T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

# BOLOGNA KRİTERLERİNE GÖRE ZAYIF OVARYEN YANITLI HASTALARDA REKOMBİNANT GONADOTROPİN VE YÜKSEK PÜRİFİYE İNSAN MENOPOZAL GONADOTROPİN KULLANIMININ SİKLUS SONUÇLARINA ETKİSİ

**Dr. Zeynep Sena Erakkaya**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2025**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

# BOLOGNA KRİTERLERİNE GÖRE ZAYIF OVARYEN YANITLI HASTALARDA REKOMBİNANT GONADOTROPİN VE YÜKSEK PÜRİFİYE İNSAN MENOPOZAL GONADOTROPİN KULLANIMININ SİKLUS SONUÇLARINA ETKİSİ

**Dr. Zeynep Sena Erakkaya**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Belgin Devranoğlu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2025**

# TEŞEKKÜR

Öncelikle, hastane başhekimimiz; aynı zamanda uzmanlık eğitimimiz boyunca mesleğine olan tutkusuyla bizleri eğiten ve her daim örnek olan çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Resul KARAKUŞ'a,

Tez sürecim boyunca yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Belgin DEVRANOĞLU'na,

Mesleki birikimi ve bilgisiyle bizlere örnek olan, tezime verdiği emek ve yardımlarından dolayı çok değerli hocam Op. Dr. Müşerref Banu YILMAZ'a,

Tüm uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca desteğini ve rehberliğini her zaman hissettiğim; bilgi ve tecrübeleriyle bizlere her zaman yol gösteren ve bizlere örnek olan çok kıymetli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar KUMRU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bizlere yol gösteren, mesleki anlamda yetişmemizi sağlayan bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum değerli klinik şeflerim Prof. Dr. Sadık ŞAHİN, Prof. Dr. Turhan ARAN, Prof. Dr. Mustafa EROĞLU ve Prof. Dr. Çetin KILIÇÇI'ya,

Perinatoloji ve obstetri alanında bizleri yetiştiren, bilgilerini büyük bir özveriyle aktaran ve asistanları olmaktan onur duyduğum hocalarım, Doç. Dr. Mucize Eriç ÖZDEMİR, Doç. Dr. Habibe Ayvacı TAŞAN ve Op. Dr. Nazan TARHAN' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve tecrübelerini cömertçe paylaşan ve asistanları ile meslektaşları olmaktan gurur duyduğum çok değerli Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren birlikte çalıştığım; desteklerini her zaman hissettiğim; en güzel anılarımda ve en kötü günlerimde yanımda olan çekirdek ailem eşkıdemlerime; tüm asistan arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sonsuz sevgi ve desteklerini her daim hissettiren; uzun süren eğitim hayatımda sabır ve fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren ve başarılarımın asıl mimarları olan canım anneme, babama ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Zeynep Sena Erakkaya

İstanbul – 2025

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
KISALTMALAR ..... iv
TABLOLAR ..... vii
ÖZET ..... viii
ABSTRACT ..... x
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. ÜREME FİZYOLOJİSİ VE OVARİYAN EMBRİYOLOJİ ..... 3
2.1.1. Gametogenezis ..... 3
2.1.1.1. Gametogenezisin tanımı ve önemi ..... 3
2.1.1.2. Primordial germ hücrelerinin oluşumu ve göçü ..... 3
2.1.1.3. Oogoniaların oluşumu ..... 4
2.1.1.4. Oosit oluşumu ..... 4
2.1.2. Folikulogenezis ..... 4
2.1.2.1. Primordial folikül formasyonu ..... 5
2.1.2.2. Primer folikül oluşumu ..... 5
2.1.2.3. Preantral /Antral folikül oluşumu ..... 6
2.1.2.4. Graaf folikülü ve Dominant folikül seçimi ..... 7
2.1.2.5. Mayotik arrest ..... 8
2.1.2.6. Ovulasyon ve Nükleer olgunlaşma ..... 8
2.1.2.7. Luteal Faz ve Luteoliz Süreçleri ..... 9
2.1.3. Fertilizasyon Ve İmplantasyon ..... 10
2.1.3.1. Fertilizasyon ..... 10
2.1.3.2. Fertilizasyon Süreci: Kapasitasyon, Füzyon ve Zigot Aktivasyonu ..... 10
2.1.3.3. Zigotun Yeniden Organizasyonu ve Bölünmesi ..... 11
2.1.3.4. İmplantasyon ve endometrial reseptivite ..... 11
2.2. İNFERTİLİTE ..... 12
2.2.1 İnfertilite: Tanımı ve Etiyolojisi ..... 12
2.2.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon ve Anovulasyon ..... 13

2.2.1.2. Tubal İnfertilite ..... 13
2.2.1.3. Endometriozis ..... 14
2.2.1.4. Azalmış Yumurtalık Rezervi ..... 15
2.2.1.5. Uterin ve Servikal Faktörler ..... 16
2.2.1.6. Erkek Faktör ..... 16
2.2.1.7. Açıklanamayan İnfertilite ..... 17
2.2.2. İnfertilite Tedavisi ..... 17
2.2.2.1. Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Protokolleri ..... 18
2.2.2.2. Gonadotropinler ..... 20
2.2.2.3. Gonadotropin Preparatlarının Geliştirilmesi ..... 21
2.2.2.4. Klinikte Kullanılan Gonadotropinler ..... 21
2.2.2.4.1. İnsan Menopozal Gonadotropin (hMG) ..... 21
2.2.2.4.2. İdrar Kaynaklı FSH Preparatları ..... 22
2.2.2.4.3. Rekombinant FSH ..... 22
2.2.2.4.4. Uzun Etkili Rekombinant FSH (Korifollitropin Alfa) 23
2.2.2.4.5. LH Aktivitesine Sahip Gonadotropin Preparatları ..... 23
2.2.2.4.7. İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG) ..... 24
2.3. ZAYIF OVARYEN YANIT: BOLOGNA KRİTERLERİ VE ÖNEMİ ..... 24
2.3.1. Zayıf Ovaryen Yanıt (POR) Tanımı ..... 24
2.3.2. POR Hastalarında Ovaryen Stimülasyon ..... 25
2.3.3 POR Hastalarında Heterojenite ..... 26
2.3.4. POR Hastalarında Adjuvan Tedavi Yaklaşımları ..... 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 29
4. BULGULAR ..... 32
5. TARTIŞMA ..... 43
6. SONUÇLAR ..... 50
7. KAYNAKÇA ..... 51

# KISALTMALAR

**AFC** : Antral Follicle Count (Antral folikül sayısı)

**AMH** : Anti-Müllerian Hormon (Anti-Müllerian hormon)

**APC/C** : Anaphase-Promoting Complex / Cyclosome (Anafazı başlatan kompleks / Siklosom)

**ART** : Assisted Reproductive Technology (Yardımcı üreme teknikleri)

**BMP4** : Bone Morphogenetic Protein 4 (Kemik morfogenetik protein 4)

**BMP15** : Bone Morphogenetic Protein 15 (Kemik morfogenetik protein 15)

**CDK1** : Cyclin-Dependent Kinase 1 (Siklin bağımlı kinaz 1)

**CHO** : Chinese Hamster Ovary Cells (Çin hamsteri overi hücreleri)

**cAMP** : Cyclic Adenosine Monophosphate (Siklik adenozin monofosfat)

**cGMP** : Cyclic Guanosine Monophosphate (Siklik guanozin monofosfat)

**COC** : Cumulus–Oocyte Complex (Kumulus–oosit kompleksi)

**COS** : Controlled Ovarian Stimulation (Kontrollü overyan stimülasyon)

**COX-2** : Cyclooxygenase-2 (Siklooksijenaz-2 enzimi)

**DAG** : Diacylglycerol (Diasilgliserol)

**DHEA** : Dehydroepiandrosterone (Dehidroepiandrosteron)

**DOR** : Diminished Ovarian Reserve (Azalmış over rezervi)

**E2** : Estradiol (Östradiol)

**EGF** : Epidermal Growth Factor (Epidermal büyüme faktörü)

**ESHRE** : European Society of Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)

**FGF** : Fibroblast Growth Factor (Fibroblast büyüme faktörü)

**FIGLA** : Factor in the Germline Alpha (Germ hattı gelişiminde rol alan alfa faktörü)

**FMR1** : Fragile X Mental Retardation 1 Gene (Fraje X zihinsel gerilik 1 geni)

**FOXL2** : Forkhead Box L2 (Forkhead kutusu transkripsiyon faktörü L2)

**FSH** : Folikül Stimülan Hormon

**GDF9** : Growth Differentiation Factor 9 (Büyüme ve farklılaşma faktörü 9)

**GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone (Gonadotropin salgılatıcı hormon)

**GV** : Germinal Vesicle (Germinal vezikül)

**hCG** : Human Chorionic Gonadotropin (İnsan koryonik gonadotropin)

**hMG** : Human Menopausal Gonadotropin (İnsan menopozal gonadotropin)

**HP-hMG** : Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin (Yüksek pürifiye insan menopozal gonadotropin)

**HOXA10** : Homeobox A10 Gene (Homeobox A10 geni)

**HSG** : Histerosalpingografi

**ICSI** : Intracytoplasmic Sperm Injection (İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu)

**IGF-1** : Insulin-like Growth Factor 1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)

**$IP_3$** : Inositol 1,4,5-Trisphosphate (İnositol 1,4,5-trifosfat)

**IUI** : İntrauterin inseminasyon

**IU GS** : Intrauterin Gestational Sac ( İntrauterin gebelik kesesi)

**IVF** : İn vitro fertilizasyon

**LBR** : Live Birth Rate (Canlı doğum oranı)

**LIF** : Leukemia Inhibitory Factor (Lösemi inhibe edici faktör)

**LH** : Lüteinizan Hormon

**MMP** : Matriks Metalloproteinaz

**MPF** : Maturation-Promoting Factor (Olgunlaşmayı uyarıcı faktör)

**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NK hücreleri** : Natural Killer Cells (Doğal öldürücü hücreler)

**NPR2** : Natriüretik Peptit Reseptörü 2

**OHSS** : Overyan Hiperstimülasyon Sendromu

**OMI** : Oosit Maturasyon İnhibitörü

**OPU** : Oocyte Pick-Up (Oosit toplama işlemi)

**ORT** : Ovaryen Rezerv Testi

**PCOS** : Polikistik Over Sendromu

**PDE** : Phosphodiesterase (Fosfodiesteraz)

**PGC** : Primordial Germ Cells (Primordial germ hücreleri)

**PGE2** **:** Prostaglandin E2

**PKA** **:** Protein Kinaz A

**POI** **:** Primary Ovarian Insufficiency (Primer ovaryen yetmezlik)

**POR** **:** Poor Ovarian Response (Zayıf ovaryen yanıt)

**PUMA** **:** p53 Upregulated Modulator of Apoptosis (p53 ile indüklenen apoptoz düzenleyici protein)

**RIF** **:** Recurrent Implantation Failure (Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı)

**rFSH** **:** Rekombinant Folikül Stimülan Hormon

**SOX17** **:** SRY-Box Transcription Factor 17 (SRY-kutu transkripsiyon faktörü 17)

**SRY** **:** Sex Determining Region Y Gene (Cinsiyet belirleyici Y bölgesi geni)

**TGF-β** **:** Transforming Growth Factor Beta (Dönüştürücü büyüme faktörü beta)

**TNF-α** **:** Tümör Nekroz Faktörü Alfa

**VEGF-A** **:** Vascular Endothelial Growth Factor A (Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A)

**VKİ** **:** Vücut Kitle İndeksi

**WHO** **:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

**WOI** **:** Window of Implantation (İmplantasyon penceresi)

**WNT4** **:** Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 4

# TABLOLAR

**Tablo 1:** Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin sıklık ve yüzde değerleri .....33

**Tablo 2:** Hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerleri .....35

**Tablo 3:** Gruplara göre hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerlerinin karşılaştırılması .....36

**Tablo 4:** Gruplara göre hastaların medikal ve sosyodemografik özellikleri ile gebelik sonuçlarının sıklık ve yüzde değerlerinin karşılaştırılması.....38

**Tablo 5:** Bologna paterni kombinasyonlarına göre hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerlerinin karşılaştırılması.....40

**Tablo 6:** Bologna paterni kombinasyonlarına göre BHCG, IU GS, canlı doğum ve abortus oranlarının sıklık ve yüzde değerlerinin karşılaştırılması .....42

# ÖZET

## BOLOGNA KRİTERLERİNE GÖRE ZAYIF OVARYEN YANITLI HASTALARDA REKOMBİNANT GONADOTROPİN VE YÜKSEK PÜRİFİYE İNSAN MENOPOZAL GONADOTROPİN KULLANIMININ SİKLUS SONUÇLARINA ETKİSİ

**Amaç:** Bu araştırmanın amacı, Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıt gösteren kadınlarda, antagonist protokol altında uygulanan kontrollü ovaryen stimulasyon sürecinde rekombinant FSH (rFSH) ve yüksek pürifiye insan menopozal gonadotropin (HP-hMG) kullanımının in vitro fertilizasyon (IVF) siklus sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Zayıf yanıtlı olgularda farklı gonadotropin preparatlarının klinik sonuçlara etkisini ortaya koyarak, bu hasta grubunda tedavi stratejilerinin belirlenmesine ve daha etkili bir hasta yönetimi sağlanmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmış olup, 2020–2024 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği'ne başvuran, Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıt gösteren toplam 215 kadını kapsamaktadır. Bir hastayı zayıf ovaryen yanıt veren olarak sınıflandırmak için aşağıdaki kriterlerden üçünden ikisinin bulunması gerekmektedir: (i) ileri anne yaşı (≥40 yıl) veya zayıf over yanıtı için herhangi bir başka risk faktörü; (ii) zayıf over yanıtı (≤3 oosit); veya (iii) anormal over rezerv testi (antral folikül sayısı (AFC) < 7 folikül veya anti-müllerian hormon (AMH) < 1,1 ng/ml). İleri kadın yaşı veya anormal over rezervi yokluğunda 2 kez maksimum stimülasyona rağmen zayıf over yanıtı alınan kadınlar da dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; OPU' da matür oosit elde edilemeyen hastalar, fertilizasyon başarısızlığı, kötü embriyo gelişimi nedeniyle transferi iptal olan hastalar, uterin anomaliler, tedavi edilememiş endokrin bozukluklar, erkek faktör olarak tanımlanmıştır. Olgular, kullanılan gonadotropin tipine göre yalnızca rekombinant folikül stimulan hormon (rFSH) (n=70), yalnızca yüksek pürifiye insan menopozal gonadotropin (HP-hMG) (n=53) ve rFSH + HP-hMG kombinasyonu (n=92) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Tüm hastalara antagonist protokol altında kontrollü ovaryen stimulasyon uygulanmıştır. Ovulasyon tetiklenmesi, rekombinant hCG ile yapılmış; oosit toplama

işlemi sonrasında tüm oositler ICSI yöntemi ile döllendirilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları, biyokimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktaları ise toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M1 oosit sayısı, GV oosit sayısı, M2 oosit oranı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı, elde edilen grade 1 embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo derecesi, dondurulan embriyo sayısı, klinik ve biyokimyasal abortusa sayıları olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya, Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıtlı toplam 215 hasta dahil edilmiş; olguların %32,6'sı rFSH, %24,7'si HP-hMG ve %42,8'i rFSH+HP-hMG protokolü ile tedavi edilmiştir. Hastaların %59,1'i 40 yaşın altında olup, primer infertilite oranı %73,5 olarak saptanmıştır. Kombine (rFSH+HP-hMG) protokol uygulanan grupta AMH ve AFC değerleri belirgin şekilde daha düşük, buna karşın toplam ve günlük gonadotropin dozları daha yüksek; elde edilen toplam oosit, MII oosit ve fertilize olan oosit sayıları ise rFSH grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen, β-hCG pozitifliği, intrauterin gebelik kesesi görünümü ve canlı doğum oranları açısından gonadotropin grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bologna paternlerine göre alt gruplar karşılaştırıldığında, üç kriteri karşılayan (yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt) hastaların belirgin şekilde daha düşük AMH, AFC, toplam oosit ve MII oosit sayılarına sahip olduğu ve canlı doğum oranının %5,6'ya kadar gerilediği görülmüştür. Genel olarak, ileri yaş ve birden fazla Bologna kriterine sahip olguların ovaryen yanıtlarının belirgin şekilde zayıf olduğu, buna karşın uygulanan gonadotropin protokollerine göre klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılaşmadığı izlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız, zayıf ovaryen yanıtlı hastalarda kullanılan farklı gonadotropin türlerinin embriyo transferi yapılan hastalarda gebelik ve canlı doğum oranları üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını göstermiştir. Zayıf yanıtlı hastalarda bireyselleştirilmiş tedavi, doğru risk değerlendirmesi ve gerçekçi prognostik danışmanlığın önceliklendirilmesi gerektiği ortaya konmuştur.

**Anahtar kelimeler:** İn vitro fertilizasyon, Bologna kriterleri, Zayıf ovaryen yanıt, follitropin alfa (rFSH), yüksek pürifiye insan menopozal gonadotropin (HP-hMG)

# ABSTRACT


## EFFECTS OF RECOMBINANT GONADOTROPIN AND HIGHLY PURIFIED HUMAN MENOPAUSAL GONADOTROPIN ON CYCLE OUTCOMES IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESPONSE ACCORDING TO THE BOLOGNA CRITERIA

**Purpose:** This study aimed to evaluate the effects of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) and highly purified human menopausal gonadotropin (HP-hMG) during controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol on in vitro fertilization (IVF) cycle outcomes in women with poor ovarian response (POR) defined by the Bologna criteria. An additional objective was to determine whether different gonadotropin preparations influence clinical outcomes in this difficult-to-treat population, thereby guiding therapeutic strategies and improving patient management.

**Materials and Methods:** This retrospective cohort study included 215 women who presented to the In Vitro Fertilization Clinic of Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital between 2020 and 2024 and met the Bologna criteria for POR. Diagnosis required at least two of the following: (i) advanced maternal age (≥40 years) or another POR risk factor; (ii) previous poor ovarian response (≤3 oocytes retrieved); or (iii) abnormal ovarian reserve tests (antral follicle count [AFC] <7 or anti-Müllerian hormone [AMH] <1.1 ng/mL). Women demonstrating POR in at least two prior maximal-stimulation cycles despite normal age and ovarian reserve were also included.

Exclusion criteria were failure to retrieve mature oocytes, fertilization failure, cycle cancellation due to poor embryo development, uterine anomalies, untreated endocrine disorders, and male factor infertility. Patients were categorized into three groups based on the gonadotropin used: rFSH (follitropin alfa) alone (n=70), HP-hMG (menotropin) alone (n=53), or a combination of rFSH+HP-hMG (n=92).

All patients underwent controlled ovarian stimulation with a GnRH antagonist protocol. Ovulation was triggered with recombinant hCG, and all retrieved oocytes underwent intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Primary endpoints were

biochemical pregnancy, clinical pregnancy, and live birth rates. Secondary endpoints included total oocyte yield; numbers of MII, MI, and germinal vesicle (GV) oocytes; MII rate; number of fertilized oocytes; fertilization rate; embryo numbers; number of Grade 1 embryos; number and grade of transferred embryos; number of frozen embryos; and rates of biochemical and clinical pregnancy loss.

**Findings:** A total of 215 patients with poor ovarian response according to Bologna criteria were included in the study; 32.6% of the cases were treated with rFSH, 24.7% with HP-hMG, and 42.8% with rFSH+HP-hMG protocol. Overall, 59.1% of the patients were under 40 years of age, and the primary infertility rate was found to be 73.5%. The combined gonadotropin group exhibited significantly lower AMH and AFC values and required higher total and daily gonadotropin doses. This group also had lower total oocyte yield, MII oocyte numbers, and fertilized oocyte counts compared with the rFSH group. However, no significant differences were observed among the three groups regarding β-hCG positivity, presence of an intrauterine gestational sac, or live birth rates.

Subgroup analyses based on Bologna patterns showed that patients fulfilling all three criteria (age ≥40 years + abnormal ovarian reserve + previous POR) had significantly lower AMH, lower AFC, and reduced total and MII oocyte counts, with a live birth rate of only 5.6%. Overall, advanced age and accumulation of Bologna criteria were strongly associated with poorer ovarian response. Nonetheless, clinical pregnancy and live birth rates did not differ significantly between the different gonadotropin protocols.

**Conclusion:** This study demonstrates that among women with poor ovarian response according to the Bologna criteria, the type of gonadotropin used—rFSH, HP-hMG, or their combination—does not significantly influence clinical pregnancy or live birth outcomes. Individualized treatment planning, accurate prognostic assessment, and realistic patient counseling remain essential in managing this challenging patient population.

**Keywords:** In vitro fertilization, Bologna criteria, poor ovarian response, recombinant FSH (rFSH), highly purified hMG (HP-hMG)

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, bireylerin yaşam kalitesini etkileyen ve toplumsal düzeyde önemli sağlık politikaları gerektiren bir üreme sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılında yayımladığı güncel rapora göre, dünya genelinde yaşam boyu infertilite prevalansı %17.5 olarak bildirilmiştir; bu oran, her altı kişiden birinin yaşamının bir döneminde infertilite ile karşılaştığını göstermektedir (1). Bu yüksek oran, infertilitenin yalnızca bireysel düzeyde değil, aynı zamanda sağlık sistemleri açısından da önemli bir yük oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), özellikle in vitro fertilizasyon (IVF), infertilite tedavisinde önemli bir rol oynar. Ancak IVF uygulamalarında karşılaşılan en önemli zorluklardan biri, kontrollü ovaryen stimülasyona zayıf yanıt veren hasta grubudur ve ovaryen stimulasyon geçiren kadınlarda %9 ila %24 arasında değişen bir insidansla ana terapötik zorluklardan biri olmaya devam etmektedir. Bu grupta IVF başarı oranları belirgin şekilde düşük olup bu durum tedavi maliyetlerinin de artmasına neden olur (2).

Zayıf ovaryen yanıt (poor ovarian response, POR) tanımı, 2011 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından oluşturulan Bologna kriterleri ile standardize edilmiştir. Bu kriterlere göre, ileri kadın yaşı (≥40), daha önceki sikluslarda düşük over yanıtı (≤3) ve anormal ovaryen rezerv testlerinden (ORT) (örneğin AMH <1.1 ng/mL veya AFC <5-7) en az ikisinin bulunması, ileri kadın yaşı veya anormal over rezervi yokluğunda 2 kez maksimum stimülasyona rağmen zayıf over yanıtı olması tanı koymak için yeterlidir (3). Ancak Bologna kriterlerine göre sınıflandırılan hasta grubu oldukça heterojendir; farklı yaş grupları, hormonal profiller ve geçmiş tedavi öyküleri tedaviye yanıt üzerinde belirleyici rol oynayabilir (4).

Gonadotropin seçimi, ovaryen stimülasyon başarısında belirleyici bir faktördür. Rekombinant FSH (rFSH) ve yüksek saflıkta insan menopozal gonadotropin (HP-hMG) en sık tercih edilen ajanlardır. rFSH sadece FSH aktivitesi içerirken, HP-hMG hem FSH hem de LH aktivitesine sahiptir. LH'nin folikül gelişimi, steroidogenez ve oosit kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (5). Bazı çalışmalar, HP-hMG içeren protokollerin daha yüksek embriyo kalitesi ve gebelik oranları ile ilişkili olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar ise rFSH ile HP-hMG arasında anlamlı

fark olmadığını savunmaktadır (6). Literatürdeki bu çelişkili bulgular, zayıf yanıtlı hastalarda gonadotropin seçiminin sonuçlara etkisini daha iyi anlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, kontrollü overyan stimülasyona zayıf yanıt veren kadınlarda antagonist protokol altında üç farklı gonadotropin türü karşılaştırılmıştır: Sadece rFSH içeren protokol, sadece HP-hMG içeren protokol, rFSH ve HP-hMG kombinasyon protokolü. Retrospektif olarak yürütülen bu araştırmada, tek bir merkezde tedavi gören toplam 215 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalar Bologna kriterlerine göre zayıf yanıtlı olarak sınıflandırılmıştır. Demografik özellikler, hormonal profiller (FSH, AMH), antral folikül sayısı, siklus parametreleri (stimülasyon süresi, gonadotropin dozu, tetikleme günü E2 düzeyi) ve siklus sonuçları (toplam oosit sayısı, MII oosit oranı, fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları) kaydedilmiştir. Çalışmanın primer amacı, embriyo transferi sonrası elde edilen biyokimyasal gebelik, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını karşılaştırmaktır. Sekonder sonlanım noktaları ise oosit ve embriyo verimliliğine ilişkin laboratuvar parametrelerini ve abortusa oranlarını içermektedir.

Bu çalışmanın temel amacı, zayıf ovaryen yanıt gösteren kadınlarda antagonist protokol altında uygulanan rekombinant FSH (rFSH), yüksek pürifiye HMG (HP-hMG) ve kombinasyon tedavilerinin IVF siklus sonuçları üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır. Elde edilecek veriler, gonadotropin seçiminin bu hasta grubundaki klinik ve laboratuvar sonuçlara olan etkisini daha net biçimde ortaya koyarak, tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine yönelik bilimsel bir temel oluşturmayı hedeflemektedir. Zayıf yanıtlı hastalarda kullanılan stimülasyon protokollerinin IVF başarısını ne ölçüde etkilediğini değerlendirmek, klinik karar süreçlerini optimize etmek açısından önemlidir. Bu doğrultuda elde edilecek bulgular, klinik uygulamalarda gonadotropin kullanımına ilişkin yaklaşımları şekillendirecek ve tedavi başarısını artırmaya yönelik bireyselleştirilmiş yönetim planlarının geliştirilmesine katkı sunacaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. ÜREME FİZYOLOJİSİ VE OVARİYAN EMBRİYOLOJİ

### 2.1.1. Gametogenezis

#### 2.1.1.1. Gametogenezisin tanımı ve önemi

Gametogenez, bireysel gelişim ve tür devamlılığı açısından temel bir biyolojik süreç olup, olgun gamet hücrelerinin oluşumunu ifade eder. Germ hücreleri, somatik hücrelerden farklı olarak, mitoz ve mayoz bölünmeleri kapsayan çok aşamalı bir farklılaşma sürecinden geçer. Bu süreç sonucunda oluşan fonksiyonel sperm ve oositler, fertilizasyon yoluyla birleşerek yalnızca tüm somatik hücrelerin değil, aynı zamanda gelecek neslin gametlerini oluşturma potansiyeline sahip totipotent bir zigotu meydana getirir. (7).

#### 2.1.1.2. Primordial germ hücrelerinin oluşumu ve göçü

Primordial germ hücreleri (PGC'ler), peri-implantasyon döneminde pluripotent epiblast hücrelerinden farklılaşarak ortaya çıkar ve fertilizasyondan sonraki 3. haftada, yolk kesesinin dorsal endoderminde, allantois yakınında ilk kez saptanabilir hâle gelir. Bu hücrelerin spesifikasyonu, ekstraembriyonik mezenşim kaynaklı bone morphogenetic protein 4 (BMP4) sinyalleriyle başlatılırken, SOX17 transkripsiyon faktörü germ hücre kimliğinin kazanılmasında temel rol oynar. PGC'ler, 3. ve 4. haftalarda arka bağırsak ve dorsal mezenter boyunca ilerleyerek, 5. ile 6. haftalar arasında gelişmekte olan gonadlara ulaşır. Bu yönelim sürecinde kemotaktik faktörler ve sitokinler göçü yönlendirici sinyaller sağlarken, hücre yüzeyindeki glikokaliks tabakasının ekstraselüler matriks bileşenleri (özellikle fibronektin) ile etkileşimi hücresel hareketliliği destekler (8,9). Cinsiyet farklılaşması, 6. haftada başlar; Y kromozomundaki SRY geninin yokluğu ve WNT4 ile FOXL2 genlerinin ekspresyonu, oosit gelişim yolunu aktive eder (10).

#### 2.1.1.3. Oogoniaların oluşumu

Primordial germ hücreleri (PGC'ler), dişi gonada ulaştıklarında oogonium olarak adlandırılır ve 6–8. gebelik haftaları arasında belirgin bir mitotik proliferasyon sürecine girer. Bu dönemde yoğun hücre bölünmesiyle birlikte germ hücre popülasyonunda hızlı bir artış gözlenir. 9. haftadan itibaren ise PGC'ler, yapısal olarak benzerlik gösterdikleri ancak daha yüksek mitotik potansiyele sahip olan oogoniumlara farklılaşmaya başlar. Oogoniumlar, sitoplazmik uzantılarla birbirine bağlanan hücre kümeleri oluşturarak, kolonizasyon adı verilen özgün bir organizasyon paternine geçer. Bu süreçte interselüler köprülerle birbirine bağlı hücre ağları gelişir. 16–20. haftalar arasında oogonium sayısı yaklaşık 6 ila 7 milyon düzeyine ulaşarak, fetal dönemdeki maksimal gonadal germ hücre rezervini oluşturur. (8,10,11).

#### 2.1.1.4. Oosit oluşumu

Farklılaşmış germ hücrelerinin temel özelliklerinden biri mayozdur; bu süreç, döllenmeden sonraki 11-12. haftalarda başlar. Oogonialar, profaz I'in diploten aşamasına ilerleyerek oositlere dönüşür. Aynı dönemde, yüzeyel germinal (kölomik) epitelin proliferasyonu sonucu oluşan tek katlı yassı foliküler hücreler (granulosa hücreleri), primer oosit kümelerini çevreleyerek primordial folikülleri oluşturur. Foliküler hücreler ile germ hücreleri arasında desmosom ve gap junctionlar gelişir; tek katlı yassı foliküler hücreler bazal lamina ile bağ dokudan ayrılır. Primer oositlerin gelişimi, folikül hücrelerince salgılanan oosit maturasyon inhibitörü (OMI) ile puberteye kadar baskılanır ve mayoz I'in profazın diploten evresinde arrest olur. 28 haftadan sonra overde mayoza girmemiş hücre bulunmaz. Oosit sayısı, 16-20. haftalarda 6-7 milyona ulaşarak pik yapar; ancak tüm oositler folikül oluşturmaz ve atrezi nedeniyle sayı, doğumda 1 milyon ila 500.000 primordial foliküle düşer (8,10,12,13).

### 2.1.2. Folikulogenezis

Folikül gelişimi, oositin döllenme ve embriyo gelişim yetkinliği kazanmasını sağlarken, cinsiyet steroidleri üreterek menstrüel döngü, endometriyal fonksiyon ve gebeliği destekler. Bu süreçte oosit, çapını 20 µm'den 110 µm'ye çıkararak büyür, mayozu tamamlama yetkinliği edinir ve döllenme kapasitesi kazanır. Tüm bu

evrelerde, oosit ile granüloza hücreleri arasındaki hücreler arası iletişimin sürekliliği, folikül gelişiminin her aşamasında hayati önem taşır (10,14).

#### 2.1.2.1. Primordial folikül formasyonu

Primordial folikül oluşumu ve folikül rezervinin büyüklüğü, fertilite açısından belirleyici olup, genetik ve moleküler mekanizmalarla sıkı şekilde düzenlenir. Mayoz I'in diploten evresine ulaşan oositler, tek katlı granülosa hücreleri tarafından çevrelenerek bazal lamina ile sınırlanır ve primordial folikülleri oluşturur. Bu rezervin büyüklüğü, oositlerin yaşam-ölüm dengesiyle ilişkilidir (10,12). Apoptozis, caspase 2, Bax ve PUMA inhibisyonuyla baskılanarak folikül sayısı artırılır. İnsan fetal overinde MCL-1, yaşa bağlı düzenleme ile apoptotik dengeyi etkiler (15,16). Otofaji de sürece katkı sağlar. Oosit varlığı folikül oluşumu için zorunludur; steril overlerde primordial folikül oluşumu gerçekleşmez (10). FIGLA ve Nobox transkripsiyon faktörleri ile activin A, BDNF, TNFα ve kit ligand gibi sitokinler, folikül oluşumunu düzenlemede rol oynar. FIGLA mutasyonları ve Nobox eksikliği, folikül oluşumunu engelleyerek fertiliteyi bozar ve prematür over yetmezliği (POI) ile ilişkilidir (17–20). Doğumda 500.000-1.000.000 oosit bulunurken, bu sayı menopozda yaklaşık 1.000'e düşer; apoptozis, otofaji gibi hücre ölüm yolları ve foliküler dejenerasyon bu kaybı düzenleyen temel mekanizmalardır (21).

#### 2.1.2.2. Primer folikül oluşumu

Yassı granülosa hücreleriyle çevrili primer oositler, zamanla tek katmanlı küboidal yapıya dönüşerek primer folikül formasyonunu başlatır; ilerleyen süreçte bu hücreler çok katmanlı hâle gelir (22,23). Bu erken gelişimsel değişiklikler, gonadotropinlerden bağımsız olarak, büyük ölçüde intraovaryan sinyallerle yönlendirilir. Kit ligand ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), bu aşamadaki ilk lokal büyüme faktörleri arasında yer alır. Ayrıca, insülin-benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve TGF-β ailesine ait GDF-9 ile BMP-15, hem granülosa hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasını hem de teka hücre gelişimini destekleyerek bu süreçte önemli roller üstlenir. Aynı zamanda GDF-9, antral folikül evresine kadar oosit kaynaklı sinyallerin ana düzenleyicisi olarak öne çıkar. AMH ise gelişmekte olan foliküllerin granülosa hücrelerinde sentezlenir ve folikül

büyümesini inhibe ederek, dominant folikül seçiliminde temel belirleyicilerden biri hâline gelir (22,24).

#### 2.1.2.3. Preantral /Antral folikül oluşumu

Folikülogenezde oosit ile somatik hücreler arasındaki çift yönlü iletişim, gelişimin sürekliliği açısından kritik bir rol oynar. Oosit, granülosa hücreleriyle fiziksel temas kurduktan sonra, TGF-β süper ailesi üyesi olan GDF9 ve BMP15 gibi parakrin faktörleri salgılar. Özellikle BMP15, erken dönemde granülosa hücre proliferasyonunu destekleyerek foliküler büyümeyi başlatır; ilerleyen aşamalarda ise FSH'ye bağımlı granülosa hücresi farklılaşması ve kümülüs ooforus yapısının oluşumunu düzenler. BMP15 ve GDF9 tarafından indüklenen kit ligand ekspresyonu, granülosa hücrelerinin çoğalmasını uyarırken gonadotropin reseptör ekspresyonunu artırarak hücrelerin hormonel yanıt kapasitesini güçlendirir (10,25,26). Aktivin gibi TGF-β ailesi üyeleri, preantral folikül gelişimini destekleyici etki gösterir; FSH sekresyonunu tetikleyerek granülosa hücre proliferasyonunu, aromataz aktivitesini ve antral boşluk oluşumunu teşvik eder (27). Bu sinyaller eşliğinde sekonder foliküller, çok katmanlı granülosa hücreleri geliştirir; çevredeki stromal hücreler ise teka hücrelerine farklılaşır ve bu yapı çevresinde anjiyogenez başlar. VEGF-A, bu süreçte foliküler damarlaşmanın temel düzenleyicilerinden biri olup, sekonder folikül düzeyinde granülosa ve teka hücrelerinde eksprese edilir; gonadotropinler tarafından regüle edilir (10,28).

Antral boşluk oluştuktan sonra granülosa hücreleri, görevsel farklılaşmayla mural ve kümülüs hücrelerine ayrılır. Mural hücreler östrojen sentezinde görev alırken, kümülüs hücreleri oositin beslenmesini ve maturasyonunu destekler, ayrıca ovulasyon esnasında salınan kümülüs ooforus kompleksini (COC) oluşturur (10,29). Bu süreçte bazal laminanın dışındaki stromal hücreler teka interna ve teka eksterna tabakalarına ayrışır. Teka interna hücreleri, LH reseptörleri ve steroid sentezine özgü enzimleri eksprese ederek androjen üretiminde görev alır. LH uyarısıyla kolesterolden androstenedion sentezlenir; bu ara ürün, granülosa hücrelerinde FSH kontrolünde aromataz ve 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz (17β-HSD) enzimleri aracılığıyla 17β-östradiole dönüştürülür (10,30,31).

#### 2.1.2.4. Graaf folikülü ve Dominant folikül seçimi

Antral aşamaya ulaşan foliküller, giderek gonadotropin bağımlılığı kazanır. Bu süreçte granülosa ve teka hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi gelişirken, hücreler arası sıvı birikimi artar. Hyaluronan ve kondroitin sülfat gibi moleküllerin yarattığı osmotik gradyan ve akuaporin ekspresyonundaki artış, foliküler hacmin genişlemesine katkı sağlar. Sıvı dolu boşlukların birleşmesiyle antrum oluşur ve bu yapılar olgun Graaf folikülü olarak tanımlanır (22,32). Ancak foliküllerin büyük bölümü bu aşamaya ulaşamadan atrezi ile geriler (10,33).

Ovaryan döngü sırasında 2–5 mm çapındaki antral foliküller dinamik bir popülasyon oluşturur. Bunların preovülatuvar aşamaya ulaşmasında farklı modeller önerilmiştir: sürekli rekrutman, döngüsel rekrutman ve dalga modeli. Klinik gözlemler, çoğu kadında 2–3 foliküler büyüme dalgası olduğunu göstermektedir; bu dalgalardan yalnızca biri, LH pikine yanıt verecek düzeye erişerek dominant folikül olarak seçilir (10,34–36). Foliküler fazın ortasında FSH artışı, granülosa hücrelerinde LH reseptörü ve aromataz ekspresyonunu tetikler; bunun sonucunda östradiol üretimi artar ve negatif feedback ile FSH baskılanır. Bu geçiş, dominant folikülün LH'ye duyarlı hale gelmesini sağlarken, diğer foliküllerin FSH yetersizliği nedeniyle regresyona uğramasına yol açar. Seçilen folikül, 5 mm'den 20 mm'ye kadar büyürken, oosit de yaklaşık 120 mikron çapına ulaşarak gelişimsel yeterliliğe kavuşur (6,10,22,34). Bu süreci düzenleyen moleküller arasında aktivin ve inhibin yer alır. Aktivinler, FSH sentezini ve granülosa hücre proliferasyonunu artırırken, LH reseptörü ve aromataz ekspresyonunu da destekler. Dominant folikül olgunlaştıkça aktivin düzeyi azalırken, inhibin artar. Granülosa kaynaklı inhibinler, androjen üretimini artırarak östradiol sentezinde görev alan granülosa hücrelerine substrat sağlar ve subordinat foliküllerin büyümesini baskılar (22,37–39).

Ovaryan steroid üretimi, İki Hücre-İki Hormon Teorisi ile açıklanır. Teka hücreleri, LH uyarısıyla androstenedion ve testosteron üretirken; granülosa hücreleri, FSH etkisiyle bu androjenleri östradiole dönüştürür. Böylece foliküler faz boyunca östradiol üretimi sağlanır ve ovülasyona zemin hazırlanır (22,40).

#### 2.1.2.5. Mayotik arrest

Oositler, mayozun profaz I evresinde granülosa hücreleriyle çevrelenerek primordial foliküllerı oluşturur ve yüksek cAMP düzeylerinin etkisiyle ovülasyon sinyalleri gelene kadar mayotik arest durumunda kalırlar. Mayotik yeterlilik, antral evre öncesinde folikül büyümesiyle birlikte kazanılır ve oositin CDK1 ile siklin B birikimi sonucunda oluşan olgunlaşmayı teşvik eden faktör (MPF) ile sağlanır. Ancak MPFnin aktivasyonu, yüksek cAMP seviyeleri nedeniyle engellenir. cAMP, protein kinaz A (PKA) yoluyla Wee1/Myt1 kinazlarını aktive eder ve CDC25B fosfatazını baskılayarak CDK1'in aktifleşmesini önler; bu sayede oositin mayozu ilerlemeden duraklatılır (41,42).

Oositin cAMP sentezi bağımsız olarak gerçekleşebilir; bu süreç, G-proteinine bağlı reseptör 3 (GPR3) aracılığıyla adenilat siklaz aktivasyonu ile başlatılır. Sentezlenen cAMP, fosfodiesteraz (PDE) enzimleri tarafından yıkılır (43,44). Granülosa hücrelerinden gelen cGMP, oosit içindeki PDE3A aktivitesini inhibe ederek cAMP düzeylerinin korunmasına katkı sağlar. Bu etkileşim, natriüretik peptit C ve onun reseptörü NPR2 üzerinden düzenlenir. cGMP'nin bu rolü, granülosa hücreleri ve oosit arasındaki çift yönlü sinyal iletiminin önemini ortaya koyar (10,45).

#### 2.1.2.6. Ovulasyon ve Nükleer olgunlaşma

Menstrual döngünün ortasında östrojen düzeylerinin artışı, LH salınımında ani bir yükselmeyi tetikler. Bu LH dalgası, ovulatuvar folikülde oositin profaz I'den çıkışını, kümülüs hücrelerinin ekspansiyonunu ve folikül rüptürüyle kümülüs-ooforus kompleksinin (COC) fallop tüpüne salınmasını sağlar. Bu süreç, östrojenin kisspeptin nöronlarını aktive ederek GnRH ve dolayısıyla LH salınımını artırmasıyla gerçekleşir; böylece pozitif geri bildirim döngüsü tamamlanır (10,22,46).

LH etkisiyle progesteron üretimi artar, granülosa hücrelerinde plazminojen aktivatörleri aracılığıyla kollajenaz salınımı tetiklenir. Bu enzimler, folikül duvarının yıkımı, foliküler anjiyogenez ve doku yeniden yapılanması süreçlerini başlatır. Böylece folikül rüptüre olur ve oosit, antral sıvıyla birlikte serbestleşir (22,47–49).

Ovulasyondan önce oosit, germinal vezikül (GV) adı verilen sağlam bir nükleer zarla çevrili hâlde mayotik aresttedir. LH dalgası, NPPC/NPR2 sistemini inhibe ederek ve gap junctionları kapatarak cAMP/cGMP seviyelerini düşürür; bu da PDE3A

aktivasyonu yoluyla MPF'nin aktifleşmesini sağlar. CDK1-siklin B kompleksiyle aktive olan MPF, mayoz I'in tamamlanmasını sağlar ve ilk polar cisim oluşur. Mayoz I sonrası oosit, hemen mayoz II'ye girer ve sitostatik faktör, MPF'yi sabit tutarak anafaz-teşvik edici kompleks/siklosomu (APC/C) inhibe eder; bu, metafaz II'de ikinci bir arrest sağlar. Sekonder oosit, fertilizasyona kadar bu durumda kalır. Fertilizasyon, spermin kalsiyum-kalmodulin protein kinaz II aracılığıyla APC/C inhibisyonunu kaldırmasıyla mayoz II'yi yeniden başlatır; siklin B'nin proteozomal degradasyonu, metafazdan anafaza geçişi tetikler ve kardeş kromatitlerin ayrılmasıyla döllenmeye hazır haploid pronükleus oluşur (10,22,50–54).

#### 2.1.2.7. Luteal Faz ve Luteoliz Süreçleri

Ovulasyon sonrası lüteinleşme, serbest bırakılan oositi destekleyen yapısal ve fizyolojik değişikliklerle başlar. Ovulasyondan yaklaşık 36 saat önce GnRH pulslarının tetiklediği LH dalgalanmasıyla hızlanan bu süreç, ovulasyonla yoğunlaşır. Preovulatuar lüteinleşme, foliküler yırtılma için kritik olup, granüloza hücrelerinde COX-2 ekspresyonunu artırarak PGE2 üretimini yükseltir ve doku plazminojen aktivatörü sentezini uyararak oosit salınımını kolaylaştırır (22,55). Foliküler yırtılma sonrası korpus luteum oluşur; teka hücreleri androjen sentezini koruyan küçük luteal hücrelere (SLC), granüloza hücreleri ise progesteron salgılayan büyük luteal hücrelere (LLC) dönüşür. (22,56,57).

Korpus luteumun gelişimi, nötrofil ve makrofaj kaynaklı sinyallerle yönlendirilen anjiyogenezle desteklenir. VEGF, notch sinyalizasyonuyla, nestin proteini, yeni kılcal damar oluşumuyla anjiogenezde rol oynar. Nitrik oksit, prostaglandin F2α regülasyonuna bağlı olarak luteotropik veya luteolitik etkiler gösterir. Bu süreçler, luteal fazın yüksek progesteron sentezini sağlar; progesteron, glikojen ve mukus salgısını artırarak, spiral arterlerin kıvrımlılığını güçlendirerek implantasyona uygun bir ortam oluşturur. NK hücreleri, makrofajlar ve T hücreleri gibi bağışıklık hücreleri, trofoblastik invazyonu ve anjiyogenezi düzenlemek için dokuya katılır (58–60).

Artan gonadal steroidler, negatif geri bildirimle hipofizer gonadotropin salgısını azaltarak luteolizi başlatır. Luteoliz, luteosit ölümüyle korpus luteumun hiyalinleşmesi ve korpus albicans oluşumuyla tamamlanır. Bu süreç, fibroblastlarca

ekstraselüler matris sentezini içerir; kalıntıların rezorpsiyonu ve over yapısının restorasyonu ise makrofaj ve miyofibroblast aktivitesine bağlıdır (61,62,22).

### 2.1.3. Fertilizasyon ve İmplantasyon

#### 2.1.3.1. Fertilizasyon

Fertilizasyon, insan üremesinin temel taşı olarak, haploid sperm ve yumurta hücrelerinin birleşmesiyle diploid bir zigot oluşturur ve genetik bilginin nesilden nesile aktarılmasını sağlar. Sperm, östrojen gibi hormonlar ve uterus kasılmalarıyla desteklenerek tubanın ampulla bölgesine ulaşır. Metafaz II'de arrest olan oosit; zona pellusida glikoproteinleri (ZP1, ZP2, ZP3) ve kumulus hücreleriyle çevrelenerek korunur. Sperm, epididimde olgunlaşarak motilite kazanır; akrozom reaksiyonuyla ZP'nin delinmesini sağlayarak fertilizasyonu başlatır. Bu karmaşık süreç, biyolojik bir olay olmanın ötesinde, yardımcı üreme teknolojileri (ART) ve infertilite tedavilerinin temelini oluşturur (63).

#### 2.1.3.2. Fertilizasyon Süreci: Kapasitasyon, Füzyon ve Zigot Aktivasyonu

Fertilizasyonun başarısı, spermin kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunu tamamlamasıyla başlar. Kapasitasyon, dişi üreme yolunda spermin progesteron, kalsiyum ve bikarbonat gibi faktörlerle etkileşimi sonucunda intrasellüler pH ve cAMP seviyelerinin artmasıyla gerçekleşir; bu da spermin hiperaktivasyon olarak bilinen güçlü flagellar hareketliliğini kazanmasını sağlar. Kapasitasyonu tamamlayan sperm, zona pellusida (ZP) üzerindeki ZP3 glikoproteinlerine bağlanarak akrozom reaksiyonunu tetikler. Bu reaksiyon sırasında serbestlenen enzimler, ZP'yi deler ve sperm, oosit membranıyla füzyona hazır hâle gelir (63).

Sperm ve yumurta füzyonu, mikrovilli açısından zengin olan oosit plazma zarında gerçekleşir. Bu aşamada, spermde bulunan IZUMO proteini ile oositin JUNO reseptörü arasındaki özgül etkileşim membran birleşmesini sağlar. Bu etkileşim fertilizasyon için kritiktir; eksikliği durumunda döllenme gerçekleşemez. Füzyonun ardından JUNO reseptörlerinin oosit zarından kaybolması, polispermiyi önleyici bir mekanizma olarak işlev görür. Ayrıca, CRISP1 proteini ve tuba salgıları da gamet etkileşimini düzenleyici rol üstlenir (63,64).

Sperm-oosit birleşmesini takiben kortikal reaksiyon başlar. Bu süreçte kortikal granüllerden salınan enzimler, ZP2 ve ZP3ü modifiye edere k diğer sperm girişini engeller. Spermden gelen fosfolipaz C enzimi, oosit sitoplazmasında $IP_3$ ve DAG üretimini tetikler; $IP_3$, hücre içi $Ca^{2+}$ salınımını artırarak mayozun tamamlanmasını sağlar, DAG ise oosit aktivasyonunu destekler. Bu sinyallerle oosit, ikinci kutup cisimciğini atar ve metafaz II arresti sonlanır. Ardından, sperm ve yumurtanın pronükleusları mikrotübüller aracılığıyla birleşerek ilk zigot çekirdeğini oluşturur ve böylece embriyonik gelişim süreci başlatılmış olur (63,64).

#### 2.1.3.3. Zigotun Yeniden Organizasyonu ve Bölünmesi

Fertilizasyon sonrası zigot, mitotik klevajla blastomerlere bölünür; ilk klevaj, zigotu iki eşit hücreye ayırır. Sonraki bölünmeler, hücre sayısını artırırken boyutlarını küçültür, embriyonun şeklini korur. Aktin-miyozin temelli klevaj oluğu, bölünmeyi yönlendirir. Sekiz hücreli aşamadan 16-32 hücreli morulaya geçiş, erken embriyonik gelişimin temelini oluşturur. Bu süreç, blastosist oluşumunu destekleyerek endometriuma tutunmaya zemin hazırlar ve yardımcı üreme teknolojilerinde (ART) embriyo kalitesini etkiler (63).

#### 2.1.3.4. İmplantasyon ve endometrial reseptivite

İmplantasyon, blastosistin endometriuma tutunması, gömülmesi ve maternal-fetal arayüzün oluşumuyla gebelik başarısını belirler. Fertilizasyon sonrası morula, tuba boyunca ilerleyerek blastosiste dönüşür ve endometriuma adezyon, invazyon ve desidualizasyon yoluyla yerleşir (65). Adezyon aşamasında blastosist, integrin ($\alpha v\beta 3$) ve L-selektin aracılığıyla endometrial epitelyuma bağlanır. Ardından ekstravillöz trofoblastlar, matrix metalloproteinazlar (MMP'ler) yardımıyla endometrial stromaya invaze olur. Progesteron ve hCG, endometrial stromal hücrelerin desidual hücrelere dönüşümünü tetiklerken, uNK hücreleri ve IL-15, VEGF gibi sitokin ve anjiyogenik faktörler ile vasküler yeniden modellemeyi düzenler (66). Lösemi inhibitör faktör (LIF), endometrial reseptiviteyi artırırken, immünosupresif glikanlar maternal immün toleransı sağlar (65).

Endometriumun embriyoyu kabul edebileceği sınırlı süre, yani implantasyon penceresi (WOI), luteal fazın 6–10. günlerinde ortaya çıkar ve yaklaşık 2–4 gün sürer.

Bu dönem, östrojen ve progesteronun etkisiyle integrinler, LIF ve diğer implantasyon belirteçlerinin ekspresyonuyla tanımlanır (65,67). Bazı çalışmalarda tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), WOI kayması veya endometrial mikrobiyota bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle Lactobacillus dominansı reseptiviteyi desteklerken, Gardnerella gibi patojenlerin baskınlığı gebelik oranlarını düşürebilir (68). Başlayan gebeliklerin sadece %40–60'ı canlı doğumla sonuçlanmakta; kayıpların önemli kısmı erken implantasyon döneminde meydana gelmektedir. Maternal yaş ve embriyonik mayotik hatalar bu başarısızlıkları artırmaktadır. IVF sikluslarında RIF, gebelik oranlarını %25'e kadar sınırlayabilmektedir. Dolayısıyla, implantasyonun başarılı şekilde gerçekleşmesi, yardımcı üreme tekniklerinin etkinliği açısından belirleyici bir faktördür (66).

## 2.2. İNFERTİLİTE

### 2.2.1. Tanımı ve Etiyolojisi

İnfertilite, bir çiftin 12 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanır. Primer infertilite, çiftin daha önce hiç gebelik elde etmemiş olmasını; sekonder infertilite ise geçmişte gebelik oluşmasına rağmen tekrar gebelik elde edilememesini ifade eder (69). "Fekundite", bireyin canlı doğum gerçekleştirme kapasitesini; "fekundabilite" ise yeterli sperm maruziyeti varlığında tek bir menstrual siklus içinde gebelik elde edilerek bunun canlı doğumla sonuçlanma olasılığını ifade eder. Fertilite, klinik gebelik oluşturabilme yeteneğini tanımlarken; sterilite, bireyin kalıcı olarak gebelik elde edemediği durumu belirtir (70). Bu kavramlar, infertilitenin değerlendirilmesi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel referans noktalarını oluşturur.

İnfertilite, kadın ve erkek kaynaklı çok faktörlü bir durum olup, düzenli korunmasız cinsel ilişki veya donör inseminasyonu sonrası 12 ay boyunca gebelik elde edilememesi durumunda değerlendirme önerilir; 35 yaş üstü kadınlarda bu süre 6 aya iner, 40 yaş üstünde ise daha erken değerlendirme gereklidir (71). Oligomenore, amenore, bilinen veya şüphelenilen uterus, tuba veya periton hastalıkları (örn. ileri evre endometriozis) veya erkek faktör infertilitesi varlığında fertilite değerlendirmesi endikedir. İnfertil çiftlerin %85'inde ovulasyon bozuklukları, tubal patolojiler veya

erkek faktör infertilitesi gibi tanımlı nedenler saptanırken, %15'inde açıklanamayan infertilite gözlenir. Altta yatan kronik hastalıklar sigara, obezite ve çevresel toksinler gibi yaşam tarzı faktörleri fertiliteyi olumsuz etkiler. Bu etiyolojik çeşitlilik, doğru tanı ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını zorunlu kılar (72).

#### 2.2.1.1. Ovulatuvar disfonksiyon ve Anovulasyon

Anovulasyon, infertil olguları yaklaşık %25' ini oluşturur ve düzensiz menstruel döngüler (21 günden kısa veya 35 günden uzun), anormal uterin kanama veya amenore ile klinik bulgu veriri (72). Ovulasyon tipik olarak adet başlangıcından yaklaşık 14 gün önce meydana gelir; bu durum, özellikle klinik öykünün belirsiz olduğu vakalarda orta luteal fazda ölçülen serum progesteron düzeyleriyle doğrulanabilir. Polikistik over sendromu (PCOS), anovulatuar infertilitenin en yaygın nedeni olup, olguların %70–80'inde görülmektedir. Tanı, Rotterdam kriterlerine (oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm, mikropolikistik over görünümü: >10 mL over hacmi ve/veya ≥12 folikül) dayanır (73). Obezite (VKİ >27) anovulasyon riskini 3.1 kat artırırken, tiroid disfonksiyonu (%2-3), prolaktinoma (%13), adrenal hiperplazi (%2), idiyopatik kronik anovulasyon (%7-8) ve hipotalamik amenore (ör. Düşük kilo, yeme bozuklukları, aşırı egzersiz) diğer etkenlerdir (72). İnfertilite değerlendirmesi; öykü, fiziksel/jinekolojik muayene ile başlar; PCOS'ta preantral ve küçük antral foliküllerin artması nedeniyle AMH düzeyleri 2-3 kat yüksektir. Tedavide farmakolojik olmayan yaklaşımlar (kilo kontrolü, diyet) önceliklidir; klomifen sitrat, letrozol, miyo-inozitol ve ovariyan drilling ovulasyonu destekler (73). Anovulasyon, hormonal dengenin bozulması nedeniyle endometrial reseptiviteyi olumsuz etkileyerek implantasyon başarısızlığına yol açar (68).

#### 2.2.1.2. Tubal İnfertilite

Tubal infertilite, fallop tüplerindeki tıkanıklık, adhezyon veya hasar nedeniyle fertilizasyonu engelleyerek infertilite tanılarında %25-35'lik bir paya sahiptir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar, abdominal cerrahi geçmişi, intraabdominal enfeksiyonlar (ör. apandist rüptürü) ve endometriozis tubal hastalık için risk faktörleridir (72,74). Distal tüp patolojileri (ör. hidrosalpenks) %80'lik paya sahipken, proksimal tıkanıklıklar %10-25'i oluşturur (74). Tanıda ilk basamak olarak kullanılan

histerosalpingografi (HSG), %65 sensitivite ve %83 spesifisite ile tubal açıklığı değerlendirir. Laparoskopi ile kromopertübasyon tüplerin değerlendirilmesinde altın standarttır (72,75). Distal tübal oklüzyonun neden olduğu ve tüplerde sıvı birikimine yol açan hidrosalpenks, toksik sıvı içeriği ve endometriyal reseptiviteyi bozması nedeniyle yardımlı üreme teknolojileri (ART) başarısını olumsuz etkiler. Olumsuz etkilerin önlenmesi amacıyla farklı cerrahi teknikler kullanılmaktadır; bunlar arasında salpenjektomi, tübal oklüzyon, hidrosalpenks sıvısının aspirasyonu ve salpingostomi yer alır. Orta kalitede kanıtlar, ART öncesinde salpenjektominin hidrosalpenksli kadınlarda klinik gebelik oranını artırdığını göstermektedir (RR = 3.21 (%95 GA, 1.72–5.99; $p < 0.001$)) (76). Hidrosalpenksli kadınlarda ART başarısını optimize etmek için bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerektiği belirtilmekte; bu süreçte, cerrahi müdahalelerin faydaları ile potansiyel riskleri dikkatle dengelenmelidir.

#### 2.2.1.3. Endometriozis

Endometriozis, endometriyal dokunun uterus dışı bölgelerde bulunmasıyla karakterize bir durumdur ve infertilite hastalarının %25-50'sini etkileyerek fertiliteyi çoklu mekanizmalar aracılığıyla bozar (77,78). Pelvik yapışıklıklar ve fallop tüplerinde tıkanıklıklar, spermin yumurtaya ulaşmasını ve döllenmeyi engellerken, endometriomalar oosit kalitesini ve over rezervini olumsuz etkileyerek ovülasyon sürecini aksatır (72,78). Peritoneal sıvıdaki inflamatuar sitokinler (ör. IL-1β, IL-6, TNF-α) ve makrofaj aktivitesi, oksidatif stres yoluyla gamet hasarına ve tubal motilite bozukluğuna yol açar (78,79). Moleküler düzeyde, progesteron direnci ve östrojen dominansı, endometrial reseptivitenin bozulmasına yol açarak embriyo implantasyonunu zorlaştırmaktadır. Bu sürece, HOXA10 gen ekspresyonundaki bozukluklar gibi epigenetik değişiklikler de eşlik edebilir. Ayrıca, NK hücre aktivitesinde azalma ve T hücre alt grupları arasındaki dengesizlik gibi bağışıklık sistemine ait bozukluklar, fertiliteyi dolaylı yoldan olumsuz etkileyen ek mekanizmalar olarak öne çıkmaktadır (78).

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin yönetimi, hastanın yaşı, endometriozis evresi, infertilite süresi ve semptom şiddetine göre bireyselleştirilmelidir (80). Laparoskopik cerrahi, hafif-orta evre endometrioziste (Evre I-II) pelvik yapışıklıkları

gidererek spontan gebelik oranlarını artırır; endometriyal lezyonların eksizyonu veya ablasyonu fertiliteyi iyileştirebilir. Ancak, ileri evre hastalıkta (Evre III-IV) veya endometrioma varlığında cerrahinin over rezervine olası olumsuz etkileri nedeniyle müdahale kararı dikkatle bireyselleştirilmelidir (78). Yardımcı üreme teknolojileri (ART), özellikle in vitro fertilizasyon (IVF), ileri evre endometriozisli hastalarda veya cerrahi sonrası gebelik elde edilemeyen durumlarda birincil tedavi seçeneğidir (80). IVF protokollerinde uzun süreli gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti veya antagonist kullanımı, endometriyal reseptiviteyi optimize ederek gebelik başarısını artırabilir. Hormonal tedaviler (ör. oral kontraseptifler, GnRH analogları) semptom kontrolünde etkili olsa da fertiliteyi doğrudan iyileştirmez (78,80). Oksidatif stres ve inflamatuar mikroçevreyi hedefleyen adjuvan tedaviler (ör. antioksidanlar) umut vericidir, ancak etkinlikleri için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır. Endometriozis semptomları olmayan kadınlarda laparoskopik cerrahi rutin fertilite değerlendirmesi olarak önerilmez, multidisipliner bir yaklaşım, tedavi başarısını artırmak için kritik öneme sahiptir (78,80).

#### 2.2.1.4. Azalmış Yumurtalık Rezervi

Azalmış yumurtalık rezervi (DOR), folikül ve oosit sayısında yaşa bağlı veya patolojik nedenler ile gelişen azalma ile karakterizedir ve infertil çiftlerin yaklaşık %10-30'unu etkiler (2). Etiyolojik faktörler arasında; ileri yaş, genetik yatkınlık (örn. FMR1 premutasyonu, erken menopoz aile öyküsü), kemoterapi, radyasyon, ovaryan cerrahi ve çevresel toksinler (örn. sigara) yer alır (72,81,82). Patofizyolojide, hızlanmış foliküler atrezinin yanısıra ve oosit kromozomal anormallikleri de infertiliteyi ağırlaştırır (2).Tanı, AMH <1.1 ng/mL, antral folikül sayısı (AFC) <5-7 veya folikül uyarıcı hormon (FSH) >10 mIU/mL gibi biyobelirteçlere dayanır; AMH, foliküler havuzu yansıtarak IVF başarısı ile ilişkilidir (2,72). DOR'lu olgularda IVF döngülerinde gebelik oranları %10–20 arasında değişmekte, siklus iptali ise %30–40 oranında gerçekleşmektedir, bu da fekundite üzerinde belirgin bir kısıtlama yaratmaktadır (2).

Tedavide yüksek doz gonadotropin stimülasyonu, GnRH antagonisti protokolleri ve donör oosit kullanımı sıkça başvurulan yöntemlerdir; adjuvan tedaviler (örn. DHEA, platelet-rich plasma, koenzim Q10) oosit verimini artırabilir, ancak canlı

doğum oranlarına etkisi kanıtlanmamıştır (81). Genç DOR'lu kadınlarda (38 yaş altı) taze embriyo transferi, normal rezervli yaşıtlarına yakın canlı doğum oranları sağlar; fertilite koruma yöntemleri, özellikle yumurta dondurma, DOR tanısı konan genç kadınlarda fekunditeyi korumak için kritik öneme sahiptir (72,83).

#### 2.2.1.5. Uterin ve Servikal Faktörler

Uterin ve servikal faktörler, infertil çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkileyen ve fertiliteyi endometrial reseptivite veya sperm geçişi üzerinden etkileyen önemli nedenleridir (84). Uterin faktörler arasında, endometrial polip, submüköz leiomyom, intrauterin sineşi (Asherman sendromu) ve Müllerian anomaliler (örn. septat uterus) gibi kaviteyi bozan durumlar yer alır; bunlar implantasyon başarısını azaltabilir, spontan abortus ve preterm doğuma yol açabilir (85). Servikal faktörler, yetersiz mukus üretimi veya cerrahi sonrası stenoz (örn. Konizasyon,) ile ilişkilidir, konjental servikal anomaliler nadirdir. Tanıda, salin infüzyon sonografisi, polip ve leiomyomları %91 duyarlılık ve %84 özgüllükle tespit eder; 3D ultrason ve MRG, Müllerian anomaliler için tercih edilir (72). Histerosalpingografi (HSG), uterin kavite kitlelerini veya adezyonları tanımlama yeteneği açısından sınırlıdır, poliploid lezyonlar için duyarlılığı yalnızca %50'dir (75) . Histeroskopi, diğer görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen intrakaviter lezyonların doğrulanması ve tedavisi için değerlidir. Bazı çalışmalarda histeroskopik polipektomi ve submüköz miyomektomi, intrauterin inseminasyon veya IVF öncesinde gebelik oranlarını artırabildiği belirtilmiş: buna karşın, intramural miyomlar, Asherman sendromundaki adezyolizis ve septat uterus cerrahisinin etkisi literatürde net olarak tanımlanmamıştır (86). Bazı çalışmalarda ise septum rezeksiyonunun tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda canlı doğum oranlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (85). Bu verilere dayanarak, özellikle anormal uterin kanama gibi ek semptomlar mevcutsa, kaviteyi bozan uterin patolojilerin cerrahi olarak düzeltilmesi önerilmektedir. Servikal stenoz varlığında ise servikal dilatasyon veya IVF gibi yardımcı üreme teknikleri tercih edilmektedir. Sonuç olarak, uterin ve servikal faktörlerin yönetimi, IVF başarısını artırabilir; ancak tedavi planlaması bireysel özellikler dikkate alınarak yapılmalıdır (72).

#### 2.2.1.6. Erkek Faktör

Erkek faktör infertilitesi, infertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tek başına sorumludur ve %30-40'ında kadın faktörleriyle birlikte fertiliteyi kısıtlar (87). Başlıca etiyolojiler arasında oligospermi, astenospermi, teratospermi, azoospermi ve ejakülatör disfonksiyon yer alır (88). Genetik faktörler (örn. Y kromozomu mikrodelesyonları, Klinefelter sendromu), varikosel, testiküler travma, enfeksiyonlar, çevresel toksinler ve yaşam tarzı faktörleri (obezite, sigara) erkek infertilitesine katkıda bulunur (89). Tanıda, 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası semen analizi, sperm parametrelerinin mikroskobik ve kantitatif değerlendirmesini sağlar. Hormon profili (FSH, LH, testosteron), genetik testler ve ultrason, altta yatan nedenleri belirler (90). Tedavide varikosel onarımı, gebelik şansını artırabilir. Azoospermi olgularında; obstrüktif tipte vazoepididimostomi, non-obstrüktif tipte ise yaklaşık %50 başarı oranıyla mikro-TESE uygulanmaktadır. Ayrıca kriyoprezervasyon, tedavi sürecine esneklik kazandırmaktadır. (88).

#### 2.2.1.7. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve normal semen analizi, düzenli ovülasyon ve en az bir patent fallop tüpü ile tanımlanır; kadın yaşı ve infertilite süresi, tanı ve tedavi yaklaşımını yönlendirir (75). ESHRE kılavuzları, semen analizi, ovülasyon değerlendirmesi ve tubal patensi testlerini zorunlu standartlar olarak belirler; endometrial biyopsi, post koital test gibi ek incelemeler önerilmez (91). Tedavi, prognostik faktörlere göre şekillenir: Genç çiftlerde (yaş <35, infertilite <2 yıl), bekleyici yönetim %30-50 spontan gebelik şansı sunarken, ileri yaş (>35) veya uzun infertilite süresinde ovülasyon stimülasyonuyla IUI veya IVF tercih edilir (92). Açıklanamayan infertilite, beslenme, endokrin ve immün düzensizliklerin birleşimiyle multifaktöriyel bir tablo oluşturabilir; yaşam tarzı düzenlemeleri gebelik şansını artırabilir (93). Kadın yaşı ve sperm parametrelerine dayalı bireyselleştirilmiş tedavi planlaması, fertilite başarısını optimize eder (92).

### 2.2.2. İnfertilite Tedavisi

İnfertilite tedavisi, fertilizasyonu kolaylaştırmak için farmakolojik ajanlarla ovülasyonu tetiklemeyi amaçlayan ovülasyon indüksiyonu ve çoklu matür oosit

gelişimini hedefleyen ovaryen stimülasyon gibi temel yaklaşımları içerir. Ovülasyon sırasında fertilizasyon, zamanlanmış cinsel ilişki veya IUI ile sağlanabilir. Alternatif olarak, IVF için matür oositler, ultrason eşliğinde transvajinal iğne aspirasyonuyla doğrudan ovaryumdan elde edilir. Bu yöntemler, yardımcı üreme teknolojilerinin temelini oluşturur ve hasta odaklı yaklaşımlarla optimize edilerek infertilite tedavisinde umut vadetmektedir (72).

#### 2.2.2.1. Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Protokolleri

IVF uygulamalarında, birden fazla folikülün eşzamanlı gelişimini sağlamak ve erken LH yükselişini önlemek amacıyla kontrollü ovaryen stimülasyon (COS) protokolleri kullanılır. LH dalgasının zamanından önce gerçekleşmesi, siklusun iptaline ve tedavi başarısızlığına yol açabileceğinden, gonadotropinler ile ovaryan uyarım sırasında hipofiz baskılanması kritik öneme sahiptir. Bu amaçla geçmişte sıklıkla kullanılan GnRH agonist (uzun) protokoller, başlangıçta kısa süreli bir "flare-up" etkisiyle gonadotropin salınımını artırır; ancak devamında GnRH reseptörlerini down-regüle ederek endojen gonadotropin salınımını baskılar. Bu sayede LH dalgası engellenerek siklusun kontrolü sağlanır ve gebelik oranlarında artış hedeflenir. Günümüzde ise GnRH antagonist protokolleri, daha kısa tedavi süresi, daha az yan etki ve hasta konforu gibi avantajları nedeniyle yaygınlık kazanmıştır. GnRH antagonistleri, GnRH reseptörlerini kompetitif olarak bloke ederek LH yükselişini önler ve hastaya ek bir hazırlık dönemi gerekmeden foliküler fazda tedaviye başlanmasını mümkün kılar (94).

Klasik uzun GnRH agonist protokolü, önceki luteal fazda başlanan agonist uygulaması ile yaklaşık 2–3 hafta süren bir baskılama döneminin ardından gonadotropinlerle stimülasyona geçilmesini içerir. Bu protokol LH salınımını etkin şekilde kontrol altına alsa da, uzun süreli baskılama nedeniyle hastalarda sıcak basması, duygu durum değişiklikleri ve artan ilaç yükü gibi hipöstrojenik yan etkilerle karşılaşılabilir. GnRH antagonist protokolü ise adet döngüsünün erken foliküler döneminde gonadotropinlerle stimülasyona başlanıp, tedavinin ortasında LH dalgasını engellemek üzere antagonist ilavesini içerir. Bu yaklaşım, daha kısa tedavi süresi ve daha düşük enjeksiyon gereksinimi ile hastaya zaman kazandırır, ayrıca hormonal yan etkileri azaltarak tedavi konforunu artırır (94).

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma, antagonist protokollerin gebelik ve canlı doğum oranları bakımından uzun agonist protokollere benzer etkinlikte olduğunu göstermiştir (94). En dikkat çekici fark ise güvenlik profilindedir: Uzun protokollerde ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski daha yüksek saptanırken, antagonist protokol kullanımı OHSS insidansını belirgin şekilde azaltmaktadır. Derleme verilerine göre uzun protokollerde yaklaşık %11 oranında görülen OHSS riski, antagonist kullanımında %6–9'a gerilemektedir (94). Özellikle polikistik over sendromlu ya da yüksek over rezervine sahip hastalarda, antagonist protokoller OHSS gelişimini anlamlı şekilde azaltmaktadır (95). Güncel kılavuzlarda, etkinlik açısından benzer, ancak güvenlik açısından üstün olduğu için GnRH antagonist protokol**,** özellikle normal ve yüksek over rezervine sahip hastalarda ilk tercih olarak önerilmektedir (96).

Yetersiz over rezervine sahip veya önceki IVF denemelerinde suboptimal yanıt gösteren hastaların yönetimi, yardımcı üreme tedavilerinde önemli bir klinik güçlük oluşturmaktadır. Bu grupta başarıyı artırmak amacıyla hafif stimülasyon protokolü, dual (ardışık) stimülasyon gibi farklı stratejiler uygulanmaktadır. Son yıllarda, hasta konforunu artırmak ve komplikasyonları azaltmak amacıyla "hafif stimülasyon" protokolleri gündeme gelmiştir. Bu protokoller, gonadotropin dozlarının 150 IU/gün altında tutulduğu ve klomifen veya letrozol gibi oral ajanlarla desteklenen yaklaşımları içerir. Amaç, ilaç yükünü azaltmak, maliyeti düşürmek ve OHSS riskini en aza indirgemektir. Ancak tek seferde elde edilen oosit sayısının geleneksel protokole göre daha düşük olması ve dolayısıyla transfer edilen embriyo sayısının sınırlı kalabilmesi bir dezavantajdır. Literatürde, uygun hasta seçimi yapıldığında canlı doğum oranlarının benzer kalabilmesi için kümülatif yaklaşımlar önerilmiştir (ör. multi siklus oosit biriktirme). Bu nedenle hafif stimülasyon, özellikle zayıf yanıtlı hastalarda veya OHSS riski yüksek hastalarda kişiselleştirilmiş seçenek olarak ele alınır (97).

Çok düşük rezervli veya acil zaman baskısı altındaki hastalarda, aynı adet siklusunda foliküler ve luteal fazda ardışık stimülasyon (dual stimülasyon) uygulanabilir. Bu protokol, toplam oosit sayısını artırarak özellikle onko-fertilite veya zayıf yanıt gruplarında dikkat çekici bir seçenek haline gelmiştir. Ancak standart kullanımı henüz önerilmemekte olup, sadece seçilmiş olgularda değerlendirilmektedir (96). Literatürdeki meta-analizler, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından

stimülasyon protokolleri arasında belirgin bir üstünlük göstermemiş olup, ESHRE 2020 kılavuzu da bu hasta grubunda yaklaşımın bireyselleştirilmesini önermektedir (95,96).

### 2.2.2. Gonadotropinler

Gonadotropin tedavisi, infertilite yönetiminde kontrollü overyan stimülasyonun (KOS) temel bileşenlerinden biridir. 1960'lı yıllarda anovülatuar kadınlarda eksojen gonadotropinlerin ilk kez kullanılmasıyla klinik uygulamaya giren bu tedavi, 1980'li yıllarda yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) yaygınlaşmasıyla ovülatuar kadınlarda da uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde KOS protokolleri, çoklu folikül gelişimini uyararak IVF gebelik oranlarını artırmakta; aynı zamanda tedavi etkinliğini optimize ederken istenmeyen komplikasyonları azaltmaktadır (98).

FSH, LH ve hCG; ortak bir alfa ve özgün bir beta alt biriminden oluşan glikoprotein yapısındaki gonadotropinlerdir. Alfa alt birimi üç hormon için aynıdır (92 amino asit); hormonların biyolojik özgüllüğünü belirleyen farklılıklar beta alt birimlerinden kaynaklanır. Glikozilasyon yoğunluğu ve örüntüsü, gonadotropinlerin elektrostatik yükünü, biyolojik etkinliğini ve serum yarı ömrünü etkiler (98).

FSH'nin beta alt birimi 111 amino asitten oluşur ve dört N-bağlı glikozilasyon bölgesi içerir (alfa: Asn52, Asn78; beta: Asn7, Asn24) (99). Bu bölgelerdeki glikozilasyon örüntüsü, FSH'nin yarı ömrünü (yaklaşık 3–4 saat) ve biyolojik aktivitesini belirler. Siyalik asit kalıntılarının varlığı, FSHnin renal klirensini azaltarak dolaşımdaki stabilitesini artırır. FSH, granülosa hücrelerindeki G protein bağlı reseptörlere bağlanarak erken antral folikül gelişimini uyarır, adenilat siklaz aktivasyonuyla hücre proliferasyonunu ve aromataz aracılığıyla östrojen üretimini destekler (98,100).

LH'nin beta alt birimi 121 amino asitten oluşur; tek bir N-bağlı glikozilasyon bölgesi (Asn30) ve 1–2 siyalik asit kalıntısı içerir (100). Bu yapı, LH'nin kısa yarı ömrünü (~20–30 dakika) belirler. LH, teka hücrelerinde androjen sentezini uyarır; kolesterolün P450scc, P450c17 ve 3β-HSD yolakları üzerinden androjenlere dönüşümünü sağlar. Üretilen androjenler granülosa hücrelerinde FSH etkisiyle östrojenlere çevrilir. LH ayrıca geç foliküler fazda dominant folikülün olgunlaşmasını destekler (98).

hCG, LH'ye yapısal olarak benzese de, beta alt biriminde yer alan 24 amino asitlik karboksi-terminal uzantısı ve dört O-bağlı oligosakkarit bölgesi ile ayrılır. Sahip olduğu iki N-bağlı glikosilasyon bölgesi ve yaklaşık 20 siyalik asit kalıntısı, hCG'nin yarı ömrünü yaklaşık 24 saate uzatır (100). hCG, LH reseptörlerine bağlanarak folikül olgunlaşmasını, oositin profaz I'den metafaz II'ye geçişini (yaklaşık 36 saat) ve luteinizasyonu sağlar. IVF sikluslarında oosit toplama, hCG uygulamasının zamanlamasına göre planlanır; ayrıca luteal faz desteğinde de sıkça kullanılır (98).

#### 2.2.2.3. Gonadotropin Preparatlarının Geliştirilmesi

Gonadotropin preparatlarının klinik kullanıma giden süreci, 1910 yılında hipofizin gonadal fonksiyonlar üzerindeki düzenleyici rolünün deneysel olarak gösterilmesiyle başlamıştır. 1927'de Zondek ve Ascheim, gebelik sırasında kanda ve idrarda tespit edilen ve folikül gelişimi ile lüteinleşmeyi destekleyen insan koryonik gonadotropini'ni (hCG) tanımlamıştır. 1931 yılında ticari hCG üretilmiş; ancak bu molekülün tek başına folikül gelişimini başlatmada yetersiz kaldığı, eksojen FSH desteğine ihtiyaç duyduğu anlaşılmıştır. Gebe atlardan ve insan hipofizinden ekstrakte edilen gonadotropinler ovülasyonu sınırlı ölçüde tetiklese de, antikor gelişimine bağlı immün yanıtlar nedeniyle klinik etkinlikleri kısıtlı kalmıştır. Ayrıca 1980'lerde, hipofiz kaynaklı insan gonadotropinlerinin Creutzfeldt–Jakob hastalığı riski nedeniyle kullanımı yasaklanmıştır (101,102).

Hayvan kaynaklı ajanların yol açtığı immünojenite sorunları, insan kaynaklı gonadotropinlerin idrardan elde edilip saflaştırılması çalışmalarını hızlandırmıştır. 1940'ta insan idrarından hCG, 1949'da menopoz sonrası kadınların idrarından hMG izole edilmiştir. 1980'lerin sonlarında yalnızca FSH içeren ilk preparatlar geliştirilmiş; bunu 1993'te yüksek saflıktaki HP-FSH, 1995'te rekombinant FSH (rFSH), 2000'de rekombinant LH ve 2001'de rekombinant hCG izlemiştir. Daha yakın dönemde, 2004'te kütleye göre dozlanan (filled-by-mass, FbM) rFSH, 2010'da uzun etkili FSH formları ve 2011'de hassas doz ayarlamasına imkân veren enjektör sistemleri klinik kullanıma sunulmuştur (101,102).

#### 2.2.2.4. Klinikte Kullanılan Gonadotropinler

#### 2.2.2.4.1. İnsan Menopozal Gonadotropin (hMG)

İnsan menopozal gonadotropini (menotropin), postmenopozal kadınların idrarından elde edilen bir preparattır. İlk formülasyonlar düşük saflıkta olup değişken FSH, LH ve hCG içerikleri barındırırken, geliştirilen saflaştırma teknikleri sayesinde her bir gonadotropin için 75 IU'luk biyolojik aktiviteye sahip standart preparatlar üretilebilmiştir (98,102). Menotropin preparatları, hem FSH hem de LH aktivitelerine sahiptir; ancak LH aktivitesi, esasen saflaştırma sürecinde yoğunlaşan idrar kaynaklı hCG'den köken alır. 1999'da tanıtılan yüksek saflıkta menotropin (HP-hMG), subkütan uygulamayı kolaylaştırmış olup, günümüzde konvansiyonel ve yüksek saflıkta menotropin, 1:1 FSH:LH oranıyla ticari olarak sunulmaktadır (103).

#### 2.2.2.4.2. İdrar Kaynaklı FSH Preparatları

İdrar kökenli FSH (urofollitropin), LHnin poliklonal antikorlar aracılığıyla uzaklaştırılmasıyla elde edilir ve çeşitli idrar proteinleriyle birlikte toplanarak liyofilize edilir (103). Daha sonra geliştirilen yüksek saflıkta FSH (HP-FSH) preparatları, monoklonal antikorlar kullanılarak saflaştırılmış ve 1993 yılından itibaren ticari kullanıma sunulmuştur. Bu preparatlar, <0.1 IU LH içeriği ve <%5 oranında tanımlanmamış proteinle yaklaşık 10.000 IU/mg protein özgül aktiviteye sahiptir. HP-FSHnin yüksek saflığı, subkütan enjeksiyon yöntemini mümkün kılarak intramüsküler uygulamaya göre daha az ağrı ve daha iyi hasta toleransı sağlamaktadır. Aynı zamanda subkütan uygulama, hastaların enjeksiyonu kendi başına gerçekleştirebilmesine olanak tanıyarak tedavi sürecini kolaylaştırmakta ve klinik ziyaret ihtiyacını azaltmaktadır (104).

#### 2.2.2.4.3. Rekombinant FSH

Rekombinant FSH üretimi, insan FSH'nin alfa ve beta alt birimlerini kodlayan genlerin, eklenmiş DNA dizileri aracılığıyla plazmid vektör kullanılarak konak hücrenin nükleer DNA'sına entegre edilmesiyle gerçekleşir (102,105). Günümüzde bu amaçla genetik olarak stabil, iyi karakterize edilmiş ve yabancı DNAyı kolayca alabilen Çin hamsteri overi (CHO) hücreleri kullanılmaktadır. CHO hücreleri, büyük ölçekli kültürlerde biyolojik olarak aktif rekombinant gonadotropin üretimi için ideal ortam sunar (105).

Klinik uygulamada iki rekombinant FSH preparatı mevcuttur: follitropin alfa ve follitropin beta. Follitropin alfa, her alt birim için ayrı vektörler içeren hücre bankası ile üretilirken; follitropin beta, her iki alt birimi kodlayan tek bir vektörle sentezlenir. Üretim süreçleri benzer olmakla birlikte, saflaştırma teknikleri farklılık gösterir: Follitropin beta, anyon/katyon değişim, hidrofobik ve boyut dışlama kromatografisiyle saflaştırılırken; follitropin alfa, ek olarak monoklonal antikor tabanlı immünoafinite adımı içerir. Bu farklar, post-translasyonel glikozilasyonda farklı izoform profillerine neden olur; alfa formu daha asidik glikoformlar içerir. Bununla birlikte, her iki preparat da doğal FSH'ye yapısal olarak benzerdir ve immünopotens, in vitro biyolojik aktivite ve karbonhidrat içeriği açısından eşdeğer kabul edilir (101,102,105).

#### 2.2.2.4.4. Uzun Etkili Rekombinant FSH (Korifollitropin Alfa)

FSHnin kısa yarı ömrü, serum düzeylerini sabit tutmak ve folikül gelişiminin sürekliliğini sağlamak için günlük enjeksiyon gerektirir. Enjeksiyon sonrası serum FSH düzeyleri 10–12 saatte pik yapar, ardından düşer ve sabit seviyeye 3–5 gün içinde ulaşır. Bu nedenle, tedavinin ilk beş gününde doz değişimi önerilmez (106).

FSH'nin bu farmakokinetik sınırlılıklarını aşmak amacıyla geliştirilen korifollitropin alfa, FSH beta alt birimine hCGnin C-terminal peptidinin (CTP) füzyonuyla oluşturulmuş uzun etkili bir rekombinant FSH formudur. CTPye ait O-bağlı glikan zincirleri ve siyalik asit kalıntıları, molekülün plazma yarı ömrünü anlamlı ölçüde uzatır. Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde üretilen bu kimerik yapı, doğal FSH ile benzer reseptör afinitesi ve steroidojenik aktivite gösterirken, 65 saate varan uzamış yarı ömrü sayesinde daha uzun süreli etki sağlar. 2010 yılında tanıtılan korifollitropin alfa, tek enjeksiyonla ilk yedi günlük stimülasyonu karşılayabilir. Takip eden günlerde, ovulasyon tetiklenene kadar günlük FSH uygulamasıyla tedavi sürdürülebilir (106,107).

#### 2.2.2.4.5. LH Aktivitesine Sahip Gonadotropin Preparatları

Günümüzde LH aktivitesi içeren üç tip gonadotropin preparatı klinik olarak kullanılmaktadır: idrar kaynaklı hMG (LH aktivitesini hCG'den alır), rekombinant LH (lutropin alfa) ve 2:1 oranında rekombinant FSH-LH kombinasyonu (102). hMG, 1960'lardan beri ovaryan stimülasyonda kullanılmakta olup, LH aktivitesini preparatın

içerdiği idrar kaynaklı hCG'den sağlar. Rekombinant LH (rLH) ise 2000 yılında subkütan enjeksiyon formunda klinik kullanıma girmiştir ve özellikle hipogonadotropik kadınlarda folikül gelişimini desteklemek amacıyla kullanılır. (108). hMG'ye kıyasla rLH, daha yüksek saflık, hassas doz ayarlama ve saf LH glikoproteininden sağlanan doğrudan LH aktivitesi gibi avantajlar sunar. hCG'nin LH reseptörlerine yüksek afinitesi serum LH aktivitesini yaklaşık 30 kat artırırken, rLH'nin yarı ömrü 10–12 saat, hMG'deki hCG kaynaklı LH aktivitesinin yarı ömrü ise 24–31 saattir (109). 2007'de tanıtılan 2:1 oranlı rekombinant FSH-LH kombinasyonu, tek enjeksiyonla LH desteği gereken kadınlar için pratik bir alternatif sunar. Ayrıca, rFSH ve rLH'nin ayrı ayrı uygulanmasına kıyasla benzer farmakokinetik özelliklere (biyoeşdeğerliğe) sahip olduğu gösterilmiştir (110).

#### 2.2.2.4.7. İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG)

hCG, LH pikini taklit eden etkisi sayesinde ovulasyon indüksiyonunda altın standart olarak kabul edilmektedir. Yapısal benzerliklerinden dolayı her iki hormon da aynı LH/hCG reseptörüne bağlanırken, hCG'nin daha uzun yarı ömrü ve yüksek reseptör afinitesi, luteotropik etkisini güçlendirir. Geleneksel olarak kullanılan idrar kaynaklı hCG, 5.000 veya 10.000 IU'luk dozlarla intramüsküler olarak uygulanırken, 2001'de geliştirilen rekombinant hCG (koryogonadotropin alfa), 250 mcg (yaklaşık 6.750 IU) dozda subkütan yolla uygulanır ve yüksek saflığı sayesinde daha iyi tolere edilir (102). Rekombinant hCG (rhCG) ve idrar kaynaklı hCG, ovulasyon tetiklenmesinde benzer klinik etkinliğe sahiptir. Cochrane 2016 meta-analizine göre, canlı doğum ve devam eden gebelik oranları (OR: 1.15; %95 GA: 0.89–1.49), klinik gebelik oranı (OR: 1.06; %95 GA: 0.87–1.29), OHSS insidansı ve toplanan oosit sayısı açısından iki preparat arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki yöntem, benzer güvenlik ve etkinlik profiline sahip olup, seçim genellikle tolere edilebilirlik ve uygulama kolaylığı gibi klinik tercihlere dayanmaktadır (111).

## 2.3. BOLOGNA KRİTERLERİ VE ÖNEMİ

### 2.3.1. Zayıf Ovaryen Yanıt (POR) Tanımı

Ovaryen stimülasyon, in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında embriyo kültürü, transferi ve implantasyonu aşamalarındaki verimsizlikleri telafi etmek amacıyla çoklu oosit toplanmasını hedefler. Ancak, zayıf ovaryen yanıt (POR), düşük oosit verimiyle karakterize bir durum olarak bu hedefi zorlaştırır. IVF uygulanan hastaların %9–24'ünü oluşturan POR hastalarında etiyopatogenez karmaşıktır; yaşa bağlı folikül tükenmesi, endometriozis hastalığı, genetik değişiklikler, ovaryen cerrahiler, pelvik adezyonlar, metabolik, toksik, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar gibi nedenler içerir (112). POR yönetiminde etkili bir strateji henüz belirlenememiş olup, bu alandaki kanıt eksikliği, büyük ölçüde tanımlar arasındaki çeşitlilikten kaynaklanır ve bu nedenle standardize bir tanıma ihtiyaç duyar. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE), POR tanısındaki biyobelirteç çeşitliliğini (AMH, AFC, FSH) ve klinik çalışmalardaki karşılaştırılabilirlik eksikliğini gidermek için 2011'de Bologna kriterlerini geliştirmiştir. Bu kriterler, POR tanısını basit, tekrarlanabilir ve global olarak standartlaştırmayı amaçlar (4).

Bologna kriterleri, şu üç şarttan en az ikisinin varlığını gerektirir: ileri kadın yaşı (≥40) veya diğer risk faktörleri (FMR1 premutasyonu, Turner sendromu, ovaryan endometrioma, ovaryan cerrahi, kemoterapi öyküsü, klamidya enfeksiyonu öyküsü), önceki IVF siklusunda zayıf yanıt (≤3 oosit) veya anormal ovaryen rezerv testi (AMH <1.1 ng/mL veya AFC <5-7), ileri yaş veya anormal ORT yoksa, maksimal stimülasyona rağmen iki zayıf yanıt epizodu POR tanısını koydurur (4).

### 2.3.2. POR Hastalarında Ovaryen Stimülasyon

POR hastalarında ovaryen stimülasyon, folikül gelişimini optimize etmek için genellikle gonadotropin tedavilerine dayanır; rekombinant ve pürifiye gonadotropinlerin etkinliği, POR hastalarında oosit verimi ve gebelik oranları açısından karşılaştırılmaktadır. Rekombinant folikül stimüle edici hormon (rFSH), saf FSH aktivitesiyle standardize bir tedavi sunarken, human menopozal gonadotropin (hMG), FSH'ye ek olarak luteinize edici hormon (LH) aktivitesi içerir ve özellikle düşük LH seviyelerine sahip hastalarda oosit kalitesini artırabileceği öne sürülmüştür (113).

Kontrollü ovaryen stimülasyonda (COS) yüksek saflıkta menotropin (HP-hMG), menotropin (hMG) ve rekombinant FSH'nin (rFSH) etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran çalışmalar, farklı hasta popülasyonlarında çeşitli bulgular sunmaktadır. GnRH antagonist protokollerinde zorunlu tek blastosist transferi uygulanan bir çalışmada, HP-hMG'nin metafaz II oosit oranı, fertilizasyon ve devam eden gebelik oranları açısından rFSH ile eşdeğer etkinlikte (non-inferior) olduğu gösterilmiştir (114). Başka bir çalışmada, hMG (%24,4), HP-hMG (%32,4) ve rFSH (%30,1) gruplarında canlı doğum oranları (LBR) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş ($p = 0,09$), ancak siklus başına toplam gonadotropin dozu hMG (2685 ± 720 IU) ve HP-hMG (2903 ± 867 IU) gruplarında rFSH'ye (2268 ± 747 IU) kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu, rFSH'nin benzer LBR sağlarken daha düşük dozlar gerektirdiğini ortaya koymaktadır (115).

Bologna kriterlerine uygun zayıf ovaryan yanıtlı (POR) hastalarında, corifollitropin alfa ile HP-hMG (75 IU/gün) kombinasyonunun yüksek doz rFSH ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, matür oosit sayısında fark gözlenmemiştir. Ancak, corifollitropin alfa + HP-hMG, rFSH'ye kıyasla siklus iptal oranlarını azaltarak ovaryan yanıtı iyileştirmiştir (116). LH takviyesinin oosit kalitesini artırabileceği öne sürülse de, bir Cochrane derlemesi antagonist protokollerde belirgin bir fayda göstermediğini bildirmiştir (117). Söz konusu çalışmada, HP-hMG'nin düşük yan etki profiliyle (nadir progesteron artışı, OHSS yok) güvenli olduğu rapor edilmiştir (116). POR hastalarında yapılan başka bir çalışmada, sabit GnRH antagonist protokolünde 150 µg corifollitropin alfa + 300 IU hp-HMG (Grup A) ve 300 IU günlük rFSH (Grup B) karşılaştırılmış, devam eden gebelik oranları Grup A'da %14,3 (11/77) ve Grup B'de %15,7 olup, anlamlı fark gözlenmemiştir (OR = 0,9, %95 GA: 0,4–2,4). Biyokimyasal/klinik gebelik, canlı doğum oranları ve oosit sayıları benzer bulunmuştur (118) .

### 2.3.3. POR Hastalarında Heterojenite

Zayıf ovaryen yanıt (POR) hastalarının heterojenliği, yaş, oosit sayısı ve ovaryen rezerv belirteçleri gibi faktörlere bağlı prognostik farklılıklar nedeniyle Bologna kriterleri tartışmalara yol açmıştır. Kriterler ile tanımlanan POR popülasyonunda bile önemli ölçüde heterojenlik sürmekte; bu, yaş ve risk faktörlerinin

kombinasyonuyla ortaya çıkan çeşitli POR alt gruplarıyla kendini göstermektedir. İlk çalışmalar, Bologna kriterleri ile tanımlanan POR hastalarında tutarlı bir şekilde düşük canlı doğum oranları (LBR) bildirmiştir (112). Özellikle, La Marca ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir analizde, 210 POR hastasında LBR'nin %5,5 ila %7,4 arasında değiştiği gösterilmiş; Polyzos ve ark. ile Busnelli ve ark. de yaklaşık %6'lık düşük LBR bildirmiştir (3,119,120).

Sonraki araştırmalar, POR hastalarının kötü prognozunu doğrulamış, IVF siklusu başına LBR'nin %2,3 ila %8,7 arasında değiştiğini ve alt gruplar arasında homojenlik eksikliği olduğunu ortaya koymuştur; "genç kanıtlanmış" POR hastalarının en olumlu reprodüktif sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. Retrospektif çalışmalarda, daha genç POR hastalarının taze ve kümülatif LBR'de anlamlı ölçüde daha iyi klinik prognoza sahip olduğu doğrulanmış; örneğin, 15 yıllık bir takipte kümülatif LBR, <30 yaş kadınlarda %22 iken, >43 yaşta %4,4'e düşmüştür (112). Yaş, IVF'de canlı doğumun en önemli öngörücü değişkeni olup, POR hastalarında gebelik oranları normal yanıt verenlere kıyasla daha düşüktür; ancak genç POR hastalarında sonuçlar kabul edilebilir düzeydedir (119).

Bologna kriterleri, POR hastalarını beş farklı fenotipte sınıflandırmaya olanak tanır: i) önceki zayıf yanıt ve yaş ≥40, ii) önceki zayıf yanıt ve anormal ovaryen rezerv, iii) yaş ≥40 ve anormal ovaryen rezerv (beklenen POR), iv) önceki zayıf yanıt, yaş ≥40 ve anormal ovaryen rezerv, v) maksimal stimülasyona rağmen iki önceki POR siklusu (119). Ancak, bu kriterlerin homojen bir grup tanımlayıp tanımlamadığı tartışmalıdır; farklı alt grupların temel özellikler ve klinik prognozlar açısından ayrıştığı öne sürülmüştür. BC'nin doğrulanmasına ve tanımladığı POR kategorilerinde sonuçların değerlendirilmesine yönelik veri eksikliği, POR araştırmalarının yorumlanmasında zorluklar yaratmakta ve klinik uygulama ile araştırma planlamasını sınırlamaktadır (112,119).

### 2.3.4. POR Hastalarında Adjuvan Tedavi Yaklaşımları

Son yıllarda, POR hastalarında IVF tedavisi sırasında gebelik başarısını artırmak için çok sayıda adjuvan tedavi önerilmiştir. COS sırasında adjuvan tedaviler, foliküler gelişimi, oosit kalitesini, embriyo kalitesini veya endometriyal alıcılığı iyileştirerek IVF başarısını artırmayı hedefler. En sık önerilen adjuvan tedaviler

arasında androjenler (DHEA), aromataz inhibitörleri (letrozol), steroid hormonlar (östradiol, progesteron), rekombinant LH, klomifen sitrat, büyüme hormonu ve koenzim Q10 bulunmaktadır (121).

Zhang ve ark. (2020) tarafından yapılan sistematik derleme ve ağ meta-analizi, Bologna kriterlerine göre POR tanımı ile seçilmiş hastalarda çeşitli adjuvan tedavilerin IVF sonuçlarını incelemiştir. Çalışma bulgularına göre, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve koenzim Q10 (CoQ10) kullanan gruplarda kontrol protokolüne kıyasla klinik gebelik olasılığı anlamlı derecede artmış (DHEA için OR = 2.46, %95 GA 1.16–5.23; CoQ10 için OR = 2.22, %95 GA 1.08–4.58). Büyüme hormonu (GH) adjuvanı uygulananlarda ise ortalama toplanan oosit sayısı (WMD = 1.72, %95 GA 0.98–2.46) ve transfer edilen embriyo sayısı (WMD = 0.67, %95 GA 0.43–0.92) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur. Öte yandan klomifen destekli protokoller en kötü klinik sonuçları vermiş (en düşük gebelik oranları, en yüksek siklus iptal oranları); rekombinant LH (rLH) tedavisinin ise gebelik oranı veya diğer IVF sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Ayrıca, CoQ10 tedavisi siklus iptal oranını belirgin şekilde azaltmıştır (OR = 0.33, %95 GA 0.15–0.74) (121). Adjuvan tedaviler POR hastalarında umut verici görünmekle birlikte, mevcut kanıtların heterojenliği ve çalışmaların metodolojik sınırlılıkları nedeniyle bu tedavilerin yaygın klinik kullanımına geçilmeden önce, yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalarla etkinliklerinin daha net ortaya konması gerekmektedir (121).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için T. C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.01.2025 tarihinde 02 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmış olup Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Kliniği' ne 2020- 2024 yılları arasında başvuran dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 215 kadın değerlendirilmeye alındı. Yalnızca rekombinant FSH (rFSH) kullanılan gruptan 70 hasta, yalnızca yüksek pürifiye insan menopozal gonadotropin (HP-hMG) kullanılan gruptan 53 hasta, rFSH ve HP-hMG kombinasyonu grubundan 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif tasarıma sahip olduğundan, gonadotropin gruplarına hasta dağılımı randomize edilmemiştir. Bu durum, tedavi seçiminde hekimin klinik değerlendirmesine bağlı olarak bazı değişkenlerin gruplar arasında dengesiz dağılmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneklem büyüklüğü, Merkezi Limit Teoremi (Central Limit Theorem)'nin sonuçlarına göre belirlenmiş olup, her alt grupta en az 30 bireyin bulunmasının yeterli olacağı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Bologna kriterlerine göre (Ferraretti, 2011) zayıf ovaryen yanıt veren 21-46 yaş kadınlar uygun kabul edildi. Bir hastayı zayıf ovaryen yanıt veren olarak sınıflandırmak için aşağıdaki kriterlerden üçünden ikisinin bulunması şarttı: (i) ileri kadın yaşı (≥40 yıl) veya zayıf over yanıtı için herhangi bir başka risk faktörü; (ii) zayıf over yanıtı (≤3 oosit); veya (iii) anormal over rezerv testi (AFC < 7 folikül veya AMH < 1,1 ng/ml). İleri kadın yaşı veya anormal over rezervi yokluğunda 2 kez maksimum stimülasyona rağmen zayıf over yanıtı alınan kadınlar da dahil edildi. Çalışma taze embriyo transferlerini kapsamaktadır. Dışlama kriterleri; OPU' da matur oosit elde edilemeyen hastalar, fertilizasyon başarısızlığı, kötü embriyo gelişimi nedeniyle transferi iptal olan hastalar, uterin anomaliler, tedavi edilememiş endokrin bozukluklar, erkek faktör olarak tanımlandı.

Tüm hastalar, menstrüel siklusun erken foliküler fazında transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. Antral folikül sayıları (AFC) ve bazal hormon düzeyleri (FSH, LH, E2, TSH, PRL, AMH) ölçüldü. Ovaryen stimulasyon amacıyla,

her hastanın bireysel klinik özellikleri göz önünde bulundurularak standart antagonist protokol uygulandı. Hastalar tedavi protokollerine göre 3 gruba ayrıldı. Gonadotropin tedavisinde, rekombinant FSH follitropin alfa preperatı Gonal-F® (Merck Serono, İsviçre), yüksek pürifiye insan menopozal gonadotropini(menotropin) Menopur® (Ferring Pharmaceuticals, İsviçre), rekombinant FSH ile yüksek pürifiye HMG kombinasyonu kullanıldı. Gonadotropin dozu hastaların yaşına, over rezervine ve tedavi yanıtına göre bireyselleştirildi. Folikül gelişimi, transvajinal ultrasonografi ile folikül çapları ölçülerek ve serum östradiol düzeyleri takip edilerek değerlendirildi. Antagonist tedaviye, lider folikül çapı yaklaşık 13–14 mm'ye ulaştığında başlandı; antagonist ajan olarak cetrorelix asetat (Cetrotide®, Merck Serono, İsviçre) kullanıldı. Foliküllerin çapı ≥17 mm'ye ulaştığında ovulasyon tetikleyici olarak normal yanıtlı hastalarda standart olarak subkutan yolla 250 mikrogram/0.5 mL (6500 IU'ye eşdeğer) rekombinant hCG Ovitrelle® (Merck Serono, İsviçre) uygulandı.

Oosit toplama işlemi, tetikleme enjeksiyonundan yaklaşık 36 saat sonra gerçekleştirildi; elde edilen oositlerin tümü ICSI yöntemi ile döllendirildi. Laboratuvar koşullarında embriyo gelişimi takip edildi ve embriyo kalitesi, güncel morfolojik değerlendirme kriterlerine göre sınıflandırıldı. Luteal faz desteği olarak, tüm hastalara günde üç defa vajinal 200 mg mikronize progesteron Progestan® (Koçak Farma, Türkiye) başlandı ve en az klinik gebelik belirlenene kadar devam ettirildi. Embriyo transferi 3. veya 5. gün yapıldı; transfer edilen embriyoların tamamı grade 1 veya grade 2 kalitesindeydi. Çoğunlukla tek embriyo transferi tercih edilirken, 73 hastada iki embriyo transferi uygulandı.

Hastaların demografik verileri yaş, primer/sekonder infertilite sınıflaması, kaçıncı ivf sayısı olduğu, bazal hormon düzeyleri (FSH, AMH), ultrasonografik olarak belirlenen antral folikül (AF) sayısı, Bologna paterni, siklus özellikleri (ovaryen stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, gonadotropin doz/gün, tetikleme günü serum E2 düzeyi [peak E2]), siklus sonuçları (toplam oosit sayısı, MII, MI ve GV oosit sayıları, MII oosit oranı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı, elde edilen grade 1 embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve derecesi) ve gebelik sonuçları kaydedildi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, embriyo transferi sonrası elde edilen biyokimyasal gebelik oranı, klinik gebelik oranı ve canlı doğum oranı olarak

belirlendi. Bu amaçla, embriyo transferinden 12 gün sonra yapılan serum β-hCG ölçümünde ≥5 mIU/mL değerleri pozitif olarak kabul edildi. Pozitif β-hCG sonucu elde edilen olgular gebelik takibine alındı. Transfer sonrası yaklaşık 7. Haftada klinik gebelik, intrauterin yerleşimli gestasyonel kese ve fetal kalp atımının ultrasonografik olarak izlenmesiyle doğrulandı. Sekonder sonlanım noktası ise; Toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M1 oosit sayısı, GV oosit sayısı, M2 oosit oranı, fertilize olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı, elde edilen grade 1 embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo derecesi, dondurulan embriyo sayısı, biyokimyasal abortus ve klinik abortus sayıları olarak belirlendi.

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası dilim değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin üç ve üzeri gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını belirlemek amacıyla ise Post-Hoc testler yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi ile incelenmiştir. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 215 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %32,6'sı (n=70) rFSH, %24,7'si (n=53) HP-hMG ve %42,8'i (n=92) rFSH + HP-hMG grubunda yer almaktaydı. Olguların %59,1'i (n=127) 40 yaşın altında, %40,9'u (n=88) ise 40 yaş ve üzerindeydi. İnfertilite öyküsü değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun primer infertilite olduğu görüldü (%73,5; n=158); sekonder infertilite oranı ise %26,5 (n=57) idi.

Bologna kriterlerine göre dağılım incelendiğinde, hastaların %31,6'sı (n=68) "yaş ≥40 + ovaryen rezerv testi (ORT) bozukluğu", %60,0'ı (n=129) "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" ve %8,4'ü (n=18) "yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" paterninde yer almaktaydı.

Transfer edilen embriyo derecesi hastaların %59,1'inde (n=127) grade 1 iken, %40,9'unda (n=88) grade 2 veya karışık (1 ve 2) embriyolar transfer edilmişti. β-hCG sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların %67,4'ünün (n=145) β-hCG'si negatif, %32,6'sının (n=70) pozitifti. İntrauterin gebelik kesesi (IU GS) %75,8 oranında negatif (n=163), %24,2 oranında pozitif (n=52) saptandı.

Canlı doğum oranı %17,7 (n=38) olup, hastaların %82,3'ünde (n=177) canlı doğum gerçekleşmedi. Dondurulan embriyo sayısı değerlendirildiğinde, olguların %98,6'sında (n=212) dondurulan embriyo bulunmazken yalnızca %1,4'ünde (n=3) üç adet embriyo dondurulmuştu. Biyokimyasal abortus %8,4 (n=18) oranında, klinik abortus ise %6,5 (n=14) oranında gözlendi.

**Tablo 1:** Hastaların medikal ve sosyodemografik özelliklerinin sıklık ve yüzde değerleri

| **Parametreler** | **Frekans** | **Yüzde** |
|---|---|---|
| **Grup** | | |
| rFSH | 70 | 32,6 |
| HP-hMG | 53 | 24,7 |
| rFSH + HP-hMG | 92 | 42,8 |
| **Yaş grup** | | |
| < 40 | 127 | 59,1 |
| ≥ 40 | 88 | 40,9 |
| **İnfertilite türü** | | |
| Primer | 158 | 73,5 |
| Sekonder | 57 | 26,5 |
| **Bologna paterni** | | |
| Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu | 68 | 31,6 |
| ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt | 129 | 60,0 |
| Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt | 18 | 8,4 |
| **Transfer edilen embriyo derecesi** | | |
| 1 | 127 | 59,1 |
| 2 ya da 1 ve 2 | 88 | 40,9 |
| **β-hCG** | | |
| Negatif | 145 | 67,4 |
| Pozitif | 70 | 32,6 |
| **İntrauterin gebelik kesesi (IU GS)** | | |
| Negatif | 163 | 75,8 |
| Pozitif | 52 | 24,2 |
| **Canlı doğum** | | |
| Negatif | 177 | 82,3 |
| Pozitif | 38 | 17,7 |
| **Dondurulan embriyo sayısı** | | |
| 0 | 212 | 98,6 |
| 3 adet | 3 | 1,4 |
| **Biyokimyasal abortus** | | |
| Yok | 197 | 91,6 |
| Var | 18 | 8,4 |
| **Klinik abortus** | | |
| Yok | 201 | 93,5 |
| Var | 14 | 6,5 |

Hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm örneklemin yaş ortalaması 37,66 ± 4,33 olup, medyan yaş 39 yıldır (IQR: 35–40). Bazal FSH düzeyi ortalama 10,13 ± 5,79 mIU/mL, medyan 8,9 (IQR: 6,6–11,8) olarak bulunmuştur. AMH değeri ortalama 0,57 ± 0,32 ng/mL, medyan 0,56 (IQR: 0,29–0,80) idi. Ortalama antral folikül sayısı 4,26 ± 1,86, medyan 4 (IQR: 3–6) olup, IVF deneme sayısı ortalama 2,17 ± 1,24, medyan 2 (IQR: 1–3) olarak saptandı.

Ovaryen stimülasyon parametreleri değerlendirildiğinde toplam gonadotropin dozu 3421,67 ± 1166,89 unite, medyan 3150 (IQR: 2625–4050) idi. Toplam gonadotropin günü ortalama 9,12 ± 2,31, medyan 9 (IQR: 8–10); günlük doz 372,21 ± 74,18, medyan 375 (IQR: 300–450) olarak kaydedildi. E2 düzeyi 898,54 ± 653,71 pg/mL, medyan 731 (IQR: 437–1145) idi.

Toplam oosit sayısı 4 ± 2,8, medyan 3 (IQR: 2–5) bulunurken; MII (M2) oosit sayısı 3,07 ± 2,09, medyan 3 (IQR: 1–4); MI oosit sayısı 0,22 ± 0,53, medyan 0 (IQR: 0–0); GV oosit sayısı 0,35 ± 0,67, medyan 0 (IQR: 0–1) idi. MII oosit oranı (M2/toplam oosit) ortalama 0,82 ± 0,21, medyan 0,88 (IQR: 0,67–1) olarak bulundu.

Fertilize olan oosit sayısı 2,19 ± 1,64, medyan 2 (IQR: 1–3) idi. Fertilizasyon oranı ortalama 0,76 ± 0,25, medyan 0,80 (IQR: 0,50–1) olarak belirlendi. Elde edilen embriyo sayısı 1,99 ± 1,46, medyan 2 (IQR: 1–2); grade 1 embriyo sayısı 1 ± 0,95, medyan 1 (IQR: 0–1); transfer edilen embriyo sayısı ise 1,34 ± 0,49, medyan 1 (IQR: 1–2) olarak kaydedildi.

**Tablo 2:** Hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerleri

| | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** |
|---|---|---|
| Yaş | 37,66 ± 4,33 | 39 (35 - 40) |
| Bazal FSH (mIU/mL) | 10,13 ± 5,79 | 8,9 (6,6 - 11,8) |
| AMH (ng/mL) | 0,57 ± 0,32 | 0,56 (0,29 - 0,8) |
| Antral Folikül Sayısı (AFC) | 4,26 ± 1,86 | 4 (3 - 6) |
| IVF deneme sayısı | 2,17 ± 1,24 | 2 (1 - 3) |
| Toplam gonadotropin dozu (unite) | 3421,67 ± 1166,89 | 3150 (2625 - 4050) |
| Toplam gonadotropin günü | 9,12 ± 2,31 | 9 (8 - 10) |
| Doz / gün | 372,21 ± 74,18 | 375 (300 - 450) |
| E2 değeri | 898,54 ± 653,71 | 731 (437 - 1145) |
| Toplam oosit sayısı | 4 ± 2,8 | 3 (2 - 5) |
| MII (M2) oosit sayısı | 3,07 ± 2,09 | 3 (1 - 4) |
| MI (M1) oosit sayısı | 0,22 ± 0,53 | 0 (0 - 0) |
| M2 / toplam oosit | 0,82 ± 0,21 | 0,88 (0,67 - 1) |
| GV oosit sayısı | 0,35 ± 0,67 | 0 (0 - 1) |
| Fertilize olan oosit sayısı | 2,19 ± 1,64 | 2 (1 - 3) |
| Fertilizasyon oranı (%) | 0,76 ± 0,25 | 0,8 (0,5 - 1) |
| Embriyo sayısı (obtained- elde edilen) | 1,99 ± 1,46 | 2 (1 - 2) |
| Grade1 embriyo sayısı | 1 ± 0,95 | 1 (0 - 1) |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 1,34 ± 0,49 | 1 (1 - 2) |

Tablo 3'te gruplara göre hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası değerleri karşılaştırılmıştır. AMH (ng/mL) düzeylerinin gruplar arasında anlamlı olarak farklılaştığı bulunmuştur (p=0,013). post-Hoc Dunn's testi, rFSH grubunun AMH değerlerinin rFSH+HP-hMG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Antral folikül sayısı (AFC) da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklıdır (p<0,001). post-Hoc Dunn's testi, rFSH+HP-hMG grubunun AFC değerlerinin rFSH ve HP-hMG gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Toplam gonadotropin dozu (unite) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır (p<0,001). post-Hoc Dunn's testi, rFSH+HP-hMG grubunun toplam gonadotropin dozunun rFSH ve HP-hMG gruplarından anlamlı olarak daha

yüksek olduğunu; ayrıca HP-hMG grubunun da rFSH grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek doz gerektirdiğini ortaya koymuştur.

Doz/gün değerleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). post-Hoc Dunn's testi, rFSH+HP-hMG grubunun doz/gün değerlerinin rFSH ve HP-hMG gruplarından anlamlı olarak daha yüksek, ayrıca HP-hMG grubunun doz/gün değerlerinin rFSH grubundan daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Toplam oosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,019). post-Hoc Dunn's testi, rFSH+HP-hMG grubunda toplam oosit sayısının rFSH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

MII (M2) oosit sayısı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,045). post-Hoc Dunn's testi, rFSH+HP-hMG grubunun MII oosit sayısının rFSH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

GV oosit sayısı ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,010). post-Hoc Dunn's testi, rFSH grubunda GV oosit sayısının hem HP-hMG hem de rFSH+HP-hMG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Son olarak, fertilize olan oosit sayısı gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (p=0,044). post-Hoc Dunn's testi, rFSH grubunun fertilize oosit sayısının rFSH+HP-hMG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

**Tablo 3:** Gruplara göre hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerlerinin karşılaştırılması

| | **rFSH** | | **HP-hMG** | | **rFSH+HP-hMG** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** | |
| Yaş | 36,7 ± 4,38 | 38 (33 - 40) | 38,23 ± 4,4 | 39 (35 - 41) | 38,07 ± 4,18 | 39 (36 - 40) | 0,081 |
| Bazal FSH (mIU/mL) | 9,61 ± 5,04 | 8,1 (6,38 - 11,7) | 10,29 ± 6,22 | 9,2 (6,6 - 11,35) | 10,43 ± 6,09 | 8,95 (7,1 - 12,17) | 0,513 |
| AMH (ng/mL) | 0,64 ± 0,34 | 0,7 (0,32 - 0,9) | 0,6 ± 0,36 | 0,56 (0,28 - 0,9) | 0,5 ± 0,27 | 0,49 (0,26 - 0,7) | 0,013 |
| Antral Folikül Sayısı (AFC) | 4,64 ± 1,9 | 5 (3 - 6,25) | 4,75 ± 1,85 | 5 (3 - 6) | 3,67 ± 1,69 | 4 (2 - 5) | <0,001 |
| IVF deneme sayısı | 2,34 ± 1,31 | 2 (2 - 3) | 1,85 ± 0,91 | 2 (1 - 2) | 2,22 ± 1,32 | 2 (1 - 3) | 0,065 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Toplam gonadotropin dozu (unite) | 2827,14 ± 842,61 | 2700 (2212,5 - 3487,5) | 3356,6 ± 1023,28 | 3300 (2625 - 4050) | 3911,51 ± 1244,36 | 3600 (3037,5 - 4500) | <0,001 |
| Toplam gonadotropin günü | 8,74 ± 2,14 | 9 (7 - 10) | 9,08 ± 1,98 | 9 (8 - 10) | 9,43 ± 2,57 | 9 (8 - 11) | 0,274 |
| Doz/gün | 325,74 ± 66,33 | 300 (300 - 359,25) | 368,67 ± 62,5 | 375 (300 - 423,75) | 409,62 ± 65,49 | 450 (375 - 450) | <0,001 |
| E2 değeri | 936,87 ± 736,25 | 715 (381 - 1175) | 953,66 ± 616,28 | 772 (582-1294,5) | 837,62 ± 608,49 | 675 (409,5-1088) | 0,391 |
| Toplam oosit sayısı | 4,96 ± 3,57 | 4 (2 - 7) | 3,55 ± 2,07 | 3 (2 - 5) | 3,52 ± 2,3 | 3 (2 - 5) | 0,019 |
| MII (M2) oosit sayısı | 3,63 ± 2,44 | 3 (2 - 5) | 2,92 ± 1,76 | 3 (1 - 4) | 2,72 ± 1,89 | 3 (1 - 3) | 0,045 |
| MI (M1) oosit sayısı | 0,31 ± 0,58 | 0 (0 - 1) | 0,15 ± 0,41 | 0 (0 - 0) | 0,2 ± 0,54 | 0 (0 - 0) | 0,073 |
| M2/toplam oosit | 0,78 ± 0,21 | 0,8 (0,67 - 1) | 0,86 ± 0,2 | 1 (0,71 - 1) | 0,82 ± 0,22 | 1 (0,67 - 1) | 0,102 |
| GV oosit sayısı | 0,57 ± 0,86 | 0 (0 - 1) | 0,19 ± 0,39 | 0 (0 - 0) | 0,28 ± 0,6 | 0 (0 - 0) | 0,010 |
| Fertilize olan oosit sayısı | 2,69 ± 2,14 | 2 (1 - 3) | 2,08 ± 1,24 | 2 (1 - 3) | 1,88 ± 1,29 | 2 (1 - 2) | 0,044 |
| Fertilizasyon oranı (%) | 0,76 ± 0,24 | 0,82 (0,5 - 1) | 0,78 ± 0,24 | 0,8 (0,59 - 1) | 0,75 ± 0,26 | 0,8 (0,5 - 1) | 0,828 |
| Embriyo sayısı (obtained- elde edilen) | 2,36 ± 1,95 | 2 (1 - 3) | 1,85 ± 1,13 | 2 (1 - 2) | 1,79 ± 1,1 | 2 (1 - 2) | 0,268 |
| Grade1 embriyo sayısı | 1,14 ± 1,05 | 1 (0 - 2) | 0,98 ± 0,89 | 1 (0 - 2) | 0,89 ± 0,91 | 1 (0 - 1) | 0,353 |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 1,36 ± 0,51 | 1 (1 - 2) | 1,3 ± 0,46 | 1 (1 - 2) | 1,36 ± 0,48 | 1 (1 - 2) | 0,780 |

Tablo 4'te, gruplara göre hastaların medikal ve sosyodemografik özellikleri ile gebelik sonuçlarının sıklık ve yüzde değerleri karşılaştırılmıştır. Yaş grupları, infertilite türü, transfer edilen embriyo derecesi, β-hCG sonuçları, intrauterin gebelik kesesi (IU GS) ve canlı doğum oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm p>0,05).

Bologna paternleri, dondurulan embriyo sayısı, biyokimyasal abortus ve klinik abortus değişkenlerinde ise Ki-kare testinin varsayımları karşılanmadığı için istatistiksel karşılaştırma yapılamamış ve p değeri raporlanmamıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, Tablo 4'te yer alan medikal ve sosyodemografik değişkenler ile gebelik sonuçları bakımından üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 4:** Gruplara göre hastaların medikal ve sosyodemografik özellikleri ile gebelik sonuçlarının sıklık ve yüzde değerlerinin karşılaştırılması

| | **rFSH** | | **HP- hMG** | | **rFSH+HP- hMG** | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | |
| **Yaş** | | | | | | | 0,181 |
| < 40 yaş | 47 | 67,10 | 27 | 50,90 | 53 | 57,60 | |
| ≥ 40 yaş | 23 | 32,90 | 26 | 49,10 | 39 | 42,40 | |
| **İnfertilite türü** | | | | | | | 0,438 |
| Primer | 52 | 74,30 | 42 | 79,20 | 64 | 69,60 | |
| Sekonder | 18 | 25,70 | 11 | 20,80 | 28 | 30,40 | |
| **Bologna paterni**[a] | | | | | | | - |
| Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu | 21 | 30,00 | 21 | 39,60 | 26 | 28,30 | |
| ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt | 47 | 67,10 | 28 | 52,80 | 54 | 58,70 | |
| Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt | 2 | 2,90 | 4 | 7,50 | 12 | 13,00 | |
| **Transfer edilen embriyo derecesi*** | | | | | | | 0,475 |
| 1 | 44 | 62,90 | 33 | 62,30 | 50 | 54,30 | |
| 2 ya da 1 ve 2 | 26 | 37,10 | 20 | 37,70 | 42 | 45,70 | |
| **Dondurulan embriyo sayısı**[a] | | | | | | | - |
| 0 | 68 | 97,10 | 53 | 100,0 | 91 | 98,90 | |
| 3 adet | 2 | 2,90 | 0 | 0,00 | 1 | 1,10 | |
| **β-hCG** | | | | | | | 0,957 |
| Negatif | 48 | 68,60 | 35 | 66,00 | 62 | 67,40 | |
| Pozitif | 22 | 31,40 | 18 | 34,00 | 30 | 32,60 | |
| **İntrauterin gebelik kesesi (IU GS)** | | | | | | | 0,898 |
| Negatif | 54 | 77,10 | 39 | 73,60 | 70 | 76,10 | |
| Pozitif | 16 | 22,90 | 14 | 26,40 | 22 | 23,90 | |
| **Canlı doğum** | | | | | | | 0,787 |
| Negatif | 58 | 82,90 | 42 | 79,20 | 77 | 83,70 | |
| Pozitif | 12 | 17,10 | 11 | 20,80 | 15 | 16,30 | |
| **Biyokimyasal abortus**[a] | | | | | | | - |
| Yok | 64 | 91,40 | 49 | 92,50 | 84 | 91,30 | |
| Var | 6 | 8,60 | 4 | 7,50 | 8 | 8,70 | |
| **Klinik abortus**[a] | | | | | | | - |
| Yok | 66 | 94,30 | 50 | 94,30 | 85 | 92,40 | |
| Var | 4 | 5,70 | 3 | 5,70 | 7 | 7,60 | |

aKi kare testinin varsayımları karşılanmadığı için p değeri verilmemiştir.

Tablo 5'te, Bologna paterni kombinasyonlarına göre hastaların medikal özellikleri ile ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre bazı değişkenlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Yaş, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (p<0,001). post-Hoc Dunn's testi, "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubundaki hastaların yaş ortalamasının, hem "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu" hem de "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

AMH (ng/mL) değerleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,003). post-Hoc Dunn's testi, "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunun AMH düzeyinin, "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu" grubuna göre anlamlı olarak daha düşük; "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubuna göre ise anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Antral folikül sayısı (AFC) gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (p=0,021). post-Hoc Dunn's testi, "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunun AFC değerinin, hem "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu" hem de "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.

IVF deneme sayısı, gruplar arasında anlamlı olarak farklıdır (p<0,001). post-Hoc Dunn's testi, "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu" grubundaki deneme sayısının, hem "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" hem de "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" gruplarına göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir.

E2 değerinin gruplar arası farklılaştığı bulunsa da (p=,021), post-Hoc Dunn's testi gruplar arası anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmiştir.

Toplam oosit sayısı, gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (p=0,001). post-Hoc Dunn's testi, "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunda toplam oosit sayısının her iki diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

MII (M2) oosit sayısı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001). post-Hoc Dunn's testi, "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunun MII oosit sayısının, hem "Yaş ≥40 + ORT bozukluğu" hem de

"ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.

Fertilizasyon oranı (%) gruplar arasında farklılaştığı bulunmuştur (p=,023), post-Hoc Dunn's testi 'Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu+ önceki zayıf yanıt' grubunun fertilizasyon oranının (%) 'Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu' grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Bunun dışındaki parametreler—bazal FSH, toplam gonadotropin dozu, toplam gonadotropin günü, doz/gün, MI oosit sayısı, M2/toplam oosit oranı, GV oosit sayısı, fertilize olan toplam oosit sayısı, elde edilen embriyo sayısı, grade 1 embriyo sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı—açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

**Tablo 5:** Bologna paterni kombinasyonlarına göre hastaların medikal özelliklerinin ve ovaryen yanıt parametrelerinin ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası dilim değerlerinin karşılaştırılması

| | **Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu** | | **ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt** | | **Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu+ önceki zayıf yanıt** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** | **Ort. ± SS.** | **Medyan (IQR)** | |
| Yaş | 41,54 ± 1,91 | 41 (40 - 42,75) | 35,09 ± 3,51 | 35 (33 - 38) | 41,39 ± 1,88 | 40,5 (40 - 43) | <0,001 |
| Bazal FSH (mIU/mL) | 9,82 ± 5,46 | 8,66 (6,49 - 10,75) | 9,85 ± 5,44 | 8,83 (6,6 - 11,7) | 13,31 ± 8,37 | 12,16 (7,08 - 16,28) | 0,095 |
| AMH (ng/mL) | 0,58 ± 0,3 | 0,57 (0,34 - 0,8) | 0,6 ± 0,33 | 0,58 (0,31 - 0,84) | 0,32 ± 0,28 | 0,26 (0,08 - 0,61) | 0,003 |
| Antral Folikül Sayısı (AFC) | 4,29 ± 1,96 | 4 (3 - 6) | 4,4 ± 1,78 | 4 (3 - 6) | 3,11 ± 1,78 | 3 (2 - 4,25) | 0,021 |
| IVF deneme sayısı | 1,43 ± 0,65 | 1 (1 - 2) | 2,47 ± 1,32 | 2 (2 - 3) | 2,83 ± 1,04 | 3 (2 - 3) | <0,001 |
| Toplam gonadotropin dozu (unite) | 3285,29 ± 1115,34 | 3075 (2400-4331,25) | 3419,26 ± 1120,64 | 3150 (2700 - 4050) | 3954,17 ± 1551,57 | 3900 (2568,75-5287,5) | 0,206 |
| Toplam gonadotropin günü | 8,93 ± 2,1 | 9 (7-10) | 9,15 ± 2,35 | 9 (8 - 10) | 9,67 ± 2,77 | 9,5 (7,75-12) | 0,671 |
| Doz/gün | 366,97 ± 72,52 | 375 (300 - 450) | 371,47 ± 75,81 | 375 (300 - 450) | 397,39 ± 66,92 | 450 (300 - 450) | 0,273 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| E2 değeri | 1049,47 ± 685,91 | 913,5 (571,75-1441,75) | 857,15 ± 659,66 | 721 (384,5-1071,5) | 625 ± 255,81 | 652 (409,25-843) | 0,021 |
| Toplam oosit sayısı | 4,54 ± 3,13 | 4 (2,25 - 6) | 3,97 ± 2,68 | 3 (2 - 5) | 2,11 ± 1,18 | 2 (1 - 3) | 0,001 |
| MII (M2) oosit sayısı | 3,37 ± 1,98 | 3 (2 - 4) | 3,1 ± 2,2 | 3 (2 - 4) | 1,67 ± 0,77 | 1,5 (1 - 2) | 0,001 |
| MI (M1) oosit sayısı | 0,24 ± 0,58 | 0 (0 - 0) | 0,24 ± 0,53 | 0 (0 - 0) | 0,06 ± 0,24 | 0 (0 - 0) | 0,321 |
| M2/toplam oosit | 0,81 ± 0,2 | 0,83 (0,67 - 1) | 0,81 ± 0,22 | 0,86 (0,67 - 1) | 0,86 ± 0,21 | 1 (0,65 - 1) | 0,646 |
| GV oosit sayısı | 0,46 ± 0,78 | 0 (0 - 1) | 0,32 ± 0,62 | 0 (0 - 1) | 0,22 ± 0,55 | 0 (0 - 0) | 0,376 |
| Fertilize olan oosit sayısı | 2,29 ± 1,57 | 2 (1 - 3) | 2,24 ± 1,75 | 2 (1 - 3) | 1,44 ± 0,7 | 1 (1 - 2) | 0,058 |
| Fertilizasyon oranı (%) | 0,73 ± 0,26 | 0,75 (0,5 - 1) | 0,76 ± 0,25 | 0,8 (0,5 - 1) | 0,9 ± 0,2 | 1 (0,92 - 1) | 0,023 |
| Embriyo sayısı (obtained- elde edilen) | 2,04 ± 1,26 | 2 (1 - 3) | 2,04 ± 1,61 | 2 (1 - 2) | 1,44 ± 0,7 | 1 (1 - 2) | 0,149 |
| Grade1 embriyo sayısı | 1,03 ± 1,04 | 1 (0 - 2) | 1,02 ± 0,94 | 1 (0 - 2) | 0,72 ± 0,67 | 1 (0 - 1) | 0,545 |
| Transfer edilen embriyo sayısı | 1,46 ± 0,5 | 1 (1 - 2) | 1,29 ± 0,47 | 1 (1 - 2) | 1,33 ± 0,49 | 1 (1 - 2) | 0,052 |

Tablo 6'da, Bologna paterni kombinasyonlarına göre BHCG, IU GS, canlı doğum ve abortus oranlarının sıklık ve yüzde değerleri karşılaştırılmıştır. BHCG sonuçları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,311). IU GS, canlı doğum, biyokimyasal abortus ve klinik abortus değişkenlerinde ise Ki-kare testinin varsayımları karşılanmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılamamış ve p değeri raporlanmamıştır.

**Tablo 6:** Bologna paterni kombinasyonlarına göre BHCG, IU GS, canlı doğum ve abortus oranlarının sıklık ve yüzde değerlerinin karşılaştırılması

| | **Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu** | | **ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt** | | **Yaş ≥ 40 + ORT bozukluğu+ önceki zayıf yanıt** | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | |
| **BHCG** | | | | | | | 0,311 |
| Negatif | 44 | 64,70 | 86 | 66,70 | 15 | 83,30 | |
| Pozitif | 24 | 35,30 | 43 | 33,30 | 3 | 16,70 | |
| **İntrauterin gebelik kesesi (IU GS)[a]** | | | | | | | - |
| Negatif | 52 | 76,50 | 95 | 73,60 | 16 | 88,90 | |
| Pozitif | 16 | 23,50 | 34 | 26,40 | 2 | 11,10 | |
| **Canlı doğum[a]** | | | | | | | - |
| Negatif | 59 | 86,80 | 101 | 78,30 | 17 | 94,40 | |
| Pozitif | 9 | 13,20 | 28 | 21,70 | 1 | 5,60 | |
| **Biyokimyasal abortus[a]** | | | | | | | - |
| Yok | 60 | 88,20 | 120 | 93,00 | 17 | 94,40 | |
| Var | 8 | 11,80 | 9 | 7,00 | 1 | 5,60 | |
| **Klinik abortus[a]** | | | | | | | - |
| Yok | 61 | 89,70 | 123 | 95,30 | 17 | 94,40 | |
| Var | 7 | 10,30 | 6 | 4,70 | 1 | 5,60 | |

[a]Ki kare testinin varsayımları karşılanmadığı için p değeri verilmemiştir.

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıt grubunda yer alan kadınlarda antagonist protokol altında kullanılan üç farklı gonadotropin yaklaşımının (rekombinant FSH (rFSH), yüksek pürifiye hMG (HP-hMG) ve kombine rFSH + HP-hMG protokolünün) ovaryen yanıt, embriyo gelişimi ve gebelik sonuçlarına etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, taze embriyo transferi yapılan hastalarda gonadotropin türü seçiminin stimülasyon parametrelerini etkilese bile gebelik ve canlı doğum oranları bakımından anlamlı bir fark yaratmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda β-hCG pozitifliği %32,6, intrauterin gebelik kesesi görünümü %24,2 ve canlı doğum oranı %17,7 olarak saptanmıştır. Literatürde zayıf ovaryen yanıtlı hastalar için bildirilen canlı doğum oranlarının geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir. Örneğin, La Marca ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir analiz 210 zayıf ovaryen yanıt (POR) sınıfındaki hastada canlı doğum oranının %5,5 ila %7,4 arasında değiştiğini vurgulamıştır (119). Benzer şekilde Polyzos ve arkadaşları ile Busnelli ve arkadaşları da %6–7 civarında oranlar rapor etmiştir (120,122). Bu oldukça düşük sonuçlar genellikle ileri yaş ağırlıklı, daha ağır rezerv kaybı olan ve siklus iptal oranı yüksek popülasyonları temsil etmektedir. Daha seçilmiş hasta gruplarında, özellikle 40 yaş altı POR popülasyonunda, gebelik oranlarının bir miktar daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Nitekim Drakopoulos ve arkadaşlarının 2017 yılında yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada, 40 yaş altı zayıf yanıtlı kadınlarda devam eden gebelik oranları rFSH kullanan grupta %14,3, kombine protokol uygulanan grupta ise %15,7 olarak bildirilmiştir (118). Çalışmamızda elde edilen %17,7'lik canlı doğum oranı, bu RCT verileriyle uyumlu görünmektedir. Bu farkın, hasta popülasyonumuzun heterojen yapısı, geniş yaş aralığı ve yalnızca iptal edilmeyen siklusların değerlendirilmiş olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Benzer bir şekilde, Errázuriz ve arkadaşlarının Bologna kriterli 917 hastayla gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada da yalnızca taze embriyo transferi yapılan olgular değerlendirilmiş ve canlı doğum oranlarının HP-hMG grubunda %14, kombine grupta %10 olarak benzer düzeyde seyrettiği bildirilmiştir. Çalışmada kümülatif

doğum oranı hp-hMG grubunda daha yüksek olsa da (% 16.9 vs %11.8), regresyon analizinde gonadotropin tipinin klinik sonuca etkisi gösterilememiştir (123).

Çalışmamızda rFSH grubunda toplam oosit, matür (MII) oosit ve fertilize oosit sayısı kombine protokole göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, rFSH'in daha yoğun foliküler yanıt ve daha iyi oosit verimi sağlayabildiğine dair literatür bulgularıyla uyumludur. Shavit ve arkadaşları, antagonist protokol kullanılan bir çalışmada rFSH grubunda HP-hMG grubuna kıyasla daha düşük toplam gonadotropin dozuna rağmen daha yüksek MII oosit ve embriyo sayısına ulaşıldığını bildirmiş; ancak gebelik ve canlı doğum oranlarının iki grup arasında benzer olduğunu vurgulamıştır (124). Kilani ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çalışmada da HP-hMG ile rFSH protokolleri arasında siklus başına gebelik oranı, transfer edilen embriyo başına gebelik ve abortus oranları açısından fark saptanmazken, oosit sayısının rFSH lehine daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (125). Bu çalışmaların tümü, gonadotropin türünün oosit sayısını etkileyebileceğini, ancak klinik gebelik ve canlı doğum gibi majör tedavi sonuçlarında belirleyici olmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da embriyo sayısı ve kalitesi ile gebelik sonuçlarında gonadotropin grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bağlamda elde ettiğimiz bulgular, gonadotropin seçiminin klinik başarıyı sınırlı ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Özellikle çalışmamızda dikkat çekici olan noktalardan biri, kombine gonadotropin protokolü uygulanan hastaların başlangıç rezerv parametrelerinin (AMH ve AFC) diğer gruplara göre belirgin şekilde düşük olmasıdır. Bu durum, klinik pratiğin daha zor ve rezervi daha düşük hastalarda hekimleri kombine protokol kullanımına yönelttiğini düşündürebilir. Aynı grupta toplam ve günlük gonadotropin dozlarının da daha yüksek olması, bu olguların foliküler uyarana daha dirençli olduklarını veya hekimlerin daha yoğun stimülasyon uygulamayı tercih ettiklerini göstermektedir.

Gonadotropin türlerinin ovaryen yanıt ve gebelik üzerindeki etkisine ilişkin mevcut kanıtlar, klinik açıdan belirgin bir üstünlük göstermemektedir. Mendret-Pellerin ve arkadaşlarının zayıf yanıtlı hastalarda korifollitropin + HP-hMG protokolünü yüksek doz rFSH ile karşılaştırdığı çalışmada, MII oosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, kombine protokolün

siklus iptal oranını belirgin şekilde azalttığı ve embriyo transferi gerçekleştirilen siklus oranını anlamlı derecede artırdığı bildirilmiştir (116). Literatürde yüksek LH aktivitesi içeren protokollerin embriyo kalitesini artırabileceği ve granüloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonunu modüle edebileceği öne sürülmüştür (126). Ancak bu teorik avantajlar randomize kontrollü çalışmalarda klinik olarak anlamlı farklılıklara yansımamaktadır. Bizim bulgularımız da, gonadotropin seçiminin canlı doğum sonuçları üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu ve hastaya özgü yaklaşımların gerekli olduğunu göstermektedir. Nitekim, Humaidan ve arkadaşları (2017) tarafından yürütülen büyük bir randomize kontrollü çalışmada genel popülasyonda LH eklemesinin toplam canlı doğum oranını değiştirmediği; ancak rezervi çok düşük veya ağır profildeki POR hastalarında LH+FSH kombinasyonunun yararlı olduğu, daha hafif POR olgularda ise sadece rFSH kullanımının daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir (126). Sonuçlar, gonadotropin seçiminin canlı doğum üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu gösterirken, hasta bazında bireyselleştirilmiş yaklaşımları desteklemektedir. Önemli olan, rezervi çok düşük ve endojen LH aktivitesi sınırlı olgularda LH eklenmesini düşünmek, diğer durumlarda ise FSH bazlı yaklaşımları tercih etmektir (126). Bununla birlikte güncel protokollerin hiçbirinin bu hasta grubunda belirgin üstünlük sağlamadığı görülmektedir.

Bologna kriterleri, zayıf overyan yanıtlı hasta grubunu heterojen bir şekilde tanımladığı için, farklı kombinasyonları karşılayan alt gruplar arasında hem over rezerv göstergelerinde hem de yanıt profillerinde farklılıklar beklenebilir. Çalışmamızda hastalar, (i) yalnızca "yaş ≥40 + ORT bozukluğu" kriterlerini karşılayanlar, (ii) "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" kriterlerini karşılayanlar, (iii) tüm üç kriteri birden karşılayanlar "yaş ≥40 + ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" olarak üç alt gruba ayrılmıştır. Sınıflandırılan alt gruplar arasında hem demografik hem de klinik parametrelerde belirgin farklılıklar saptanmıştır. "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunda yer alan hastaların yaş ortalaması anlamlı derecede daha düşük olup, yaş kriteri içerilmemesi nedeniyle bu alt grupta daha genç hastaların bulunması beklenen bir durumdur. IVF deneme sayısı da gruplar arasında değişmiştir: özellikle "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunda hastalar tanım gereği en az bir başarısız deneme geçirmiş olduklarından dolayı, bu grupta IVF sayısı anlamlı derecede yüksektir.

Over rezerv göstergeleri açısından da alt gruplar arasında farklar saptanmıştır. AMH düzeyi ve antral folikül sayısı (AFC) üç kriteri birden taşıyan grupta en düşük bulunmuştur. Ovaryen yanıt parametreleri incelendiğinde ise elde edilen toplam oosit ve MII (matür) oosit sayısı üç kriteri karşılayan grupta en düşük gözlenmiştir. Bu bulgu, tüm kriterleri taşıyan hastaların en düşük rezerv ve en yetersiz yanıt profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. İlginç olarak, fertilizasyon oranı üç kriteri karşılayan grupta diğerlerine kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, düşük sayıda da olsa gelişen oositlerin daha yüksek kalitede olabileceğini düşündürmektedir. Embriyo parametreleri (toplam embriyo, Grade 1 embriyo, transfer edilen embriyo sayısı) açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Gebelik sonuçları incelendiğinde, alt gruplar arasında β-hCG pozitifliği oranlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ancak üç kriteri karşılayan grupta canlı doğum oranının yalnızca %5,6 olarak izlenmesi, bu grubun oldukça ağır bir prognostik profile sahip olduğunu göstermektedir. Buna karşın "ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt" grubunda canlı doğum oranının %21,7'ye ulaşması, genç yaşın ve nispeten daha iyi oosit kalitesinin klinik başarıda kritik rol oynadığını desteklemektedir. Ancak örneklem büyüklüğü sınırlı olduğundan istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ayrıca çalışmamızda biyokimyasal ve klinik abortus oranları gonadotropin grupları arasında sayısal farklılıklar göstermiş olsa da, abortus ile sonuçlanan olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır; bu nedenle abortus oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir karşılaştırma mümkün değildir. Bu bulgular literatürle büyük ölçüde örtüşmektedir. Bozdağ ve arkadaşları Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıt sınıfındaki 821 hastada yaptıkları çalışmada genel canlı doğum oranının %10'un altında olduğunu ve yaşın belirleyici bir faktör olduğunu bildirmiş olup özellikle yaş <40 olan hastalarda doğum oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (127). Çalışmamızda da genç yaş grubundaki hastaların nispeten daha iyi gebelik sonuçları (ORT bozukluğu + önceki zayıf yanıt grubu, LBR %21,7) elde ettiği görülmüştür. Özellikle genç yaş grubunun daha iyi gebelik sonuçları elde etmesi, literatürün en tutarlı bulgularından biridir.

Over rezerv belirteçleri olan AMH ve AFC'nin düşük oosit yanıtını öngörmedeki gücü, birçok meta-analiz tarafından desteklenmektedir. Ancak bu belirteçlerin gebelik veya canlı doğumu öngörme yeteneği oldukça sınırlıdır; çünkü bu

parametreler yalnızca elde edilebilecek oosit sayısını tahmin edebilir, oosit kalitesini ise yaş belirler. Lebovitz ve arkadaşlarının geniş serili çalışması, canlı doğumun en güçlü iki bağımsız belirleyicisinin yaş ve elde edilen toplam oosit sayısı olduğunu göstermiştir (128). Çalışmamızda da kombine protokol grubunun düşük AMH/AFC ile daha düşük oosit yanıtı verdiği, buna rağmen gebelik ve canlı doğum oranları gruplar arasında benzer olduğu görüldü. Bu durum, zayıf yanıtlı hastalarda rezerv düşüklüğünün elde edilen oosit sayısını etkilese bile, gebelik başarısının doğrudan AMH/AFC ile ilişkili olmadığını ve gonadotropin protokolünün gebelik üzerinde sınırlı etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, gonadotropin türleri arasında gebelik ve canlı doğum oranları bakımından anlamlı bir fark saptanmamış olmasının yanı sıra, Bologna alt grupları değerlendirildiğinde klinik başarının daha çok hastaya ait biyolojik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle rezervi en düşük olan üç kriterli grupta canlı doğum oranının belirgin şekilde düşük seyretmesi ve daha genç hastalardan oluşan grupta canlı doğum oranlarının göreceli olarak daha yüksek bulunması, literatürle tutarlı biçimde, yaş ve ovaryen rezerv düzeyinin zayıf yanıtlı hasta grubunda klinik sonuçların en güçlü belirleyicileri arasında yer aldığını göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda yaş ve rezerv parametreleri ile gebelik başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendiren doğrudan bir istatistiksel analiz yapılmadığından, bu sonuçlar nedensellikten çok eğilim düzeyinde yorumlanmalıdır. Yine de gözlenen klinik dağılım, zayıf yanıtlı hastalarda tedavi başarısının gonadotropin seçiminden ziyade hastanın biyolojik profili ile daha yakından ilişkili olduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunun yönetiminde protokol seçimine aşırı vurgu yapmak yerine, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı, gerçekçi prognostik danışmanlık ve beklenti yönetimi önceliklendirilmelidir. Mevcut bulgular, zayıf yanıtlı hastalarda klinik sonuçları iyileştirebilmek için daha homojen popülasyonlarda yapılacak prospektif çalışmalara ve yeni tedavi stratejilerine duyulan ihtiyacı açıkça ortaya koymaktadır.

Buna ek olarak zayıf ovaryen yanıtlı hastalarda farklı tedavi stratejilerine ilişkin güncel literatür de giderek genişlemektedir. Klasik protokollerin yanında son yıllarda mild stimülasyon, dual stimulation yaklaşımları, luteal faz stimülasyonu ve doğal siklus IVF gibi alternatif stratejiler de kullanılmaktadır (96,97). Ayrıca DHEA,

transdermal testosteron, büyüme hormonu, koenzim Q10 ve PRP gibi adjuvan tedaviler de literatürde değerlendirilmiştir (121). Literatürdeki meta-analizler, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından stimülasyon protokolleri arasında belirgin bir üstünlük göstermemiş olup, ESHRE'nin güncel ovaryen stimülasyon kılavuzu da bu alanda kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının önemini vurgulamaktadır (96). Bu nedenle zayıf yanıtlı hastalarda farklı protokoller ve destek tedavileri araştırılmaya devam etmekte olup, etkinlikleri konusunda hâlen net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Çalışmamızın bazı metodolojik ve istatistiksel sınırlamaları mevcuttur. Öncelikle, gonadotropin protokolü seçiminin randomize yapılmamış olması, tedavi seçimi klinisyen tercihi ve hasta özelliklerine göre belirlendiği için seçim yanlılığı oluşturabilir. Ayrıca gruplar arasında yaş ve over rezervi gibi temel özelliklerde tam denge sağlanamaması, sonuçların bu farklılıklardan etkilenme riskini artırmaktadır. Bu nedenle bulgular yorumlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmaya yalnızca embriyo transferi yapılabilen siklusların dahil edilmesi, siklus iptali ya da embriyo gelişim yetersizliği nedeniyle transfer yapılamayan olguların dışlanmasına yol açmıştır. Bu durum, düşük yanıt veren hasta grubunun analiz dışında kalmasına ve sonuçların olduğundan daha olumlu görünmesine neden olabilecek bir seçim yanlılığı yaratmaktadır. Ek olarak, çalışmada erkek faktörü infertilite ve uterin anomaliler gibi bazı potansiyel etkileyici faktörlerin dışlanmış olması, gruplar arası karşılaştırmalarda homojenite sağlasa da, elde edilen bulguların zayıf yanıtlı popülasyona genellenebilirliğini sınırlayabilir. Bazı ikincil sonlanımlar (örneğin biyokimyasal ve klinik abortus oranları, dondurulmuş embriyo sayısı) ise düşük vaka sayısı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Alt gruplara yönelik analizlerde de örneklem yetersizliği nedeniyle çok değişkenli modeller kurulmamış ve bulgular yalnızca eğilim düzeyinde yorumlanabilmiştir. Ayrıca çalışmanın retrospektif ve gözlemsel doğası, nedensellik çıkarımı yapılmasını sınırlayan temel bir metodolojik kısıtlılık oluşturmaktadır.

Çalışmamızın dikkat çekici güçlü yönleri bulunmaktadır. Geniş bir hasta kohortuyla yürütülmesi, elde edilen sonuçların istatistiksel gücünü ve güvenilirliğini artırmıştır. Bologna kriterlerine göre yapılan net hasta sınıflaması sayesinde zayıf ovaryen yanıtlı grubun heterojen yapısı içinde anlamlı alt grup analizleri yapılabilmiş

ve bu durum klinik pratiğe bireyselleştirilmiş tedavi açısından önemli katkı sağlamıştır. Ara sonlanımlar yerine canlı doğum gibi hasta açısından en anlamlı ve uluslararası standartlarla uyumlu bir sonlanımın seçilmesi, çalışmanın klinik değerini güçlendirmiştir. Bunun yanı sıra verilerin gerçek yaşam pratiğini yansıtan klinik takip süreçleriyle elde edilmiş olması, bulguların dış geçerliliğini artırmıştır. Çalışma aynı zamanda literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır; çünkü Bologna kriterlerine göre tanımlanmış zayıf ovaryen yanıtlı hastalarda rFSH ve HP-hMG protokollerinin karşılaştırıldığı, üstelik bunu canlı doğum üzerinden değerlendiren güncel çalışma sayısı sınırlıdır. Bu araştırma, tedavi etkinliğini nihai sonuçlar üzerinden ortaya koyarak klinisyenlere daha uygulanabilir ve rehber niteliğinde veri sunmakta, ayrıca alt gruplara yönelik bulgularıyla kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu yönleriyle çalışma, hem mevcut literatürü güçlendirmekte hem de gelecekte yapılacak araştırmalara referans olabilecek nitelikte özgün bilgiler içermektedir.

# 6. SONUÇLAR

Bu çalışma, Bologna kriterlerine göre zayıf ovaryen yanıtlı kadınlarda antagonist protokol altında uygulanan farklı gonadotropin türlerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Bulgularımız, rFSH, HP-hMG ve kombine (rFSH + HP-hMG) protokolleri arasında β-hCG pozitifliği, klinik gebelik ve canlı doğum oranları bakımından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Oosit verimi ve gonadotropin gereksinimi gibi stimülasyon parametrelerinde bazı farklılıklar gözlense de, bu varyasyonların gebelik sonuçlarına anlamlı düzeyde yansımadığı saptanmıştır. Bu sonuç, antagonist protokol altında gonadotropin türünün zayıf yanıtlı hasta grubunda klinik başarıyı belirleyen başlıca faktör olmadığını düşündürmektedir.

Bologna alt gruplarının değerlendirilmesi ise, özellikle üç kriteri aynı anda karşılayan hastalarda ovaryen rezerv göstergeleri ve oosit veriminin belirgin şekilde düşük seyrettiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, çalışma tasarımı gereği yaş ve rezerv parametreleri ile gebelik başarısı arasındaki ilişkiyi doğrudan analiz eden bir istatistiksel model oluşturulmamış olduğundan, bu bulgular eğilim düzeyinde yorumlanmalıdır. Genel olarak, sonuçlarımız gonadotropin seçiminin tek başına klinik başarıyı belirlemediğini; zayıf yanıtlı hastaların yönetiminde bireyselleştirilmiş yaklaşım, doğru hasta değerlendirmesi ve gerçekçi prognostik danışmanlığın ön planda tutulması gerektiğini göstermektedir. Daha güçlü çıkarımlar yapılabilmesi için homojen alt gruplarda yürütülecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKÇA


1. Infertility Prevalence Estimates, 1990-2021. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2023. 1 s.
2. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. Fertility and Sterility. Eylül 2015;104(3):612-619.e3.
3. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, Blockeel C, Stoop D, Haentjens P, vd. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. Reproductive BioMedicine Online. Nisan 2014;28(4):469-74.
4. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, vd. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human Reproduction. 01 Temmuz 2011;26(7):1616-24.
5. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. J Ovarian Res. Aralık 2015;8(1):76.
6. Filicori M. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. Human Reproduction Update. 01 Kasım 2002;8(6):543-57.
7. Larose H, Shami AN, Abbott H, Manske G, Lei L, Hammoud SS. Gametogenesis: A journey from inception to conception. Içinde: Current Topics in Developmental Biology. Elsevier; 2019. s. 257-310.
8. Motta P. The ultrastructure of human reproduction. 1. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. Human Reproduction Update. 01 Mayıs 1997;3(3):281-97.
9. Hancock GV, Wamaitha SE, Peretz L, Clark AT. Mammalian primordial germ cell specification. Development. 15 Mart 2021;148(6):dev189217.
10. Telfer EE, Grosbois J, Odey YL, Rosario R, Anderson RA. Making a good egg: human oocyte health, aging, and in vitro development. Physiological Reviews. 01 Ekim 2023;103(4):2623-77.
11. Hugh S. Taylor LP, Emre Seli. Section 1: Reproductive Phisiology Chapter 2: The Ovary–Embryology and Development. İçinde: Speroff Clinical Gynecologic Endocrinology and İnfertility. 9. edition. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences Yale School of Medicine New Haven, Connecticut;
12. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond B. 22 Ekim 1963;158(972):417-33.
13. Gondos B, Westergaard L, Byskov AG. Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: Ultrastructural and squash preparation study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Temmuz 1986;155(1):189-95.

14. Li R, Albertini DF. The road to maturation: somatic cell interaction and self-organization of the mammalian oocyte. Nat Rev Mol Cell Biol. Mart 2013;14(3):141-52.
15. Myers M, Morgan FH, Liew SH, Zerafa N, Gamage TU, Sarraj M, vd. PUMA regulates germ cell loss and primordial follicle endowment in mice. REPRODUCTION. Ağustos 2014;148(2):211-9.
16. Aitken RJ, Findlay JK, Hutt KJ, Kerr JB. Apoptosis in the germ line. REPRODUCTION. Şubat 2011;141(2):139-50.
17. Da Silva SJM, Bayne RAL, Cambray N, Hartley PS, McNeilly AS, Anderson RA. Expression of activin subunits and receptors in the developing human ovary: activin A promotes germ cell survival and proliferation before primordial follicle formation. Developmental Biology. Şubat 2004;266(2):334-45.
18. Kerr B, Garcia-Rudaz C, Dorfman M, Paredes A, Ojeda SR. NTRK1 and NTRK2 receptors facilitate follicle assembly and early follicular development in the mouse ovary. REPRODUCTION. Temmuz 2009;138(1):131-40.
19. Soyal SM, Amleh A, Dean J. FIGα, a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation. Development. 01 Kasım 2000;127(21):4645-54.
20. Bouilly J, Bachelot A, Broutin I, Touraine P, Binart N. Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort. Hum Mutat. Ekim 2011;32(10):1108-13.
21. Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WHB. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. Molecular Human Reproduction. 01 Şubat 2012;18(2):79-87.
22. Rojas J, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Calvo M, Mejías J, Rojas M, vd. Physiologic Course of Female Reproductive Function: A Molecular Look into the Prologue of Life. Journal of Pregnancy. 2015;2015:1-21.
23. Sánchez F, Smitz J. Molecular control of oogenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. Aralık 2012;1822(12):1896-912.
24. Jonard S. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. Human Reproduction Update. 01 Mart 2004;10(2):107-17.
25. Huang T hong, Chen F rui, Zhang Y nan, Chen S qi, Long F yi, Wei J jing, vd. Decreased GDF9 and BMP15 in follicle fluid and granulosa cells and outcomes of IVF-ET among young patients with low prognosis. J Assist Reprod Genet. Mart 2023;40(3):567-76.
26. Orisaka M, Jiang JY, Orisaka S, Kotsuji F, Tsang BK. Growth Differentiation Factor 9 Promotes Rat Preantral Follicle Growth by Up-Regulating Follicular Androgen Biosynthesis. Endocrinology. 01 Haziran 2009;150(6):2740-8.
27. Findlay JK, Drummond AE, Dyson ML, Baillie AJ, Robertson DM, Ethier JF. Recruitment and development of the follicle; the roles of the transforming growth factor-β superfamily. Molecular and Cellular Endocrinology. Mayıs 2002;191(1):35-43.
28. Fraser HM. Regulation of the ovarian follicular vasculature. Reprod Biol Endocrinol. Aralık 2006;4(1):18.

29. Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. Human Reproduction Update. 01 Nisan 2008;14(2):159-77.
30. Young JM, McNeilly AS. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle. REPRODUCTION. Ekim 2010;140(4):489-504.
31. Kobayashi M, Nakano R, Ooshima A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotrophins and gonadal steroids confirms the “two-cell, two-gonadotrophin” hypothesis of steroidogenesis in the human ovary. Journal of Endocrinology. Eylül 1990;126(3):483-NP.
32. Rodgers RJ, Irving-Rodgers HF. Formation of the Ovarian Follicular Antrum and Follicular Fluid1. Biology of Reproduction. 01 Haziran 2010;82(6):1021-9.
33. Regan SLP, Knight PG, Yovich JL, Leung Y, Arfuso F, Dharmarajan A. Granulosa Cell Apoptosis in the Ovarian Follicle—A Changing View. Front Endocrinol. 02 Mart 2018;9:61.
34. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Human Reproduction Update. 01 Ocak 2012;18(1):73-91.
35. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. Fertility and Sterility. Temmuz 2003;80(1):116-22.
36. Fauser BCJM, Van Heusden AM. Manipulation of Human Ovarian Function: Physiological Concepts and Clinical Consequences*. Endocrine Reviews. 01 Şubat 1997;18(1):71-106.
37. McNeilly AS. Diagnostic applications for inhibin and activins. Molecular and Cellular Endocrinology. Ağustos 2012;359(1-2):121-5.
38. Knight PG, Satchell L, Glister C. Intra-ovarian roles of activins and inhibins. Molecular and Cellular Endocrinology. Ağustos 2012;359(1-2):53-65.
39. Knight PG, Glister C. TGF-β superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction. Ağustos 2006;132(2):191-206.
40. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. Endocrine Reviews. 01 Şubat 2011;32(1):81-151.
41. Masui Y, Markert CL. Cytoplasmic control of nuclear behavior during meiotic maturation of frog oocytes. J Exp Zool. Haziran 1971;177(2):129-45.
42. Bornslaeger EA, Mattei P, Schultz RM. Involvement of cAMP-dependent protein kinase and protein phosphorylation in regulation of mouse oocyte maturation. Developmental Biology. Nisan 1986;114(2):453-62.
43. Hinckley M, Vaccari S, Horner K, Chen R, Conti M. The G-protein-coupled receptors GPR3 and GPR12 are involved in cAMP signaling and maintenance of meiotic arrest in rodent oocytes. Developmental Biology. Kasım 2005;287(2):249-61.
44. Mehlmann LM, Saeki Y, Tanaka S, Brennan TJ, Evsikov AV, Pendola FL, vd. The $G_s$ -Linked Receptor GPR3 Maintains Meiotic Arrest in Mammalian Oocytes. Science. 10 Aralık 2004;306(5703):1947-50.
45. Zhang M, Su YQ, Sugiura K, Xia G, Eppig JJ. Granulosa Cell Ligand NPPC and Its Receptor NPR2 Maintain Meiotic Arrest in Mouse Oocytes. Science. 15 Ekim 2010;330(6002):366-9.

46. Tomikawa J, Uenoyama Y, Ozawa M, Fukanuma T, Takase K, Goto T, vd. Epigenetic regulation of *Kiss1* gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 15 Mayıs 2012 [a.yer 12 Nisan 2025];109(20). Erişim adresi: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1114245109
47. Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Administration of Moderate and High Doses of Gonadotropins to Female Rats Increases Ovarian Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and VEGF Receptor-2 Expression that Is Associated to Vascular Hyperpermeability1. Biology of Reproduction. 01 Haziran 2003;68(6):2164-71.
48. Murdoch W, McDonnel A. Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. Reproduction. 01 Haziran 2002;123(6):743-50.
49. Russell DL, Robker RL. Molecular mechanisms of ovulation: co-ordination through the cumulus complex. Human Reproduction Update. 01 Mayıs 2007;13(3):289-312.
50. Norris RP, Freudzon M, Mehlmann LM, Cowan AE, Simon AM, Paul DL, vd. Luteinizing hormone causes MAP kinase-dependent phosphorylation and closure of connexin 43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption. Development. 01 Ekim 2008;135(19):3229-38.
51. Solc P, Schultz RM, Motlik J. Prophase I arrest and progression to metaphase I in mouse oocytes: comparison of resumption of meiosis and recovery from G2-arrest in somatic cells. Molecular Human Reproduction. 01 Eylül 2010;16(9):654-64.
52. Adhikari D, Liu K. The regulation of maturation promoting factor during prophase I arrest and meiotic entry in mammalian oocytes. Molecular and Cellular Endocrinology. Ocak 2014;382(1):480-7.
53. Oh JS, Susor A, Conti M. Protein Tyrosine Kinase Wee1B Is Essential for Metaphase II Exit in Mouse Oocytes. Science. 22 Nisan 2011;332(6028):462-5.
54. Oh JS, Susor A, Schindler K, Schultz RM, Conti M. Cdc25A activity is required for the metaphase II arrest in mouse oocytes. Journal of Cell Science. 01 Mart 2013;126(5):1081-5.
55. Markosyan N, Duffy DM. Prostaglandin E2 Acts via Multiple Receptors to Regulate Plasminogen-Dependent Proteolysis in the Primate Periovulatory Follicle. Endocrinology. 01 Ocak 2009;150(1):435-44.
56. Bachelot A, Binart N. Corpus Luteum Development: Lessons from Genetic Models in Mice. Içinde: Current Topics in Developmental Biology [Internet]. Elsevier; 2005 [a.yer 13 Nisan 2025]. s. 49-84. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070215305680039
57. Ottander U, Poromaa IS, Bjurulf E, Skytt Å, Bäckström T, Olofsson JI. Allopregnanolone and pregnanolone are produced by the human corpus luteum. Molecular and Cellular Endocrinology. Temmuz 2005;239(1-2):37-44.
58. García-Pascual CM, Zimmermann RC, Ferrero H, Shawber CJ, Kitajewski J, Simón C, vd. Delta-like ligand 4 regulates vascular endothelial growth factor receptor 2–driven luteal angiogenesis through induction of a tip/stalk phenotype in proliferating endothelial cells. Fertility and Sterility. Aralık 2013;100(6):1768-1776.e1.

59. Mokrý J, Čížková D, Filip S, Ehrmann J, Österreicher J, Kolář Z, vd. Nestin Expression by Newly Formed Human Blood Vessels. Stem Cells and Development. Aralık 2004;13(6):658-64.
60. Weems YS, Lennon E, Uchima T, Raney A, Goto K, Ong A, vd. Is nitric oxide luteolytic or antiluteolytic? Prostaglandins & Other Lipid Mediators. Aralık 2005;78(1-4):129-38.
61. Roughton SA, Lareu RR, Bittles AH, Dharmarajan AM. Fas and Fas Ligand Messenger Ribonucleic Acid and Protein Expression in the Rat Corpus Luteum during Apoptosis-Mediated Luteolysis1. Biology of Reproduction. 01 Nisan 1999;60(4):797-804.
62. Das M, Djahanbakhch O, Hacihanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L, vd. Granulosa Cell Survival and Proliferation Are Altered in Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Mart 2008;93(3):881-7.
63. Georgadaki K, Khoury N, Spandidos DA, Zoumpourlis V. The molecular basis of fertilization (Review). International Journal of Molecular Medicine. Ekim 2016;38(4):979-86.
64. Bianchi E, Wright GJ. Find and fuse: Unsolved mysteries in sperm–egg recognition. PLoS Biol. 13 Kasım 2020;18(11):e3000953.
65. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. Development. 15 Mayıs 2023;150(10):dev201507.
66. Strunz B, Bister J, Jönsson H, Filipovic I, Crona-Guterstam Y, Kvedaraite E, vd. Continuous human uterine NK cell differentiation in response to endometrial regeneration and pregnancy. Sci Immunol. 12 Şubat 2021;6(56):eabb7800.
67. Paria BC, Song H, Dey SK. Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue. Int J Dev Biol. 2001;45(3):597-605.
68. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, vd. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol. Aralık 2016;215(6):684-703.
69. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, vd. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertility and Sterility. Eylül 2017;108(3):393-406.
70. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, vd. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertility and Sterility. Eylül 2017;108(3):393-406.
71. Definition of infertility: a committee opinion. Fertility and Sterility. Aralık 2023;120(6):1170.
72. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 06 Temmuz 2021;326(1):65.
73. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. Gynecological Endocrinology. 03 Ekim 2021;37(10):869-74.
74. Dun EC, Nezhat CH. Tubal Factor Infertility. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Aralık 2012;39(4):551-66.

75. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. Obstetrics & Gynecology. Haziran 2019;133(6):e377-84.
76. Melo P, Georgiou EX, Johnson N, Van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, vd. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 22 Ekim 2020 [a.yer 26 Nisan 2025];2020(10). Erişim adresi: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002125.pub4
77. Missmer SA. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. American Journal of Epidemiology. 15 Ekim 2004;160 (8):784-96.
78. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. Front Endocrinol. 26 Ekim 2022;13:1020827.
79. Bedaiwy MA. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. Human Reproduction. 01 Şubat 2002;17(2):426-31.
80. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertility and Sterility. Eylül 2012;98(3):591-8.
81. Conforti A, Carbone L, Di Girolamo R, Iorio GG, Guida M, Campitiello MR, vd. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertility and Sterility. Mart 2025;123(3):457-76.
82. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. Human Reproduction. 01 Nisan 2015;30(4):840-7.
83. Zhu S, Jiang W, Liao X, Sun Y, Chen X, Zheng B. Effect of diminished ovarian reserve on the outcome of fresh embryo transfer in IVF/ICSI cycles among young women: A retrospective cohort study. BMC Women's Health. 09 Nisan 2024;24(1):230.
84. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, vd. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. Fertility and Sterility. Eylül 2017;108(3):416-25.
85. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Gracia C, Vernon M, Fossum G, vd. Uterine septum: a guideline. Fertility and Sterility. Eylül 2016;106(3):530-40.
86. Bosteels J, Van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, vd. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 05 Aralık 2018 [a.yer 29 Nisan 2025];2018(12). Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009461.pub4
87. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertility and Sterility. Mart 2015;103(3):e18-25.
88. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, vd. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. European Urology. Kasım 2021;80(5):603-20.

89. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, vd. Male infertility. The Lancet. Ocak 2021;397(10271):319-33.
90. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 1 s.
91. The Guideline Group on Unexplained Infertility, Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, vd. Evidence-based guideline: unexplained infertility. Human Reproduction. 03 Ekim 2023;38(10):1881-90.
92. Shingshetty L, Wang R, Feng Q, Maheshwari A, Mol BW. Prognosis-based management of unexplained infertility—why not? Human Reproduction Open [Internet]. 05 Mart 2024 [a.yer 01 Mayıs 2025];2024(2). Erişim adresi: https://academic.oup.com/hropen/article/doi/10.1093/hropen/hoae015/7633735
93. Wasilewski T, Wasilewska J, Łukaszewicz-Zając M, Mroczko B. Subfertility as Overlapping of Nutritional, Endocrine, Immune, and Cardiometabolic Dysregulations—A Study Focused on Biochemical Endophenotypes of Subfertile Couples. JCM. 21 Eylül 2023;12(18):6094.
94. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 29 Nisan 2016 [a.yer 30 Ekim 2025];2016(8). Erişim adresi: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001750.pub4
95. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, vd. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Human Reproduction Update. 01 Eylül 2017;23(5):560-79.
96. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, vd. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. Human Reproduction Open. 01 Şubat 2020;2020(2):hoaa009.
97. Fauser BCJM, Nargund G, Andersen AN, Norman R, Tarlatzis B, Boivin J, vd. Mild ovarian stimulation for IVF: 10 years later. Human Reproduction. 01 Kasım 2010;25(11):2678-84.
98. Leão RDBF, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics. Nisan 2014;69(4):279-93.
99. Fox KM, Dias JA, Van Roey P. Three-Dimensional Structure of Human Follicle-Stimulating Hormone. Molecular Endocrinology. 01 Mart 2001;15(3):378-89.
100. Wide L, Eriksson K, Sluss PM, Hall JE. Serum Half-Life of Pituitary Gonadotropins Is Decreased by Sulfonation and Increased by Sialylation in Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Mart 2009;94(3):958-64.
101. Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. Fertility and Sterility. Nisan 2012;97(4):795-801.
102. Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. Fertility and Sterility. Kasım 2008;90(5):S13-20.

103. Esteves SC, Schertz JC, Verza S, Schneider DT, Zabaglia SF. A comparison of menotropin, highly-purified menotropin and follitropin alfa in cycles of intracytoplasmic sperm injection. Reprod Biol Endocrinol. Aralık 2009;7(1):111.
104. Alviggi C, Revelli A, Anserini P, Ranieri A, Fedele L, Strina I, vd. A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF). Reprod Biol Endocrinol. Aralık 2007;5(1):45.
105. Howles C. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F(R)). Human Reproduction Update. 01 Mart 1996;2(2):172-91.
106. Fauser BCJM, Mannaerts BMJL, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. Human Reproduction Update. 16 Ocak 2009;15(3):309-21.
107. Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. Proc Natl Acad Sci USA. 15 Mayıs 1992;89(10):4304-8.
108. Dhillon S, Keating GM. Lutropin Alfa: Drugs. 2008;68(11):1529-40.
109. Campbell RK. Molecular Pharmacology of Gonadotropins. ENDO. 2005;26(3):291-6.
110. Picard M, Rossier C, Papasouliotis O, Lugan I. Bioequivalence of recombinant human FSH and recombinant human LH in a fixed 2 : 1 combination: two phase I, randomised, crossover studies. Current Medical Research and Opinion. 01 Nisan 2008;24(4):1199-208.
111. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 23 Nisan 2016 [a.yer 16 Mayıs 2025];2016(8). Erişim adresi: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003719.pub4
112. Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, vd. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. Clin Med&#65533;Insights&#65533;Reprod&#65533;Health. Ocak 2020;14:2633494120941480.
113. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, vd. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2014;12(1):17.
114. Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertility and Sterility. Mart 2012;97(3):561-71.
115. Esteves SC, Schertz JC, Verza S, Schneider DT, Zabaglia SF. A comparison of menotropin, highly-purified menotropin and follitropin alfa in cycles of intracytoplasmic sperm injection. Reprod Biol Endocrinol. Aralık 2009;7(1):111.

116. Mendret-Pellerin S, Leperlier F, Reignier A, Lefebvre T, Barrière P, Fréour T. A pilot study comparing corifollitropin alfa associated with hp-HMG versus high dose rFSH antagonist protocols for ovarian stimulation in poor responders. Human Fertility. 02 Nisan 2020;23(2):93-100.
117. Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van Der Veen F, Van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editör. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 24 Mayıs 2017 [a.yer 20 Mayıs 2025];2017(5). Erişim adresi: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005070.pub3
118. Drakopoulos P, Vuong TNL, Ho NAV, Vaiarelli A, Ho MT, Blockeel C, vd. Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial. Human Reproduction. 01 Kasım 2017;32(11):2225-33.
119. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento C, vd. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. J Assist Reprod Genet. Haziran 2015;32(6):931-7.
120. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, vd. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. Human Reproduction. 01 Şubat 2015;30(2):315-22.
121. Zhang Y, Zhang C, Shu J, Guo J, Chang HM, Leung PCK, vd. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Human Reproduction Update. 28 Şubat 2020;26(2):247-63.
122. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Vloeberghs V, vd. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. Human Reproduction. 01 Aralık 2012;27(12):3481-6.
123. Errázuriz J, Romito A, Drakopoulos P, Frederix B, Racca A, De Munck N, vd. Cumulative Live Birth Rates Following Stimulation With Corifollitropin Alfa Compared With hp-hMG in a GnRH Antagonist Protocol in Poor Ovarian Responders. Front Endocrinol. 22 Mart 2019;10:175.
124. Shavit T, Shalom-Paz E, Samara N, Aslih N, Michaeli M, Ellenbogen A. Comparison between stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF with GnRH antagonist protocol. Gynecological Endocrinology. 02 Ağustos 2016;32(8):629-33.
125. Kilani Z. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. Human Reproduction. 01 Haziran 2003;18(6):1194-9.
126. Alviggi C, Vigilante L, Cariati F, Conforti A, Humaidan P. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new? Reprod Biol Endocrinol. 10 Mart 2025;23(S1):38.
127. Bozdag G, Polat M, Yarali I, Yarali H. Live birth rates in various subgroups of poor ovarian responders fulfilling the Bologna criteria. Reproductive BioMedicine Online. Haziran 2017;34(6):639-44.

128. Lebovitz O, Haas J, Mor N, Zilberberg E, Aizer A, Kirshenbaum M, vd. Predicting IVF outcome in poor ovarian responders. BMC Women's Health. 30 Eylül 2022;22(1):395.