;15(8):e44493. doi:10.7759/CUREUS.44493
80. Nestler JE. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1):47-54. doi:10.1056/NEJMCT0707092
81. Rashidi S, Farajee H, Jahanbin D, Mirfardi A. Evaluation of knowledge, belief and operation of Yasouj people towards pharmaceutical plants. Published online 2012. doi:10.5555/20123341076
82. Zangeneh FZ, Minaee B, Amirzargar A, Ahangarpour A, Mousavizadeh K. Effects of Chamomile Extract on Biochemical and Clinical Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *J Reprod Infertil*. 2010;11(3):169. Accessed December 3, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3719301/
83. Clements RS, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(9):1954-1967. doi:10.1093/ajcn/33.9.1954
84. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565-4592. doi:10.1210/JC.2013-2350
85. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):782-785. doi:10.1016/j.steroids.2013.04.004
86. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
87. Kitzinger C, Willmott J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med*. 2002;54(3):349-361. doi:10.1016/S0277-9536(01)00034-X
88. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With

PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2658-2666. doi:10.1210/JC.2016-1659

89. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):105-111. doi:10.1111/J.1365-2265.1992.TB02909.X;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER
90. Dale PO, Tanbo T, Lunde O, Åbyholm T. Ovulation induction with low-dose follicle-stimulating hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(1):43-46. doi:10.3109/00016349309013348
91. Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. *Fertil Steril*. 2009;91(4 SUPPL.):1533-1535. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.009
92. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(10):1162-1167. doi:10.1111/AOGS.13395
93. Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(1):1-24. doi:10.1093/HROPEN/HOY021
94. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril*. 1984;41(1):20-25. doi:10.1016/S0015-0282(16)47534-5
95. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med*. 2008;26(1):101-110. doi:10.1055/S-2007-992930
96. Radaelli MRM, Mingetti-Câmara VC, Nakano R, Ceschin NI, Cerialle PMA, Almodin CG. Timed intercourse in association with controlled ovarian hyperstimulation as the first-line treatment of couples with unexplained subfertility. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(4):612. doi:10.5935/1518-0557.20220001
97. Wu L mei, Zhang L, Ji M xia, et al. Dual trigger or hCG alone: A retrospective analysis on patients with diminished ovarian reserve under in vitro fertilization and

embryo transfer (IVF-ET) treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;302:339-345. doi:10.1016/j.ejogrb.2024.09.039

98. He FF, Hu W, Yong L, Li YM. Triggering of ovulation for GnRH-antagonist cycles in normal and low ovarian responders undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2023;289:65-73. doi:10.1016/J.EJOGRB.2023.08.014
99. Helmerhorst FM, Van Vliet HAAM, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA. Intra-uterine insemination versus timed intercourse or expectant management for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(4):CD002809. doi:10.1002/14651858.CD002809.PUB2
100. Yan MH, Cao JX, Hou JW, et al. GnRH Agonist and hCG (Dual Trigger) Versus hCG Trigger for Final Oocyte Maturation in Expected Normal Responders With a High Immature Oocyte Rate: Study Protocol for a Randomized, Superiority, Parallel Group, Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:831859. doi:10.3389/FENDO.2022.831859/BIBTEX
101. Ombelet W. Evidence-based recommendations for IUI in daily practice. *Middle East Fertil Soc J*. 2013;18(2):74-77. doi:10.1016/J.MEFS.2013.01.001
102. Huniadi A, Bimbo-Szuhai E, Botea M, et al. Fertility Predictors in Intrauterine Insemination (IUI). *Journal of Personalized Medicine 2023, Vol 13, Page 395*. 2023;13(3):395. doi:10.3390/JPM13030395
103. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of Intrauterine Insemination with Timed Intercourse in Superovulated Cycles with Gonadotropins: A Meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;69(3):486-491. doi:10.1016/S0015-0282(97)00552-9
104. Zhang N, Zhou H. Optimizing timing for intrauterine insemination (IUI) in donor sperm cycles: pre- versus post-ovulation insemination in natural cycles. *Gynecological Endocrinology*. 2024;40(1):2413164. doi:10.1080/09513590.2024.2413164

105. Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. *In Vitro Fertilization*. Published online September 4, 2023. Accessed December 4, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/
106. Canosa S, Delle Piane L, Cimadomo D, et al. Impact of PGT Introduction on IVF Laboratory Workload: Lessons Learned from a Single-Center Experience of 5258 Biopsies over a 10-Year Period. *Life 2025, Vol 15, Page 1351*. 2025;15(9):1351. doi:10.3390/LIFE15091351
107. Kocur OM, Xie P, Cheung S, et al. The intricate "ART" of ICSI. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2024 42:2*. 2024;42(2):349-365. doi:10.1007/S10815-024-03322-3
108. Kuhnt AK, Passet-Wittig J. Families formed through assisted reproductive technology: Causes, experiences, and consequences in an international context. *Reprod Biomed Soc Online*. 2022;14:289-296. doi:10.1016/J.RBMS.2022.01.001
109. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human Reproduction*. 2017;32(9):1786-1801. doi:10.1093/HUMREP/DEX234
110. Leão R de BF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics*. 2014;69(4):279-293. doi:10.6061/CLINICS/2014(04)10
111. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. *Fertil Steril*. 2008;90(5 SUPPL.):S13-S20. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.031
112. Özkan ZS. Ovarian stimulation modalities in poor responders. *Turk J Med Sci*. 2019;49(6):959. doi:10.3906/SAG-1905-179
113. Szmelskyj I, Aquilina L, Szmelskyj AO. Orthodox medical tests and investigations. *Acupuncture for IVF and Assisted Reproduction*. Published online 2015:73-95. doi:10.1016/B978-0-7020-5010-7.00004-7
114. Flanagan CA, Manilall A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor structure and GnRH binding. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(OCT):301334. doi:10.3389/FENDO.2017.00274/FULL

115. Saleh FL, Taylor HS. Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone analogues: a broad impact on reproductive medicine. *F S Rep*. 2023;4(2 Suppl):83. doi:10.1016/J.XFRE.2023.01.008
116. Patel S, Saxena B, Mehta P, Niazi SK. GnRH Peptide Antagonist: Comparative Analysis of Chemistry and Formulation with Implications for Clinical Safety and Efficacy. *Pharmaceuticals*. 2024;18(1):36. doi:10.3390/PH18010036
117. George K, Kamath MS, Nair R, Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD006900. doi:10.1002/14651858.CD006900.PUB3
118. Ngwenya O, Lensen SF, Vail A, Mol BWJ, Broekmans FJ, Wilkinson J. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1). doi:10.1002/14651858.CD012693.PUB3
119. Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. doi:10.1093/HROPEN/HOAA009
120. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria-the why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(AUG):390745. doi:10.3389/FENDO.2018.00461/BIBTEX
121. Drakopoulos P, Khalaf Y, Esteves SC, et al. Treatment algorithms for high responders: What we can learn from randomized controlled trials, real-world data and models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;86:102301. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2022.102301
122. Oudshoorn SC, Van Tilborg TC, Eijkemans MJC, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Human Reproduction*. 2017;32(12):2506-2514. doi:10.1093/HUMREP/DEX319
123. Saleh SE, Ismail MT, Elshmaa NS. The efficacy of converting high response – Ovulation induction cycles to in vitro fertilization in patients with PCOS. *Middle East Fertil Soc J*. 2014;19(1):51-56. doi:10.1016/J.MEFS.2013.01.009

124. Chen Y, Yang T, Hao C, Zhao J. A Retrospective Study of Letrozole Treatment Prior to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization at Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Med Sci Monit*. 2018;24:4248. doi:10.12659/MSM.910743
125. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):560-579. doi:10.1093/HUMUPD/DMX017
126. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJC, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):184-196. doi:10.1093/HUMUPD/DMQ041
127. Blockeel C, Sterrenburg MD, Broekmans FJ, et al. Follicular Phase Endocrine Characteristics during Ovarian Stimulation and GnRH Antagonist Cotreatment for IVF: RCT Comparing recFSH Initiated on Cycle Day 2 or 5. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1122-1128. doi:10.1210/JC.2010-2239
128. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BCJM. A Randomized Comparison of Two Ovarian Stimulation Protocols with Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist Cotreatment for in Vitro Fertilization Commencing Recombinant Follicle-Stimulating Hormone on Cycle Day 2 or 5 with the Standard Long GnRH …. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):166-173. doi:10.1210/JC.2002-020788
129. Chakravarty BN, Mukherjee S, Sharma S. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection cycles for male factor infertility: A randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(2):170-174. doi:10.4103/0974-1208.101014
130. Verpoest WMJA, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(2):166-172. doi:10.1016/S1472-6483(10)60611-6
131. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1594-1601.e9. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.08.024

132. Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(3):315-323. doi:10.1002/UOG.17442;ISSUE:ISSUE:DOI
133. 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. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/HUMREP/DER092
134. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification - moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282. doi:10.5935/1518-0557.20200100
135. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. 2015;3(10):137. doi:10.3978/J.ISSN.2305-5839.2015.04.09
136. Ghosh Dastidar S, Ghosh Dastidar B, Chattopadhyay R, Chakraborty C. Optimizing Ovarian Stimulation for IVF in PCOS Patients: A Novel Day 1 GnRH Antagonist Protocol. *Journal of Clinical Medicine 2025, Vol 14, Page 5901*. 2025;14(16):5901. doi:10.3390/JCM14165901
137. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(5):901-907. doi:10.1016/S0015-0282(00)00492-1
138. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1β, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril*. 1999;71(3):482-489. doi:10.1016/S0015-0282(98)00484-1
139. Naredi N, Talwar P, Sandeep K. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: Current status. *Med J Armed Forces India*. 2014;70(1):58-63. doi:10.1016/J.MJAFI.2012.03.005
140. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(5):883-896. doi:10.1016/S0015-0282(00)00491-X
141. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(5 SUPPL.). doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.034

142. Lee TH, Liu CH, Huang CC, et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human Reproduction*. 2008;23(1):160-167. doi:10.1093/HUMREP/DEM254
143. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012;98(3):657-663. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2012.05.042
144. Mathur RS, Tan BK. British fertility society policy and practice committee: Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil*. 2014;17(4):257-268. doi:10.3109/14647273.2014.961745;SUBPAGE:STRING:FULL
145. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified `coasting' strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Human Reproduction*. 2001;16(1):24-30. doi:10.1093/HUMREP/16.1.24
146. Grochowski D, Wolczyński S, Kuczyński W, Domitrz J, Szamatowicz J, Szamatowicz M. Correctly timed coasting reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome and gives good cycle outcome in an in vitro fertilization program. *Gynecological Endocrinology*. 2001;15(3):234-238. doi:10.1080/GYE.15.3.234.238;JOURNAL:JOURNAL:IGYE20;WGROUP:STRING:PUBLICATION
147. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248. Accessed December 5, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5993897/
148. Testart J, Frydman R. Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. *Fertil Steril*. 1982;37(1):50-53. doi:10.1016/s0015-0282(16)45976-5
149. Edwards RG, Steptoe PC. Induction of follicular growth, ovulation and luteinization in the human ovary. *J Reprod Fertil Suppl*. 1975;(22):121-163. Accessed December 4, 2025. https://europepmc.org/article/med/1058970

150. Calhaz–Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017;32(10):1957-1973. doi:10.1093/HUMREP/DEX264
151. Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, et al. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1038-1043.e1. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.02.002
152. D'Angelo A, Panayotidis C, Amso N, et al. Recommendations for good practice in ultrasound: oocyte pick up†. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4). doi:10.1093/HROPEN/HOZ025
153. Weiss A, Neril R, Geslevich J, et al. Lag time from ovulation trigger to oocyte aspiration and oocyte maturity in assisted reproductive technology cycles: a retrospective study. *Fertil Steril*. 2014;102(2):419-423. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.04.041
154. Mehlmann LM. Stops and starts in mammalian oocytes: recent advances in understanding the regulation of meiotic arrest and oocyte maturation. *Reproduction*. 2005;130(6):791-799. doi:10.1530/REP.1.00793
155. Strassburger D, Friedler S, Raziel A, Kasterstein E, Schachter M, Ron-El R. The outcome of ICSI of immature MI oocytes and rescued in vitro matured MII oocytes. *Human Reproduction*. 2004;19(7):1587-1590. doi:10.1093/HUMREP/DEH236
156. De Vos A, Van De Velde H, Joris H, Van Steirteghem A. In-vitro matured metaphase-I oocytes have a lower fertilization rate but similar embryo quality as mature metaphase-II oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*. 1999;14(7):1859-1863. doi:10.1093/HUMREP/14.7.1859
157. Shu Y, Gebhardt J, Watt J, Lyon J, Dasig D, Behr B. Fertilization, embryo development, and clinical outcome of immature oocytes from stimulated intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2007;87(5):1022-1027. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2006.08.110
158. Levron J, Shulman A, Bider D, Seidman D, Levin T, Dor J. A prospective randomized study comparing day 3 with blastocyst-stage embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1300-1301. doi:10.1016/S0015-0282(02)03090-X
159. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro

fertilization. *Human Reproduction*. 1998;13(12):3434-3440. doi:10.1093/HUMREP/13.12.3434

160. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2000;73(6):1155-1158. doi:10.1016/S0015-0282(00)00518-5
161. Hatırnaz Ş, Pektaş MK. Day 3 embryo transfer versus day 5 blastocyst transfers: A prospective randomized controlled trial. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017;14(2):82. doi:10.4274/TJOD.99076
162. Bungum M, Bungum L, Humaidan P, Andersen CY. Day 3 versus day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2003;7(1):98-104. doi:10.1016/S1472-6483(10)61736-1
163. Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at −196 °C by vitrification. *Nature 1985 313:6003*. 1985;313(6003):573-575. doi:10.1038/313573a0
164. de Macedo LCGM, Neto MC, Dzik A, do Rosário Rocha A, Lima SMRR. Cryopreservation as a strategy for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in a public assisted reproduction service in São Paulo – Brazil. *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69(1):164. doi:10.1590/1806-9282.20221198
165. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoski B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *Biomed Res Int*. 2014;2014:307268. doi:10.1155/2014/307268
166. Wei D, Sun Y, Zhao H, et al. Frozen versus fresh embryo transfer in women with low prognosis for in vitro fertilisation treatment: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2025;388. doi:10.1136/BMJ-2024-081474
167. Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction*. 2023;38(12):2321-2338. doi:10.1093/HUMREP/DEAD197
168. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction - Zaat, T - 2021 | Cochrane Library. Accessed December 6, 2025. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011184.pub3/abstract

169. Roelens C, Blockeel C. Cycle management in frozen embryo transfer: the best of all worlds? *Reprod Biomed Online*. 2025;50(4):104789. doi:10.1016/J.RBMO.2024.104789

170. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril*. 2022;117(4):792-800. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2021.12.025

171. Rodríguez-Varela C, Salvaleda-Mateu M, Labarta E. Duration of oestrogen exposure does not affect reproductive outcome in artificial cycles: a retrospective analysis of more than 7000 hormonal replacement therapy cycles for an embryo transfer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1233685. doi:10.3389/FENDO.2023.1233685/BIBTEX

172. Racca A, Santos-Ribeiro S, Drakopoulos P, et al. Clinical pregnancy rate for frozen embryo transfer with HRT: a randomized controlled pilot study comparing 1 week versus 2 weeks of oestradiol priming. *Reproductive Biology and Endocrinology 2023 21:1*. 2023;21(1):62-. doi:10.1186/S12958-023-01111-8

173. Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril*. 1991;55(1):114-118. doi:10.1016/S0015-0282(16)54069-2

174. van de Vijver A, Drakopoulos P, Polyzos NP, et al. Vitrified-warmed blastocyst transfer on the 5th or 7th day of progesterone supplementation in an artificial cycle: a randomised controlled trial. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(10):783-786. doi:10.1080/09513590.2017.1318376;WGROUP:STRING:PUBLICATION

175. Roelens C, Santos-Ribeiro S, Becu L, et al. Frozen-warmed blastocyst transfer after 6 or 7 days of progesterone administration: impact on live birth rate in hormone replacement therapy cycles. *Fertil Steril*. 2020;114(1):125-132. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2020.03.017

176. Melo P, Chung Y, Pickering O, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1534-1556. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.002

177. Van Der Ven H, Diedrich K, Al-Hasani S, Krebs D, Pless V. The effect of general anaesthesia on the success of embryo transfer following human in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1988;3 Suppl 2:81-83. doi:10.1093/HUMREP/3.SUPPL_2.81
178. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(4):882-896. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.025
179. Ayla Ş, Tunalı G, Körkoca N, et al. Tek ve Şartlı İki Embriyo Transfer (Yönetmeliği) Sonrası Gebelik Oranları.
180. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2234-2242. doi:10.1093/HUMREP/DEX285
181. Trautner PS, Oppelt P, Resch S, Enzelsberger SH, Ebner T, Shebl OJ. Single day 14 serum hCG values allow prediction of viable pregnancy and are significantly higher in frozen as compared to fresh single blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2024;41(8):2193. doi:10.1007/S10815-024-03164-Z
182. Homan G, Brown S, Moran J, Homan S, Kerin J. Human chorionic gonadotropin as a predictor of outcome in assisted reproductive technology pregnancies. *Fertil Steril*. 2000;73(2):270-274. doi:10.1016/S0015-0282(99)00512-9
183. Wang Z, Gao Y, Zhang D, Li Y, Luo L, Xu Y. Predictive value of serum β-human chorionic gonadotropin for early pregnancy outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics 2019 301:1*. 2019;301(1):295-302. doi:10.1007/S00404-019-05388-2
184. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(1):50-55. doi:10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12
185. Zhao W e., Li Y jie, Ou J ping, Sun P, Chen W qiu, Liang X yan. Predictive value of initial serum human chorionic gonadotropin levels for pregnancies after single fresh and frozen blastocyst transfer. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences] 2017 37:3*. 2017;37(3):395-400. doi:10.1007/S11596-017-1746-4
186. Park KE, Latack KR, Vestal NL, Ingles SA, Paulson RJ, Awadalla MS. Association of HCG Level with Ultrasound Visualization of the Gestational Sac in Early Viable

Pregnancies. *Reproductive Sciences*. 2023;30(12):3623. doi:10.1007/S43032-023-01308-7

187. Valenti O, Prima FAF Di, Renda E, et al. Fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. *J Prenat Med*. 2011;5(3):59. Accessed December 6, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3279166/
188. Scibetta EW, Han CS. Ultrasound in Early Pregnancy: Viability, Unknown Locations, and Ectopic Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):783-795. doi:10.1016/J.OGC.2019.07.013
189. Annan JJK, Gudi A, Bhide P, Shah A, Homburg R. Biochemical Pregnancy During Assisted Conception: A Little Bit Pregnant. *J Clin Med Res*. 2013;5(4):269. doi:10.4021/JOCMR1008W
190. Vadakekut ES, Gnugnoli DM. Ectopic Pregnancy. *Ncbi*. Published online March 27, 2025. Accessed December 6, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539860/
191. Muller V, Makhmadalieva M, Kogan I, et al. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization: meta-analysis and single-center experience during 6 years. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32:69-74. doi:10.1080/09513590.2016.1232550;CSUBTYPE:STRING:SPECIAL;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER
192. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1):30. doi:10.1186/S12958-015-0025-0
193. Salame AA, Zhaffal MJ, Peramo B. Early pregnancy loss in IVF: a literature review. *Middle East Fertility Society Journal 2024 29:1*. 2024;29(1):30-. doi:10.1186/S43043-024-00191-9
194. Zhou B, Anglin HP, Quaas AM. Molar pregnancy after in vitro fertilization with euploid single embryo transfer. *F S Rep*. 2021;2(2):146. doi:10.1016/J.XFRE.2021.01.003
195. Etrusco A, Ata B, Agrifoglio V, et al. Reproductive outcome after frozen embryo transfer with hormone replacement therapy according to luteal-phase support protocol: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled

trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2025;66(4):422. doi:10.1002/UOG.29302

196. Yang DZ, Griesinger G, Wang W, et al. A Phase III randomized controlled trial of oral dydrogesterone versus intravaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization (Lotus II): results from the Chinese mainland subpopulation. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(2):175-183. doi:10.1080/09513590.2019.1645110
197. Conforti A, Carbone L, Iorio GG, et al. Luteal Phase Support Using Subcutaneous Progesterone: A Systematic Review. *Frontiers in Reproductive Health*. 2021;3:634813. doi:10.3389/FRPH.2021.634813/BIBTEX
198. Li T, Yuan Y, Liu H, Lu Q, Mu R. Glucocorticoids Improve the Pregnancy Rate and Outcome in Women With Unexplained Positive Autoantibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:819406. doi:10.3389/FMED.2022.819406/FULL
199. Chen J, Bie J, Jiang F, et al. Low-molecular-weight heparin in thrombophilic women receiving in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(11):1431-1439. doi:10.1111/AOGS.14634
200. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MA. Male Infertility. *StatPearls*. Published online February 25, 2024. Accessed December 19, 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/
201. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2032-2044. doi:10.1093/HUMREP/DET098
202. Zademodares S, Abbaspour M, Anbarluei M, Rahmati N, Fathi M, Naeiji Z. In vitro Fertilization outcome in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Role of Age and Maternal Body Weight. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research*. 2021;6(4):161-166. doi:10.30699/JOGCR.6.4.161
203. Zeng MF, Zhou X, Duan JL. Stimulated cycle versus artificial cycle for frozen embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome: a Meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(4):294-299. doi:10.1080/09513590.2020.1867976;CTYPE:STRING:JOURNAL

204. Jovanovic VP, Kort DH, Guarnaccia MM, Sauer M V., Lobo RA. Does the addition of clomiphene citrate or letrazole to gonadotropin treatment enhance the oocyte yield in poor responders undergoing IVF? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2011 28:11*. 2011;28(11):1067-1072. doi:10.1007/S10815-011-9643-4
205. Çelik Ö, Köse MF. An overview of polycystic ovary syndrome in aging women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021;22(4):326. doi:10.4274/JTGGA.GALENOS.2021.2021.0077
206. Khamaiseh K, Bdeir R, Abukbeer MM, et al. Impact of Polycystic Ovary Syndrome Hyperandrogenic Phenotypes A and Non-Hyperandrogenic D on Pregnancy Outcomes After in vitro Fertilization (IVF)/Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). *Int J Womens Health*. 2025;17:561. doi:10.2147/IJWH.S500692
207. Ondrak KS, McMurray RG, Battaglini CL, Evenson KR, Harrell JS. The Relationship between Changes in Weight Status and Insulin Resistance in Youth. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009;2009:862061. doi:10.1155/2009/862061
208. Ledger WL, Fauser BCJM, Devroey P, Zandvliet AS, Mannaerts BMJL. Corifollitropin alfa doses based on body weight: Clinical overview of drug exposure and ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(2):150-159. doi:10.1016/j.rbmo.2011.04.002
209. Martini AE, Beall S, Ball GD, et al. Fine-tuning the dose of recombinant human follicle-stimulating hormone alfa to individualize treatment in ovulation induction and ovarian stimulation cycles: a real-world database analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195632. doi:10.3389/FENDO.2023.1195632
210. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. *Fertil Steril*. 2018;109(6):993-999. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.03.019
211. Hatirnaz S, Basbug A, Akarsu S, Hatirnaz E, Demirci H, Dahan MH. Gynecological Endocrinology Outcomes of random start versus clomiphene citrate and gonadotropin cycles in occult premature ovarian insufficiency patients, refusing oocyte donation: a retrospective cohort study Outcomes of random start versus clomiphene c…. Published online 2018. doi:10.1080/09513590.2018.1473361
212. Parsanezhad ME, Jahromi BN, Rezaee S, Kooshesh L, Alaee S. The Effect of Four Different Gonadotropin Protocols on Oocyte and Embryo Quality and Pregnancy

Outcomes in IVF/ICSI Cycles; A Randomized Controlled Trial. *Iran J Med Sci*. 2017;42(1):57. Accessed December 8, 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5337766/

213. Kovacs P, Nagy DU, Boga P, Zadori J, Sandfeld E, Lindheim SR. Increased gonadotropin dosing (375 vs 225 IU/day) does not improve clinical outcomes in poor-prognosis patients undergoing IVF: results of a multi-center randomized controlled trial. *Journal of IVF-Worldwide*. 2025;3(4):1-13. doi:10.46989/001C.143551
214. Patel NH, Patel NH, Patel MN, Bhadarka HK, Vyas KS. Clinical Outcomes in Patients Receiving Originator Follitropin Alfa and Follitropin Alfa Biosimilars in Real-world Clinical Practice: A Retrospective Study. *J Hum Reprod Sci*. 2023;16(2):148. doi:10.4103/JHRS.JHRS_37_23
215. Detti L, Yelian FD, Kruger ML, et al. Endometrial thickness is related to miscarriage rate, but not to the estradiol concentration, in cycles down-regulated with gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril*. 2008;89(4):998-1001. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.04.027
216. Vinsonneau L, Labrosse J, Porcu-Buisson G, et al. Impact of endometrial preparation on early pregnancy loss and live birth rate after frozen embryo transfer: a large multicenter cohort study (14 421 frozen cycles). *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac007. doi:10.1093/HROPEN/HOAC007
217. Moore V, Rumbold A, Fernandez R, et al. Clomiphene Citrate Medication for Infertility and Risk of Stillbirth or Neonatal Death: A Population-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110(7):1818. doi:10.1210/CLINEM/DGAE741
218. Fatemi HM, Kalafat E, Melado L, et al. P-649 Personalizing IVF Stimulation: The Effect of BMI on Serum FSH Levels and Gonadotropin Requirements. *Human Reproduction*. 2025;40(Supplement_1). doi:10.1093/HUMREP/DEAF097.955
219. Hochberg A, Esteves SC, Yarali H, Vuong LN, Dahan MH. Antimüllerian hormone and antral follicle count thresholds for hyperresponse risk assessment in in vitro fertilization: a Hyperresponse Risk Assessment consensus study. *Fertil Steril*. 2025;123(5):827-837. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2024.11.021

220. Li Y, Jiang Y, Zhang S, Liu H, Zhang C. Association of HOMA-IR with Ovarian Sensitivity Index in Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023;16:309. doi:10.2147/DMSO.S399105
221. Zieliński K, Kloska A, Wygocki P, Zieleń M, Kunicki M. Exploring gonadotropin dosing effects on MII oocyte retrieval in ovarian stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2024;41(6):1557. doi:10.1007/S10815-024-03102-Z
222. Shen X, Guo Y, Liu Y, Song W, Li G, Jin H. Effects of total gonadotropin dose on embryo quality and clinical outcomes with AMH stratification in IVF cycles: a retrospective analysis of 12,588 patients. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):167. doi:10.1186/S40001-024-01768-W
223. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Research Notes 2018 11:1*. 2018;11(1):114-. doi:10.1186/S13104-018-3207-Y
224. Vagios S, Hammer KC, Sacha C, Dimitriadis I, Bormann CL, Souter I. THE ASSOCIATION OF AMH WITH ENDOMETRIAL THICKNESS IN GONADOTROPIN STIMULATION/INTRAUTERINE INSEMINATION CYCLES. *Fertil Steril*. 2020;114(3):e456-e457. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.08.1319
225. Kollmann Z, Bersinger NA, McKinnon BD, Schneider S, Mueller MD, von Wolff M. Anti-Müllerian hormone and progesterone levels produced by granulosa cells are higher when derived from natural cycle IVF than from conventional gonadotropin-stimulated IVF. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1):21. doi:10.1186/S12958-015-0017-0
226. Pouget O, Zemmache Z, Kabani S, et al. Comparison of serum progesterone levels on the day of frozen embryo transfers according to type of endometrial preparation: a single centre, retrospective study. *Zygote*. 2023;31(4):373-379. doi:10.1017/S0967199423000163
227. Bai X, Chang RQ, Qing M, Jiang B, Zhang C. Impact of insulin resistance on in vitro fertilization outcomes in overweight and obese women: a retrospective cohort study. *Hum Fertil*. 2025;28(1).

doi:10.1080/14647273.2025.2526768;JOURNAL:JOURNAL:IHUF20;WGROUP:STRING:PUBLICATION

228. Wang X, Tian PZ, Zhao YJ, Lu J, Dong CY, Zhang CL. The association between female age and pregnancy outcomes in patients receiving first elective single embryo transfer cycle: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2024;14(1). doi:10.1038/S41598-024-70249-1