

Progesterin Primed Ovaryen Stimülasyon ve Antagonist Protokol Uygulanmış Kötü Over Yanıtlı Hastalarda Siklus Özellikleri, Elde Edilen Oosit ve Embriyo Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Cycle Characteristics, Retrieved Oocyte and Embryo Results of Patients with Poor Ovarian Response who underwent Progesterin Primed Ovarian Stimulation and Antagonist Protocols

^{ID} Sabri Berkem ÖKTEN^a, ^{ID} Cem FIÇICIOĞLU^a

^aAcıbadem Kozyatağı Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Progesterin primed ovaryen stimülasyon (PPOS) veya antagonist protokol uygulanarak kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulanmış kötü over yanıtı kadınların siklus özellikleri, oosit ve embriyo parametrelerinin retrospektif olarak karşılaştırılması. **Gereç ve Yöntem:** Mart 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite nedeniyle başvurmuş hastaların dosyaları tarandı. Taranan dosyalardan PPOS (n:43) uygulanmış ve yaşları eşleştirilmiş antagonist protokol (n:93) uygulanmış, Bologna kriterlerine göre kötü over yanıtı kabul edilen 136 kadın çalışmaya dahil edildi. PPOS protokolünde siklusun 3. gününde günlük 10 mg medroksiprogesteron asetat, gonadotropinler ile birlikte başlanıp ovulasyon tetikleme gününe kadar devam edildi. Antagonist protokolda ise siklusun 3. gününde gonadotropinler başlandı ve önde giden folikül ortalama çapı 14 mm'ye ulaştığında günlük 0,25 mg GnRH antagonisti başlanarak ovulasyon tetikleme gününe kadar devam edildi. Kullanılan total gonadotropin dozları, stimülasyon süreleri, her iki yöntem sonucu elde edilen toplam oosit, metafaz II (M-II) oosit sayıları, maturasyon oranları, toplanan toplam oositlerin 3. ve 5. gün embriyolarına gidiş oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** PPOS ve antagonist grupları arasında kullanılan toplam gonadotropin dozu (4050'ye karşı 4050, p=0,055), stimülasyon süresi (9'a karşı 10 gün, p= 0,083), toplanan toplam oosit sayısı (4'e karşı 3, p=0,523), M-II oosit sayısı (medyan değer 2'ye karşı 2, p=0,194), maturasyon oranları (%71,4'e karşı %66,7, p=0,362), toplam oositlerden 3. gün embriyo elde etme oranı (%92,7'ye karşı %91,2, p=0,721) ve toplam oositlerden 5. gün embriyo elde etme oranı (%66,7'e karşı %66,7, p=0,755) gibi siklus özellikleri ile ilgili parametreler açısından gruplar arasında fark izlenmedi. **Sonuç:** Antagonist preparatlarına göre daha ucuz olması ve daha kolay kullanılması (enjeksiyon yerine oral) gibi avantajlarının yanı sıra PPOS protokolü tüp bebek tedavi başarısını etkileyen önemli parametrelerde, esnek antagonist protokolü ile benzer sonuçlar vermiştir. Fertilite koruyucu amaçlarla oosit dondurma, preimplantasyon genetik tanı veya havuz yöntemi gibi taze transferin planlanmadığı durumlarda MPA ile PPOS, antagonist protokollere iyi bir alternatif olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite; progesterinler; medroksiprogesteron asetat; kontrollü ovaryen hiperstimülasyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective cohort study was to compare the cycle characteristics, oocyte and embryo parameters of women with poor ovarian response (POR) who underwent controlled ovarian hyperstimulation (COH) using progesterin primed ovarian stimulation (PPOS) or antagonist protocol. **Material and Methods:** This was a single-center retrospective cohort study. The records of women with POR (defined by the Bologna criteria) who applied to Acıbadem Kozyatağı Hospital, IVF center between March and September 2022 were evaluated. 43 women who underwent PPOS and 93 age-matched women who underwent antagonist protocol were included to our study. In the PPOS protocol, medroxyprogesterone acetate (MPA) 10 mg/daily was started along with gonadotropins at the 3rd day of cycle and continued until ovulation trigger day. In the antagonist protocol, gonadotropins were started at the 3rd day of cycle and daily 0,25 mg GnRH antagonist injections were started when the mean follicular diameter of the leading follicle reached 14 mm and continued until ovulation trigger day. Total gonadotropin doses, duration of stimulation, number of total oocytes, metaphase II (M-II) oocytes, maturation rates, rates of total oocytes reaching day 3 and 5 embryos were compared between two groups. **Results:** There was no significant difference regarding total gonadotropin use (4050 vs. 4050, p=0,055), duration of stimulation (9 vs. 10 days, p= 0,083), number of total oocytes retrieved (4 vs. 3, p=0,523), number of M-II oocytes (median value 2 vs. 2, p=0,194), maturation rates (71,4% vs. 66,7%, p=0,362), rate of total oocytes reaching day 3 embryos (92,7% vs. 91,2%, p=0,721) and rate of total oocytes reaching day 5 embryos (66,7% vs. 66,7%, p=0,755) between PPOS and antagonist groups. **Conclusion:** In addition to its advantages such as being cheaper and easier to use (oral instead of injections) compared to antagonists, the PPOS protocol provided similar results with flexible antagonist protocol regarding important parameters affecting the success of IVF treatments. In cases like oocyte cryopreservation, preimplantation genetic testing and embryo pooling where fresh embryo transfer is not aimed, PPOS with MPA seems like a good alternative to flexible antagonist protocol.

Keywords: Infertility; progesterins; medroxyprogesterone acetate; controlled ovarian hyperstimulation

Correspondence: Sabri Berkem ÖKTEN
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, İstanbul, Türkiye
E-mail: berkemokten@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 26 Oct 2022

Received in revised form: 21 Dec 2022

Accepted: 22 Dec 2022

Available online: 27 Dec 2022

2587-0084 / Copyright © 2022 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Yardımcı üreme tekniklerinde kontrollü ovaryen hiperstimülasyonun (KOH) amacı, gebeliği sağlamak için gerekli maksimum sayıda olgun oositi elde etmektir. Eş zamanlı olarak foliküllerin gelişiminin sağlandığı bu aşamada, lüteinizan hormonun (LH) erken pikinin ve buna bağlı oosit toplama işleminden önce gelişebilecek prematür ovulasyonun önlenmesi oldukça önemlidir. Hipofiz bezinin baskılanması ile prematür LH pikinin önlenmesi amacıyla uzun yıllardır gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır.¹ GnRH agonist veya antagonistleri her ne kadar bu konuda tatmin edici sonuçlar verse de, günlük enjeksiyon şeklinde uygulanıyor olmalarının verdiği rahatsızlık ve yüksek fiyatları nedeniyle hastalar açısından dezavantaj yaratmaktadırlar.²

Günümüzde vitrifikasyon tekniklerinin gelişmesi ile oosit ve embriyo dondurma seçeneği günlük pratikte daha sık kullanılan ve taze transfer ile benzer başarı oranlarına sahip bir yöntem olup, LH pikinin kontrolünde ve ovulasyonun önlenmesinde yeni yaklaşımların oluşmasının önünü açmıştır.² Bunun sonucunda LH pikini ve dolayısıyla ovulasyonu baskıladığı bilinen ancak endometrium üzerine olumsuz etkisi nedeniyle daha önce KOH'de kullanım alanı bulamayan progestinler, taze embriyo transferi düşünülme; oosit kriyoprezervasyonu, oosit donasyonu, preimplantasyon genetik tanı uygulanacak veya tüm embriyoların dondurulması planlanan sikluslarda, GnRH analoglarına alternatif olarak öne çıkmıştır.³⁻⁵

Progestinlerin, LH pikini ve ovulasyonu etkin şekilde baskılamasının yanı sıra ucuz ve kolay kullanılabilir olması da son yıllarda, farklı progesteron preparatlarının farklı hasta grupları üzerindeki etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmasına yol açmış ve farklı progestin-primed ovaryen stimülasyon (PPOS) protokolleri araştırılmıştır.^{4,6,7} Kuang ve ark. yaptıkları çalışmada, tüp bebek tedavisi gören kadınlarda prematür lüteinizasyonu önlemek amacıyla medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanmış ve agonist protokol (günlük triptorelin) ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar olduğunu raporlamışlardır.³ Wang ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, polikistik over sendromlu kadınlarda kısa antagonist protokol ile MPA kullandıkları PPOS pro-

tokolünü karşılaştırmış ve PPOS'un gebelik sonuçları üzerine olumsuz etkisini gözlemedikleri gibi, ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) insidansının da düşük olduğunu ve yöntemin etkili ve uygulanabilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.⁸

Çalışmadaki amacımız, kliniğimize başvuran ve PPOS veya antagonist protokol uygulanmış kötü over yanıtı hastalarda elde edilen oosit ve embriyo sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız retrospektif kohort bir çalışma olup, etik kurul onayı, Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu (karar no:2022-16/05) tarafından alınmıştır. Tüm prosedürler Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olacak şekilde uygulanmıştır. Mart 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi'ne infertilite nedeniyle başvurmuş hastaların dosyaları taranmış ve PPOS veya kısa antagonist protokol ile KOH uygulanmış, kötü over yanıtı toplam 136 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Taranan dosyalardan hastalara ait yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), anti-müllerian hormon (AMH) değeri, toplam tedavi deneme sayısı, toplam antral folikül sayısı, stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, toplanan toplam oosit, metafaz II (MII), metafaz I (MI) sayıları ve dondurulmuş 5. gün embriyo sayılarının bilgileri toplanmıştır.

Kötü over yanıtı, Bologna kriterlerine göre belirlenmiş olup, şu üç kriterin ikisini barındıran hastalar kötü over yanıtı olarak kabul edilmiştir: 1. İleri kadın yaşı (≥ 40) veya düşük over yanıtı için başka bir risk faktörü 2. Daha önce düşük over yanıtı öyküsü (konvansiyonel protokolda ≤ 3 oosit) 3. Anormal over rezervi testi (AMH $< 0.5-1.1$ ng/mL, AFC $< 5-7$) varlığı.⁹ Kötü over yanıtı olup PPOS uygulanmış tüm kadınlar çalışmaya dahil edilmiş olup, kontrol grubuna ise dahil edilme kriterlerine uygun, antagonist protokol uygulanmış ve yaşları eşleştirilmiş (± 1 yaş) kadınlar alınmıştır. Kronik hastalığı olan ve buna bağlı düzenli ilaç kullanan hastalar, VKİ > 30 kg/m² olan hastalar, şiddetli erkek faktör (sperm sayısı $< 5 \times 10^6$ milyon/ml, kriptozoospermi, azospermi) nedeni

başvuran hastalar, herhangi bir nedenle oosit kriyoprezervasyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMÜLASYON PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan tüm hastalar menstrüasyonun 2-3. günü ovaryen stimülasyona başlamaya engel bir durum olup olmadığı yönünde transvajinal ultrason ile değerlendirilmiş ve antral folikül sayıları belirlenmiştir.

Antagonist protokolde; menstrual siklusun 3. gününde hastanın ultrason bulgularına, VKİ ve varsa önceki tedavi öyküsüne göre başlangıç dozu belirlenerek 300-450 IU doz aralığında günlük gonadotropin (Meriofert, IBSA, İsviçre ve/veya Gonal F, Merck, Almanya) enjeksiyonları başlanmıştır. 2-3 gün aralarla yapılan ultrason takiplerinde önde giden folikül çapı 12-14 mm'ye ulaştığında, hipofizer baskılama amacıyla günlük 0,25 mg GnRH antagonist (Cetrotide, Merck, Almanya) enjeksiyonları başlanmış ve insan koryonik gonadotropin (hCG) ile tetikleme yapılacak güne kadar devam edilmiştir.

PPOS protokolünde; gonadotropinler yukarıda bahsedilen antagonist protokolde olduğu gibi menstrual siklusun 3. gününde başlanmıştır. Gonadotropinler ile eş zamanlı olarak günde iki kez 5 mg MPA (günlük toplam 10mg) oral tablet (Tarlusal, Deva, Türkiye) başlanmış ve hCG gününe kadar devam edilmiştir.

Her iki protokolde de önde giden folikül ortalama çapı 18 mm'i geçtiğinde ve eğer varsa takip eden foliküller 14 mm veya üzerinde ise ovulasyonun tetiklenmesi için 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck-Serono, İtalya) uygulanmıştır. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-35. saatlerde, sedoanaljezi altında transvajinal olarak oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiştir.

PARAMETRELER

Çalışmada primer sonlanım noktası olarak her iki yöntem sonucu elde edilen toplam oosit, MII, MI oosit sayıları, maturasyon oranı (MII/toplam oosit sayısıx100) ve toplanan toplam oositlerin 3. ve 5. gün embriolarına gidiş oranları karşılaştırılmıştır.

İkincil olarak her iki gruptaki hastaların stimülasyon süreleri ve toplam gonadotropin dozları karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın örneklem hesabı için "Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve (DOI: 10.1080/14647273.2020.1794060)" çalışması baz alınmıştır. Örnek alınan çalışmanın gruplara göre oosit maturasyon oranı sonuçları üzerinden %95 GA %80 güç ile örneklem büyüklüğü hesaplanmış olup örneklem hesabı için G-Power 3.1 (Heinrich-Heine University Düsseldorf-Germany) programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilecek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Mart 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş hasta dosyaları taranmış ve Bologna kriterlerine uygun olarak kötü over yanıtı toplam 136 kadın çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kadınların toplam yaş ortalaması 40,2'ydi. Bu kadınların 43 tanesi hipofizer baskılama için PPOS uygulanmış grupta, 93 tanesi ise GnRH antagonist uygulanmış gruptaydı. Sırasıyla, PPOS ve antagonist grupları arasında kadın yaşı (39,6'ya karşı 40,4, p=0,314), erkek yaşı (40,5'e karşı 41,6, p=0,323), kadın sigara kullanım oranı (%9,3'e karşı %14, p= 0,581), erkek sigara kullanım oranı (%25,6'ya karşı %35,5, p =0,325), VKİ (23,6'ya karşı 23,5, p=0,764), infertilite süresi (30'a karşı 24 ay, p=0,234), toplam deneme sayıları (3'e karşı 2, p=0,074), AMH değerleri (0,3'e karşı 0,4, p=0,056) ve toplam AFC sayıları (4'e karşı 4, p= 0,633) gibi temel özellikler açısından fark yoktu (Tablo 1).

TABLO 1: Hastaların temel özellikleri.

	PPOS (n=43)	Antagonist (n=93)	p
Kadın Yaş	39,6±4,9	40,4±4,1	0,314
Erkek Yaş	40,5±4,5	41,6±6,2	0,323
Kadın Sigara Kullanım Oranı (%)	9,3 (0-100)	14 (0-100)	0,581
Erkek Sigara Kullanım Oranı (%)	25,6 (0-100)	35,5 (0-100)	0,325
Vücut Kitle İndeksi	23,6±3,6	23,5±3,4	0,764
İnfertilite Süresi (ay)	30 (0-120)	24 (2-204)	0,234
Deneme Sayısı	3 (1-10)	2 (1-9)	0,074
AMH	0,3 (0,01-0,9)	0,4 (0,01-2,3)	0,056
AFS (Toplam)	4 (1-12)	4 (1-11)	0,633

Ort±SD, Bağımsız Grup T testi; Medyan(Min-Max), Mann Whitney U testi
PPOS: Progesterin Primed Ovaryen Stimülasyon; AFS: Antral Folikül Sayısı

Her iki grupta da kullanılan toplam gonadotropin dozu benzer izlendi (0,055). Stimülasyon süresi (9'a karşı 10 gün, p= 0,083), toplanan toplam oosit sayısı (4'e karşı 3, p=0,523), M II oosit sayısı (medyan değer 2'ye karşı 2, p=0,194), M I oosit sayısı (medyan değer 1'e karşı 0, p=0,640), matürasyon oranı (%71,4'e karşı %66,7, p=0,362), toplam oositlerden 3. gün embriyo elde etme oranı (%92,7'ye karşı %91,2, p=0,721) ve toplam oositlerden 5. gün embriyo elde etme oranı (%66,7'e karşı %66,7, p=0,755) gibi siklus özellikleri ile ilgili parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Özellikle kötü over yanıtı hastalarda sıklıkla görülen prematür lüteinizasyon ve prematür ovulasyonun önlenmesi, uzun zamandır yardımcı üreme teknikle-

rinde üzerine çözüm aranan bir konu olmuştur.¹⁰ Vit-rifikasyon tekniklerinin gelişmesi sonrası freeze-all stratejisi daha liberal şekilde uygulanabilir bir hal kazanmış ve beraberinde, endometrium üzerine olumsuz etkisinden dolayı taze transfer seçeneğinin düşünülmediği PPOS protokollerinin yoğun şekilde kullanılmasının önünü açmıştır. Hormonal kontrasepsiyon yöntemi olarak uzun yıllardır kullanılan ve devamlı kullanımı ile ovulasyonu engellediği bilinen progesterinlere, IVF sikluslarında ilginin artmasının bir diğer nedeni ise luteal faz stimülasyonlarının kullanımına girmesidir. Bu protokollerdeki deneyim arttıkça, luteal fazda yapılan ovulasyon indüksiyonu sırasında, yalnızca endojen progesteronun, LH yükselişlerini engellemekte yeterli olduğu ve bu dönemde toplanan oositlerin de foliküler fazda toplananlar kadar olumlu sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir.¹¹⁻¹³

TABLO 2: Hastaların siklus özellikleri.

	PPOS (n=43)	Antagonist (n=93)	p
Total Gonadotropin Dozu	4050 (1050-5400)	4050 (1050-5850)	0,055
Stimülasyon Süresi (gün)	9 (6-12)	10 (7-20)	0,083
Toplam oosit sayısı	4 (1-9)	3 (1-9)	0,523
Metafaz II oosit sayısı	2 (0-7)	2 (0-7)	0,194
Metafaz I oosit sayısı	1 (0-2)	0 (0-4)	0,640
Matürasyon Oranı (%)	71,4 (0-100)	66,7 (0-100)	0,362
3. gün/ toplam oosit (%)	92,7 (0-100)	91,2 (0-100)	0,721
5. gün/ toplam oosit (%)	66,7 (0-100)	66,7 (0-100)	0,755

Medyan(Min-Max), Mann Whitney U testi.

Literatürde kötü over yanıtı tanımı çok farklılık göstermektedir. Bologna kriterleri, kötü over yanıtı tanımını standardize etmek amaçlı oluşturulmuştur.⁹ Bologna kriterlerine göre kötü over yanıtı hastaların dahil edildiği çalışmamızda PPOS kullanılan hastalar, yaşları eşleştirilmiş antagonist protokol kullanılan hastalarla karşılaştırılmış ve kullanılan toplam gonadotropin dozu, stimülasyon süresi, toplanan toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı, matürasyon oranı, toplam oositlerden 3. gün embriyo ve blastosist elde etme oranı gibi önemli parametrelerde gruplar arasında fark izlenmemiştir.

Chen ve ark., menstruasyonun 3. gününde başlayıp günlük 10 mg MPA ile uyguladıkları PPOS protokolünü, esnek antagonist protokol ile karşılaştırdıkları, 340 kötü over yanıtı kadını dahil ettikleri randomize kontrollü çalışmaları sonucunda; PPOS grubunda prematür LH artışı anlamlı olarak daha az (0'a karşı %5,88, $p < 0,05$), toplanan oosit sayısı ve elde edilen embriyo sayısını ise iki grupta da benzer (3.7 ± 2.6 'a 3.4 ± 2.4 ; 1.6 ± 1.7 'a 1.4 ± 1.3 , $p > 0,05$) olarak bildirmişlerdir. Canlı doğum oranları da iki grup arasında benzer (21.8'a karşı 18.2%, RR 1.25 (%95 GA 0.73, 2.13), $p > 0,05$) olarak izlenmiştir.¹⁴ Aynı grubun daha önce yaptıkları başka bir çalışmada ise, ilk tedavi denemelerinde uzun-agonist protokol uygulanıp gebelik elde edilemeyen 35 yaş üzeri 104 kadına, ikinci denemelerinde PPOS (menstruasyon 3. Günü başlayıp günlük 10 mg MPA) uygulanmış ve siklus iptal oranları, toplanan oosit sayısı, toplam gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi parametreleri iki grupta da benzer, ancak iyi kalite embriyo elde etme oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek (%59,9'a karşı %45,6, $p < 0,05$) izlenmiştir.¹⁵ Çalışmamıza benzer şekilde Bologna kriterlerine uygun olarak seçilmiş kötü over yanıtı 314 kadının dahil edildiği ve 10 mg günlük MPA ile adet başında başlanarak uygulanan PPOS ile esnek antagonist protokolü karşılaştıran retrospektif bir diğer çalışmada ise gebelik oranlarına istatistiksel olarak yansınasa da prematür LH piki oranı PPOS grubunda anlamlı olarak daha az (%5,6'ya karşı %16,9, $p=0,035$) izlenmiştir.¹⁶

Lin ve ark., kötü over yanıtı hastaları Poseidon Grup 4 kriterlerine göre tanımladıkları çalışmalarında, toplanan oosit sayısı ve fertilizasyon oranını PPOS veya antagonist protokol, uygulanmış hasta-

larda benzer bulmuş, ancak iyi kalite MII oosit oranının, PPOS uygulanan grupta antagonist uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek (%66,36'ya karşı %54,46, $p < 0,05$) olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷

Turkgeldi ve ark., düşük over rezervli hastalarda yeni tanımlanan esnek PPOS protokolünü, esnek antagonist protokol ile karşılaştırmışlardır. Bu protokolde, bizim çalışmamızda olduğu gibi günlük 10 mg MPA'yı siklusun başında başlamak (sabit protokol) yerine, önde giden folikül ortalama çapı 14 mm'ye ulaşınca veya serum östrodiol seviyesi ≥ 200 ng/L olduğunda başlamışlardır (esnek protokol). Oosit kriyoprezervasyon sikluslarında uyguladıkları bu PPOS protokolünde, total gonadotropin dozu, stimülasyon süresi, prematür LH piki, toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı, oosit maturasyon oranları esnek antagonist grup ile benzer olarak izlenmiştir.⁷ Durdağ ve ark. tarafından yapılan, 23-41 yaş aralığında 105 hastanın dahil edildiği ve 40 mg didrogesteron kullanılarak uygulanan esnek PPOS protokolü (önde giden folikül ortalama çapı > 12 mm veya serum estradiol seviyesi > 300 pg/mL olduğunda progesteron başlanarak) ile esnek antagonist protokolünün karşılaştırıldığı çalışmada, toplanan toplam oosit ve metafaz II oosit sayıları gruplar arasında benzer bulunmuştur. Ancak prematür ovulasyon, antagonist protokol grubunda hiç izlenmemişken (0/53), esnek PPOS grubunda %11,5 (6/52) olarak izlenmiş ve bu hastaların da kötü over yanıtı hastalar alt grubunda olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar, özellikle düşük over rezervli hastalarda prematür ovulasyonun daha sık izlenmesi nedeniyle, progesteronun esnek PPOS protokolüne göre daha erken başlamasının gerekebileceğini ve özellikle bu hasta grubunda optimal progesteron dozu ve başlama zamanını araştırarak randomize kontrollü çalışma gerekliliğini vurgulamışlardır.¹⁸ Kalafat ve ark., prematür ovaryen yetmezlik riski nedeniyle oosit kriyoprezervasyonu uyguladıkları hasta grubunda, sabit ve esnek PPOS protokollerinin sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmış ve prematür LH yükselmesi ve toplam MII oosit sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemişlerdir.¹⁹

Literatürde MPA ile yapılan çalışmalar bizim çalışmamızda da belirtildiği gibi genellikle günlük 10 mg doz olarak uygulanmakta olsa da Dong ve ark. 300 kadını dahil ettikleri 4 mg ve 10 mg günlük MPA

dozlarını karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışma sonucunda, 4 mg günlük doz ile de prematür LH pikinin önlendiğini ve toplanan toplam oosit sayısının, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının da 10 mg MPA grubu ile benzer olduğunu bildirmiştir.¹⁰

Bologna kriterlerine göre kötü over yanıtı hastalarda, PPOS preparatı olarak didrogesteron (n:118) ile MPA (n:118) kullanımının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışma sonucunda, toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı, siklus iptal oranı, klinik gebelik ve düşük oranları açısından iki grupta da benzer sonuçlar bildirmişlerdir.²⁰

SONUÇ

Literatürde son yıllarda biriken çalışmalara paralel olarak, bizim çalışmamızda da PPOS protokolü, tüp bebek başarısını belirleyici parametreler açısından antagonist protokol ile benzer sonuçlar vermiştir. Oral kullanımın günlük enjeksiyon yerine hastalarca daha kolay kullanılması ve tercih edilmesinin yanı sıra daha ucuz olmasıyla progestinler avantaj sağlamaktadır. Fertilite koruyucu amaçlarla oosit dondurma, preimplantasyon genetik tanı veya havuz yöntemi gibi taze transferin planlanmadığı durumlarda MPA ile PPOS, antagonist protokollere iyi bir alternatif olarak görünmektedir.

Teşekkür

Araştırmanın biyoistatistik değerlendirmelerini yapan Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan biyoistatistik uzmanı Çağla Sarıtürk'e teşekkür ederiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Cem Fıçıoğlu, Sabri Berkem Ökten; **Tasarım:** Sabri Berkem Ökten; **Denetleme/Danışmanlık:** Cem Fıçıoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sabri Berkem Ökten; **Analiz ve/veya Yorum:** Sabri Berkem Ökten; **Kaynak Taraması:** Sabri Berkem Ökten; **Makalenin Yazımı:** Sabri Berkem Ökten; **Eleştirel İnceleme:** Cem Fıçıoğlu.

KAYNAKLAR

1. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed Online.* 2019;39(2):321-31. [Crossref] [PubMed]
3. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;104(1):62-70.e3. [Crossref] [PubMed]
4. Yu S, Long H, Chang HY-N, Liu Y, Gao H, Zhu J, et al. New application of didrogesteron as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* 2018;33(2):229-37. [Crossref] [PubMed]
5. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):211-20. [Crossref] [PubMed]
6. Yıldız S, Turkgeldi E, Angun B, Eraslan A, Urman B, Ata B. Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2019;112(4):677-83. [Crossref] [PubMed]
7. Turkgeldi E, Yıldız S, Cekic SG, Shakerian B, Keles I, Ata B. Effectiveness of the flexible progestin primed ovarian stimulation protocol compared to the flexible GnRH antagonist protocol in women with decreased ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb).* 2022;25(2):306-12. [Crossref] [PubMed]
8. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2939. [Crossref] [PubMed] [PMC]

9. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Dong J, Wang Y, Chai WR, Hong QQ, Wang NL, Sun LH, et al. The pregnancy outcome of progestin-primed ovarian stimulation using 4 versus 10 mg of medroxyprogesterone acetate per day in infertile women undergoing in vitro fertilisation: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2017;124(7):1048-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1442-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1488-95.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Kuang Y, Hong Q, Chen Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(1):105-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Chen Q, Chai W, Wang Y, Cai R, Zhang S, Lu X, et al. Progestin vs. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surges in Poor Responders Undergoing in vitro Fertilization Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:796. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Chen Y-M, Qi Q-R, Xie Q-Z, Yang Y-F, Xia Y, Zhou X-D. Effect of Progestin-primed Ovarian Stimulation Protocol on Outcomes of Aged Infertile Women Who Failed to Get Pregnant in the First IVF/ ICSI Cycle: A Self-controlled Study. *Curr Med Sci.* 2018;38(3):513-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Kao T-C, Hsieh Y-C, Yang I-J, Wu M-Y, Chen M-J, Yang J-H, et al. Progestin-primed ovarian stimulation versus GnRH antagonist protocol in poor responders: Risk of premature LH surge and outcome of oocyte retrieval. *J Formos Med Assoc.* 2022. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Lin H-T, Wu M-H, Tsai L-C, Chen T-S, Ou H-T. Co-Administration of Clomiphene Citrate and Letrozole in Mild Ovarian Stimulation Versus Conventional Controlled Ovarian Stimulation Among POSEIDON Group 4 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:780392. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Doğan Durdağ G, Bektaş G, Türkyılmaz E, Göktepe H, Sönmezer M, Şükür YE, et al. The efficacy of dydrogesterone use to suppress premature luteinizing hormone surge on cycle outcomes in controlled ovarian stimulation. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2021;22(4):293-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Kalafat E, Dizdar M, Turkgeldi E, Yıldız S, Keles I, Ata B. The Comparison of Fixed and Flexible Progestin Primed Ovarian Stimulation on Mature Oocyte Yield in Women at Risk of Premature Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:797227. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Zhang J, Du M, Li Z, Liu W, Ren B, Zhang Y, et al. Comparison of Dydrogesterone and Medroxyprogesterone in the Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients With Poor Ovarian Response. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708704. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]