



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
&  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

**Διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της διπλής ωθηκικής διέγερσης σε γυναίκες με ελαττωμένο ωθηκικό απόθεμα. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση**

**Investigating the safety and efficacy of double ovarian stimulation (DuoStim) in poor responders. Systematic review and meta-analysis**

**Αδαμαντία Κοντογεώργη**

Ιατρός, Ειδικευόμενη Μαιευτικής Γυναικολογίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

**Δρ. Μάρα Σιμοπούλου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α: Επιβλέπουσα Καθηγήτρια  
**Δρ. Γεώργιος Μαστοράκος**, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α  
**Δρ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρης**, Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α

**Αθήνα, 2020**



## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας-Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α. Δρ. Μάρα Σιμοπούλου και την ερευνητική της ομάδα για τη βοήθεια και τη στήριξη που μου παρείχαν καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της Διπλωματικής μου Εργασίας. Φυσικά θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα λοιπά μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, Δρ. Γεώργιο Μαστοράκο, Καθηγητή Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ και Δρ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρη, Καθηγητή Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω την γραμματεία του Π.Μ.Σ. «Έρευνα στη Γυναικεία Αναπαραγωγή» και συγκεκριμένα την κα Ρήγα Μαρία για την άμεση ανταπόκριση σε κάθε ζητούμενο κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους για την άπλετη ψυχολογική και συναισθηματική στήριξη που μου παρείχαν κατά την φοίτηση μου στο Π.Μ.Σ «Έρευνα στη Γυναικεία Αναπαραγωγή», και όχι μόνο.

**Η παρούσα εργασία αφιερώνεται στους γονείς μου...**

# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	3
Περιεχόμενα .....	5
Συντομογραφίες .....	7
Περίληψη.....	9
Εισαγωγή .....	11
Τι είναι οι Πτωχές απαντήτριες? .....	12
Φαρμακευτική διέγερση ωοθηκών .....	18
Γοναδοτροπίνες.....	18
Ανάλογα Εκλυτικής Ορμόνης Γοναδοτροπινών .....	20
Κιτρική κλομφαίνη .....	21
Αναστολείς αρωματάσης.....	21
Πρωτόκολλα ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης .....	22
Πρωτόκολλα με GnRH αγωνιστή.....	22
Πρωτόκολλα με GnRH ανταγωνιστή.....	24
Συστάσεις της ESHRE για γυναίκες με πτωχή ωοθηκική απάντηση.....	25
Καινοτόμες Θεραπείες (DuoStim).....	28
Υλικά και Μέθοδοι .....	32
Στρατηγική Αναζήτησης .....	32
Τεχνικές Ανάλυσης και Επεξεργασίας Βιβλιογραφίας .....	33
Μετα-ανάλυση .....	34
Συστηματική Ανασκόπηση .....	35
Αναλογία πιθανοτήτων και Μέτρα Σχέσης.....	35
Κριτήρια αποκλεισμού μελετών.....	37
Εξαγωγή δεδομένων.....	38
Αποτελέσματα .....	38
Εκτίμηση Μεροληψίας.....	39
Στατιστική Ανάλυση .....	39
Αποτελέσματα .....	40
Σύγκριση ανάμεσα σε FPS και LPS σχετικά με την έκβαση IVF/ICSI για ασθενείς που εμφανίζουν POR.....	40

Γενικά χαρακτηριστικά .....	41
Πρωτόκολλα Διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν.....	43
Ημέρες διέγερσης .....	47
Ποσοστό ακύρωσης κύκλων .....	49
Αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων.....	50
Αριθμός των ωοκυττάρων μετάφασης II.....	52
Εμβρυολογικά Στοιχεία .....	55
Ποσοστό Γονιμοποίησης.....	56
Ποσοστό Κλινικής Εγκυμοσύνης.....	58
Ποσοστό γεννήσεων ζώντων νεογνών/ποσοστό επιτευχθεισών γεννήσεων .....	60
Ποσοστό Αποβολής/πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης .....	60
Αριθμός κύκλων που οδηγούν σε αποτυχία λήψης ωοκυττάρου .....	61
Σύγκριση μεταξύ πρωτοκόλλων DuoStim και ConStim σχετικά με την έκβαση των IVF/ICSI σε ασθενείς με πρόγνωση για POR.....	62
Γενικά χαρακτηριστικά μελετών .....	64
Πρωτόκολλα διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν .....	64
Ημέρες διέγερσης .....	66
Ποσοστό ακύρωσης κύκλου.....	66
Αριθμός ωοκυττάρων που ελήφθησαν .....	67
Αριθμός ωοκυττάρων μετάφασης II .....	68
Εμβρυολογικά Στοιχεία .....	70
Ποσοστό γονιμοποίησης.....	71
Ποσοστό Κλινικής Εγκυμοσύνης (CP).....	73
Ποσοστό ζώντων γεννήσεων / επιτευχθείσας εγκυμοσύνης.....	74
Ποσοστό Αποβολής / Πρόωρης Απώλειας Εγκυμοσύνης .....	75
Συμπεράσματα.....	78
Βιβλιογραφία .....	84

## Συντομογραφίες

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΑΠΟΔΟΣΗ
<b>DUOSTIM</b>	Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle
<b>CONSTIM</b>	Conventional Single Follicular Phase Stimulation
<b>POR</b>	Poor Ovarian Response
<b>FPS</b>	Follicular Phase
<b>LPS</b>	Luteal Phase
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone
<b>IVF</b>	In Vitro Fertilization
<b>ART</b>	Assisted Reproductive Techniques
<b>ICSI</b>	Intracytoplasmic Sperm Injection
<b>MAR</b>	Medically Assisted Reproduction
<b>OPOU</b>	Ovum Pick Up
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
<b>PROSPERO</b>	Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews
<b>COS</b>	Controlled Ovarian Stimulation
<b>MD</b>	Median Difference
<b>CI</b>	Confidence Intervals
<b>AFC</b>	Antral Follicle Count
<b>AMH</b>	Anti-Mullerian Hormone
<b>CC</b>	Clomiphene Citrate
<b>HMG</b>	Human Menopausal Gonadotropin
<b>GNRH</b>	Gonadotropin-releasing hormone
<b>RHCG</b>	Recombinant Human Chorionic Gonadotropin
<b>2PN</b>	2 Pro Nuclear

<b>CP</b>	Clinical Pregnancy
<b>LB/OP</b>	Live Birth / Ongoing Pregnancy
<b>OR</b>	Ovarian Response
<b>M/EPL</b>	Miscarriage / Early Pregnancy Loss
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial
<b>MII</b>	Metaphase 2



## Περίληψη

Η εργασία αποσκοπεί στην διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής πρωτοκόλλου διπλής διέγερσης των ωθηκών (DuoStim) και επακόλουθης διπλής ωληψίας μέσα στον ίδιο έμμηνο κύκλο, σε ασθενείς με ελαττωμένες ωθηκικές εφεδρείες (POR). Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: PubMed/ MEDLINE, Embase, και Cochrane Central Library και σε δημοσιεύσεις έως τον Μάρτιο του 2019. Οι προοπτικές και αναδρομικές μελέτες ομάδων (cohorts) που κρίθηκαν κατάλληλες να συμπεριληφθούν στην εργασία αναφέρονται σε γυναίκες με ελαττωμένες ωθηκικές εφεδρείες (POR) που υποβλήθηκαν σε διπλή διέγερση (DuoStim) στην ωθυλακική (FPS) και ωχρινική φάση (LPS) του ίδιου έμμηνου κύκλου. Κατόπιν της συστηματικής βιβλιογραφικής επισκόπησης πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση επί του συνόλου των εργασιών που συλλέχθηκαν.

Η μελέτη καταδεικνύει τη συσχέτιση της διπλής διέγερσης των ωθηκών (DuoStim) με υψηλότερο αριθμό ανακτημένων ωκυττάρων, ώριμων ωκυττάρων MII, και καλής ποιότητας εμβρύων σε σύγκριση με τις συμβατικές προσεγγίσεις. Επιπλέον, η διέγερση κατά την ωχρινική φάση (LPS) φαίνεται να παρουσιάζει την ίδια ή ακόμα και υψηλότερη συνολική απόδοση σε σύγκριση με τη διέγερση κατά την ωθυλακική φάση (FPS). Εν κατακλείδι, η διπλή διέγερση (DuoStim) ευνοεί ένα ενισχυμένο κλινικό αποτέλεσμα σε σχέση με τον συνολικό αριθμό των παραγόμενων ωκυττάρων, των ώριμων ωκυττάρων και των διαθέσιμων εμβρύων, μαζί με την ποιότητα των εμβρύων που λαμβάνονται. Δεδομένου ότι η ωχρινική διέγερση δεν φαίνεται να σχετίζεται με ανευπλοειδικά ωκύτταρα η επιλογή αυτή μπορεί να παρουσιάζεται ως ευνοϊκότερη για την διαχείριση ασθενών με ελαττωμένες ωθηκικές εφεδρείες, καθώς η κατάσταση τους εξαρτάται σημαντικά από τον χρόνο αντιμετώπισης, αφού επιτρέπει υψηλότερη απόδοση υγίων ωκυττάρων κατά την διάρκεια ενός έμμηνου κύκλου.

## Abstract

The present thesis has a primary focus on the investigation of the safety and efficacy of the dual ovarian stimulation protocol (DuoStim) and the following double ovulation within the same menstrual cycle for patients with reduced ovarian reserve (POR).

A systematic bibliography review was performed in the following databases: PubMed/Medline, Embase and Cochrane Central Library along with any publications that existed up to March 2019. All prospective and retrospective cohort studies that were found eligible for inclusion referred to women with reduced ovarian reserve (POR) which were subjected to dual stimulation (DuoStim) in the follicular (FPS) and luteal (LPS) phase in the same menstrual cycle. The review was followed by an appropriate meta-analytical approach.

A demonstration in regards to the association between double ovarian stimulation (DuoStim) and a higher number of retrieved oocytes, mature metaphase II cells and embryos of good quality compared to regular approaches is reflected in this thesis. Furthermore, the stimulation during the luteal phase (LPS) appears to have similar, and in some instances even higher overall performance when compared to stimulation during the follicular phase (FPS).

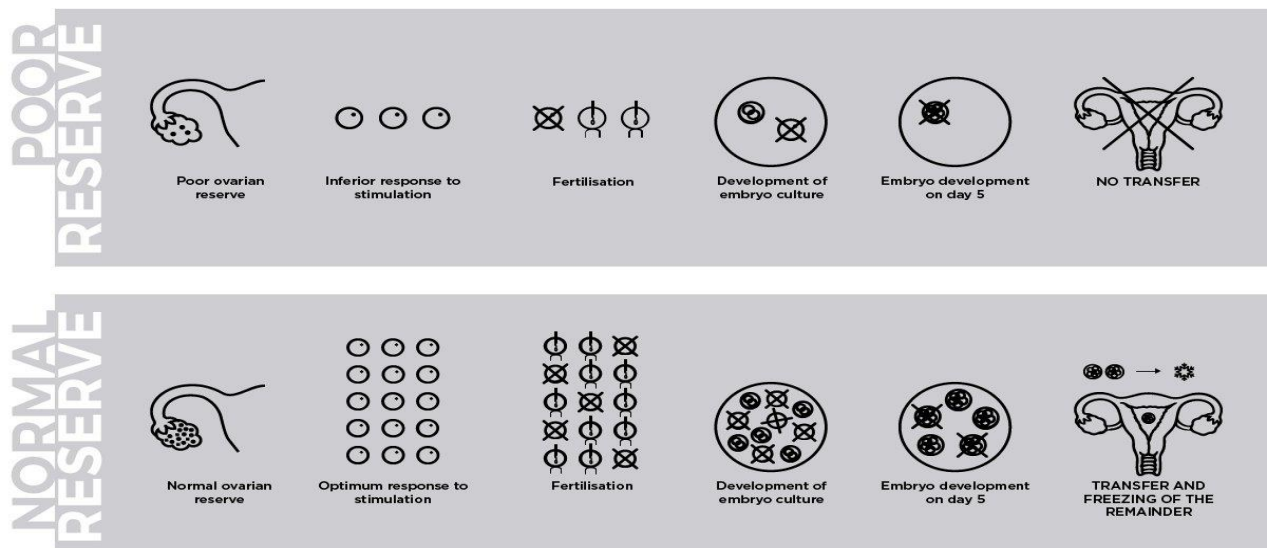
In conclusion, the dual stimulation protocol (DuoStim) favors an enhanced clinical outcome in relation to the total number of produced oocytes, mature oocytes and available embryos along with the quality of the embryos retrieved. Unprocessed raw data indicate that the luteal phase (LPS) is not associated with a higher rate of aneuploidy. Therefore, this option might actually be more favorable for managing patients with reduced ovarian reserve since their condition is highly dependent on the timing of the treatment as it allows for a higher yield of healthy oocytes during a menstrual cycle.

## Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει συντελεστεί μεγάλη πρόοδος στον τομέα της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Η απόκτηση κλινικής γνώσης και η βελτιστοποίηση των τεχνικών της IVF έχουν συμβάλει σημαντικά στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας τόσο με την επίτευξη κλινικών κυήσεων όσο και με τη γέννηση ζώντων νεογνών. Η βελτίωση των τεχνικών εξωσωματικής αποτυπώνεται στην αύξηση του αριθμού των ωοθυλακίων που λαμβάνονται κατόπιν ορμονολογικής πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας (Εικόνα 1). Ωστόσο, η αναφερόμενη πρόοδος δεν συμπεριλαμβάνει όλες τις ομάδες ασθενών. Στην ομάδα των ασθενών πτωχές απαντήτριες, ο περιορισμένος αριθμός των ωαρίων που ανακτώνται αποτελεί ακόμη πρόβλημα για την βελτίωση των ποσοστών των γεννήσεων σε αυτό το σύνολο ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, ο μικρός αριθμός των ληφθέντων ωαρίων έχει ως αποτέλεσμα τον μικρότερο αριθμό εμβρύων προς επιλογή και εμβρυομεταφορά με αποτέλεσμα στις ασθενείς αυτές να έχουμε μικρότερα ποσοστά γεννήσεων σε σύγκριση με τις φυσιολογικές απαντήτριες (Εικόνα 2).



**Εικόνα 1** - Υπερηχογραφική εικόνα ωοθήκης κατόπιν πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας. (<http://www.leicesterfertilitycentre.org.uk/patients/nhs-patients/initial-steps/stimulation-and-egg-collection/>)



**Εικόνα 2** - Σχηματική απεικόνιση της φυσιολογίας του αναπαραγωγικού συστήματος των πτωχών απαντητριών σε σύγκριση με της φυσιολογικές απαντήτριες (<https://www.institutobernabeu.com/en/ib/poor-ovarian-response-unit/>)

Παρά το γεγονός ότι ο όρος πτωχές απαντήτριες έχει εισαχθεί στη βιβλιογραφία τα τελευταία 30 χρόνια, ακόμη επικρατεί έντονη ετερογένεια αναφορικά με τον ορισμό και τον προσδιορισμό της επίπτωσης του όρου, κάτι που επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι μόλις το 2011 δόθηκε σαφής και ευρέως αποδεκτός ορισμός αυτής της ομάδας ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Polyzos & Denroey διερεύνησαν την ετερογένεια των ορισμών του όρου πτωχές απαντήτριες και παρουσίασαν ως αποτέλεσμα της βιβλιογραφικής έρευνας την ύπαρξη 41 διαφορετικών ορισμών που προέκυψαν από 47 επί του συνόλου εξεταζόμενες μελέτες. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν και τη δυσκολία προσδιορισμού της ακριβούς επίπτωσης του φαινομένου με αποτέλεσμα την αδυναμία σύγκρισης των αποτελεσμάτων διαφορετικών μελετών και ως εκ τούτου την αδύνατη εξαγωγή συμπερασμάτων- ανεύρεση κοινού τύπου θεραπείας [Polyzo NP, 2011, Keay SD, 1997, Ben Rafael Z, 1991, Jenkins JM, 1991, Surrey ES, 2000, Kolibianakis EM, 2009].

## Τι είναι οι Πτωχές απαντήτριες?

Ο όρος πτωχές απαντήτριες αναφέρεται σε έναν υποπληθυσμό ασθενών, που εμφανίζονται τυπικά με μειωμένο ωοθηκικό δυναμικό, και αυτό

αντανακλάται στην δυσκολία επίτευξης επιθυμητών αποτελεσμάτων κατόπιν IVF. Ο σαφής ορισμός του όρου είναι εξαιρετικά σημαντικός τόσο για τη σωστή επιλογή του πρωτόκολλου θεραπείας όσο και για την συμβουλευτική ως προς την οριοθέτηση των προσδοκιών των ασθενών σε σχέση με την έκβαση του αποτελέσματος. Παρόλα αυτά ο σαφής ορισμός για τις πτωχές απαντήτριες παραμένει αμφιλεγόμενος [Ferraretti et al, 2011].

Το 2011, η Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) επεδίωξε την πρώτη συστηματική προσέγγιση του όρου πτωχές απαντήτριες. Τα αποτελέσματα αυτής της διαδικασίας συνοψίζονται ως τα κριτήρια της Bologna. Σύμφωνα με τα κριτήρια της Bologna μια γυναίκα κατατάσσεται στην ομάδα των πτωχών απαντητριών αν την χαρακτηρίζουν 2 από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: (i) Προχωρημένη ηλικία της μητέρας, μεγαλύτερη των 40 ετών, (ii) Προηγούμενο περιστατικό πτωχής ωθηκικής απάντησης δηλαδή κατόπιν συμβατικού πρωτόκολλου διέγερσης λήψη  $\leq 3$  ωοκυττάρων, (iii) μη φυσιολογικό τεστ ωθηκικής απάντησης (Ovarian reserve tests, namely antral follicle count (AFC) and anti-Müllerian hormone (AMH) levels were also included, with variable ranges of  $<5-7$  follicles or  $<0.5-1.1$  ng/ml, respectively.) [Ferraretti et al, 2011] (Πίνακας 1).

Κριτήρια Bologna
<b>Παραμέτροι</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Προχωρημένη ηλικία της μητέρας (<math>\geq 40</math> έτη) ή άλλος προδιαθεσικός παράγοντας για πτωχή ωθηκική απόκριση</li> <li>• Προηγούμενο περιστατικό πτωχής ωθηκικής ανταπόκρισης(ακύρωση κύκλων ή <math>\leq 3</math> ληφθέντα ωοκύτταρα με τη χρήση συμβατικού πρωτόκολλου ωθηκικής διέγερσης)</li> <li>• Μη φυσιολογικό τεστ των ωθηκικών αποθεμάτων (AFC <math>&lt;5-7</math> follicles or Αντιμυλλέριος ορμόνη <math>&lt;0.5-1.1</math> ng/ml)</li> </ul>
<p><i>Για τη τεκμηρίωση της διάγνωσης απαιτούνται τουλάχιστον 2 κριτήρια. Επιπλέον, δύο περιστατικά προηγούμενης πτωχής ωθηκικής ανταπόκρισης κατόπιν μέγιστης διέγερσης επαρκούν για να κατατάξουν την ασθενή στην ομάδα των πτωχών απαντητριών ακόμη και απουσία άλλων κριτηρίων .</i></p>

Πίνακας 1 - Κριτήρια της Bologna

Τα κριτήρια της Bologna αρχικά επιτέλεσαν τον ρόλο δημιουργίας τους και αποτύπωσαν ικανοποιητικά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ομάδας των

πτωχών απαντητριών. Ωστόσο, το 2016 μια συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε ότι σε ποσοστό 90% των κλινικών μελετών δεν ανιχνεύθηκε υπαρκτή διαφορά επί του ποσοστού των γεννήσεων στην ομάδα των πτωχών απαντητριών σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό κατόπιν εφαρμογής τεχνικών εξωσωματικής γονιμοποίησης [Papathanasiou A, 2016]. Αυτά τα αποτελέσματα ενδέχεται να οφείλονταν στο γεγονός ότι παρά τις συστάσεις τη ESHRE για καθολική εφαρμογή των κριτηρίων της Bologna, οι εξεταζόμενες μελέτες ενίοτε χρησιμοποίησαν διαφορετικούς ορισμούς των πτωχών απαντητριών και λιγότερο αποδεκτές κλινικές προσεγγίσεις, γεγονός που υποσκάπτει την εξαγωγή γενικευμένων ασφαλών συμπερασμάτων για τις εφαρμοσθείσες θεραπείες και την επίτευξη κύησης [Boza A, 2018, Venetis C, 2014].

Έχει παρατηρηθεί το γεγονός ότι ακόμη και με την εφαρμογή των κριτηρίων της Bologna ο πληθυσμός των πτωχών απαντητριών παραμένει εξαιρετικά ετερογενής. Τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πτωχών απαντητριών δυσχεραίνουν την αποτίμηση των θεραπευτικών προσεγγίσεων που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων [Papathanasiou A, 2014]. Πιο συγκεκριμένα, δημοσιευμένες μελέτες διερεύνησαν τα ετερόκλητα αποτελέσματα τόσο σε γεννήσεις ζώντων νεογνών όσο και σε ποσοστά εμφύτευσης εμβρύων σε ηλικιακά υποσύνολα του πληθυσμού των πτωχών απαντητριών [Ke H, 2013, Hu L, 2014, Cohen Y, 2018]. Επιπλέον κατηγοριοποίηση των πτωχών απαντητριών σε μέτριου ή σοβαρού βαθμού και η επιμέρους εφαρμογή συγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων επέφερε εκ νέου διαφορετικά αποτελέσματα επί του ποσοστού των γεννήσεων [Humaidan P, 2017] (Πίνακας 2).

Μελέτη	Αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν	Υποκατηγορίες ασθενών	Ποσοστό ζώντων κυήσεων ανα κ	Ability of Bologna criteria to identify homogenous patient populations with similar pregnancy outcomes
<b>Busnelli et al. (58)</b>	362 (362)	Group 1: Αναμνηστικός παράγοντας κινδύνου για πτωχή ωθηκική ανταπόκριση (POR) και ένα προηγούμενο επεισόδιο POR Group 2: ένα προηγούμενο επεισόδιο POR και μη φυσιολογικό ORT; Group 3: Αναμνηστικός παράγοντας κινδύνου για POR, μη φυσιολογικό ORT Group 4: Αναμνηστικός παράγοντας κινδύνου POR, ένα προηγούμενο επεισόδιο POR και μη φυσιολογικό ORT Group 5: δυο επεισόδια POR κατόπιν μέγιστης ωθηκικής διέγερσης	Group 1: 10% (40) Group 2: 4% (52) Group 3: 6% (190) Group 4: 8% (73) Group 5: 0% (7)  Τα P-values δεν διαφοροποιούνται μεταξύ των υποκατηγοριών (P = 0.65)	Ναι  Η μελέτη εμφανίζει λάθος τύπου II λόγω μικρού δείγματος πληθυσμού σε κάθε υποκατηγορία.
<b>La Marca et al. (66)</b>	210 (452)	Group 1: ≥ 40 έτη+ προηγούμενο επεισόδιο POR; Group 2: προηγούμενο επεισόδιο POR και ανώμαλο ORT; Group 3: ≥ 40 έτη+ ανώμαλο ORT; Group 4: προηγούμενο POR + ≥ 40 έτη + ανώμαλο ORT; Group 5: two previous POR episodes	Group 1: 7.4% (76) Group 2: 6.6% (91) Group 3: 5.9% (76) Group 4: 6.7% (136) Group 5: 5.5% (73)  P-values δεν παρέχονται	Ναι  Η μελέτη εμφανίζει λάθος τύπου II λόγω μικρού δείγματος πληθυσμού σε κάθε υποκατηγορία
<b>Bozdag et al. (67)</b>	821 (1257)	Group 1: ≥40 έτη+ προηγούμενο επεισόδιο POR Group 2: ≥40 έτη + AFC <7; Group 3: AFC <7 + προηγούμενο επεισόδιο POR Group 4: ≥40y + AFC <7 + προηγούμενο επεισόδιο POR	Group 1: 3.3% (123) Group 2: 6.3% (253) Group 3: 8.7% (575) (P = 0.001; statistically different from all other groups) Group 4: 2.3% (306) (P = 0.002; statistically different)	Όχι  Ο αριθμός των ασθενών σε κάθε υποκατηγορία είναι επαρκής για να αποφευχθούν λάθη τύπου II

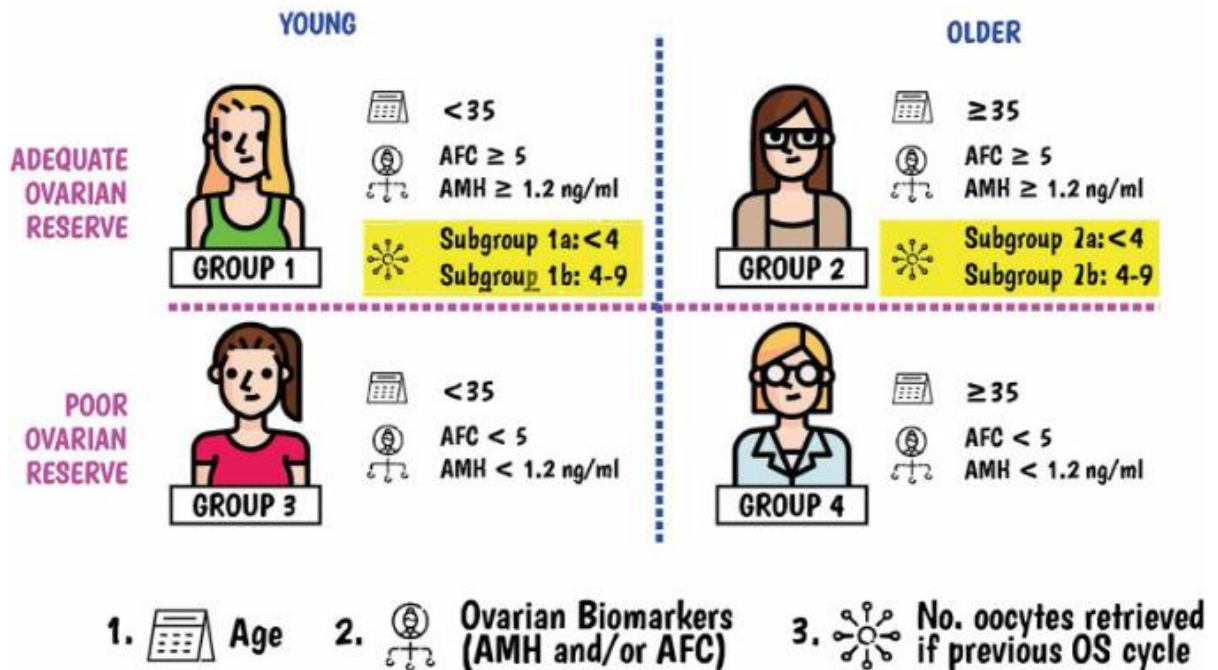
## Πίνακας 2 - Συγκεντρωτικός πίνακας με το σύνολο των μελετών που αμφισβητούν την ισχύ των κριτηρίων της Bologna

Συνοψίζοντας αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι τα κριτήρια της Bologna αποτέλεσαν ένα σημαντικό βήμα προόδου προς τον ορισμό του φαινομένου των πτωχών απαντητριών. Ωστόσο, η ακαδημαϊκή αυτή προσθήκη δεν χαρακτηρίζεται από ανάλογη κλινική εξέλιξη των πρωτοκόλλων αντιμετώπισης των πτωχών απαντητριών [Ferraretti AP, 2011]. Η έλλειψη κοινών θεραπευτικών τόπων οδηγεί σε ετερογενή αντιμετώπιση των ασθενών στηριζόμενη σε αποστάγματα προσωπικής εμπειρίας είτε μεμονωμένα κλινικά στοιχεία [Patrizio P, 2015]. Έτσι, διαφαίνεται η ανάγκη δημιουργίας κριτηρίων που θα αποσκοπούν στη ταυτοποίηση των ασθενών και πτωχή πρόγνωση και στη περαιτέρω υποκατηγοριοποίηση τους ανάλογα με τα κοινά κλινικά τους χαρακτηριστικά. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να οδηγήσει στη δημιουργία ομοιογενών πληθυσμών πτωχών απαντητριών και να συντελέσει στη ταυτοποίηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων κατάλληλα για κάθε υποκατηγορία γυναικών.

Σε μια προσπάθεια αναθεώρησης των κριτηρίων της Bologna ιδρύθηκε η ομάδα POSEIDON (**P**atient-**O**riented **S**trategies **E**ncompassing **I**ndividualize**D** **O**ocyte **N**umber). Η ομάδα POSEIDON αποτελεί μια συνεργατική προσέγγιση μεταξύ κλινικών ιατρών κι ερευνητών με ενδιαφέρον την αναπαραγωγική ενδοκρινολογία και τις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης, που προτείνει μια νέα και λεπτομερή διαστρωμάτωση πτωχής πρόγνωσης που υπόκεινται σε πρωτόκολλα ωθηκικής διέγερσης για [Alviggi C, 2016, Humaidan P, 2016]. Αυτό το σύστημα αποσκοπεί στο να εισάγει ένα σωστό σύστημα προσαρμογής των πτωχών απαντητριών, στηριζόμενο σε κλινικά στοιχεία (Εικόνα 3). Προς αυτή τη κατεύθυνση η ομάδα POSEIDON προτείνει την αλλαγή του όρου πτωχές απαντήτριες σε ασθενείς πτωχής πρόγνωσης. Με τον τρόπο αυτό, αποσκοπεί στην εξάλειψη της ετερογένειας μεταξύ των υπομονάδων ασθενών γεγονός που ενδέχεται ευοδώσει τη χάραξη κοινών και ευρέως εφαρμόσιμων θεραπευτικών πρωτοκόλλων.



# LOW PROGNOSIS GROUPS



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

**Εικόνα 3** - Κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών με πτωχή ωθηκική απόκριση  
([https://www.researchgate.net/figure/Poseidon-criteria-of-low-prognosis-patients-in-ART-Four-distinct-groups-of-low\\_fig1\\_334077618](https://www.researchgate.net/figure/Poseidon-criteria-of-low-prognosis-patients-in-ART-Four-distinct-groups-of-low_fig1_334077618))

Με τον όρο πτωχή πρόγνωση, η ομάδα POSEIDON στοχεύει στο να συμπεριλάβει τόσο τις γυναίκες με μειωμένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από εφαρμογή τεχνικών εξωσωματικής γονιμοποίησης, όσο και στην διαστρωμάτωση των ασθενών με πτωχή πρόγνωση σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες στηριζόμενη σε ποιοτικά και ποσοτικές παραμέτρους. Οι παράμετροι αυτοί περιλαμβάνουν (i) την ηλικία της ασθενούς και το εκτιμώμενο ποσοστό ανευπλοειδικών εμβρύων, (ii) Βιοδείκτες προσδιορισμού ωθηκικής λειτουργίας και (iii) την ωθηκική απάντηση δεδομένου ότι είχε προηγηθεί προηγούμενος κύκλος διέγερσης [Alviggi C, 2016]. Επιπλέον εισήχθη μια μέτρηση κλινικής επιτυχίας, που ορίζεται ως η δυνατότητα ανάκτησης αριθμού ωκυττάρων ικανού ώστε να επιτευχθεί τουλάχιστον ένα ευπλοειδικό έμβρυο προς μεταφορά [Humaidan P, 2016].

Τα κριτήρια POSEIDON επιτρέπουν στον κλινικό εμβρυολόγο και ιατρό να κατηγοριοποιήσει τις ασθενείς με πτωχή πρόγνωση στις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης και έπειτα να προετοιμάσουν ένα κατάλληλο πρωτόκολλο διέγερσης ώστε να επιτευχθεί η ανάκτηση τουλάχιστον ενός ωοκυττάρου που θα εξελιχθεί σε ευπλοειδική βλαστοκύστη για να μεταφερθεί [Haahr T, 2018, Xu Y, 2018]. Η νέα αυτή προσέγγιση που εισήχθη με τα κριτήρια POSEIDON χρησιμοποιεί τον όρο πτωχή πρόγνωση ώστε να βελτιώσει τη διαχείριση των ασθενών που υπόκεινται σε τεχνικές εξωσωματικής, και να προωθήσει μια προσωποποιημένη προσέγγιση. Υπό αυτό το πρίσμα είναι εφικτή η δημιουργία ομοιογενών υπό εξέταση πληθυσμών για την συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες που θα συνεισφέρουν στην βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για απόκτηση των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων της ART.

Παρά την ετερογένεια στα κριτήρια ορισμού των πτωχών απαντητριών, μεταξύ των συγκεκριμένων γυναικών υπάρχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά τα οποία επιτάσσουν κάλυψη συγκεκριμένων κοινών αναγκών όπως η ανάγκη συγχρονισμού της ωοθυλακικής ανάπτυξης, η ύπαρξη ειδικών πρωτόκολλων διέγερσης και η αποδοχή κοινών τόπων θεραπείας αναφορικά εναλλακτικές προσεγγίσεις.

## **Φαρμακευτική διέγερση ωοθηκών**

Προτού πραγματοποιηθεί αναλυτική εξέταση των πρωτόκολλων διέγερσης που έχουν συμπεριληφθεί στις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης για την ομάδα των πτωχών απαντητριών κρίνεται σκόπιμη η αναφορά των φαρμακευτικών ουσιών που συμπεριλαμβάνονται στα πρωτόκολλα. Για την επίτευξη της ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης στη συνήθη κλινική πράξη χρησιμοποιούνται γοναδοτροπίνες, ανάλογα εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (GnRH) και κιτρική κλομιφαίνη.

## **Γοναδοτροπίνες**

Οι γοναδοτροπίνες περιλαμβάνουν τις ορμόνες FSH και LH που παράγονται από το πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και δρουν στις γονάδες που

επάγουν την γοναδική λειτουργία. Οι φαρμακευτικά παραγόμενες γοναδοτροπίνες βρίσκουν άμεση εφαρμογή στις τεχνικές γονιμοποίησης. Κυκλοφορούν ποικίλες φαρμακολογικές μορφές γοναδοτροπινών που συμπεριλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Η Ανθρώπιος Μετεμμηνοπαυσιακή Γοναδοτροπίνη (hMG) είναι ανάλογο γοναδοτροπινών που περιλαμβάνει ισοδύναμο συνδυασμό FSH και LH υψηλής δραστηριότητας in vivo.

Η Ανθρώπιος κεκαθαρμένη Θυλακιοτρόπος Ορμόνη (pFSH και FSH-HP) η οποία περιέχει αποκλειστικά FSH και προέρχεται από την hMG κατόπιν εξάλειψης της δραστηριότητας της LH. Τα ευρέως διαθέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα χαρακτηρίζονται από υψηλή καθαρότητα της FSH σε ποσοστό έως 95%.

Η Ανασυνδυασμένη Θυλακιοτρόπος Ορμόνη (rFSH) η οποία δημιουργείται μέσω εφαρμογής της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και χαρακτηρίζεται από πλήρη απουσία προσμείξεων και από υψηλή και σταθερή βιοδραστηριότητα της FSH.

Η Ανασυνδυασμένη Ωχρινοτρόπος Ορμόνη (rLH) η οποία δημιουργείται μέσω εφαρμογής της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και χαρακτηρίζεται από πλήρη απουσία προσμείξεων και από υψηλή και σταθερή βιοδραστηριότητα της LH.

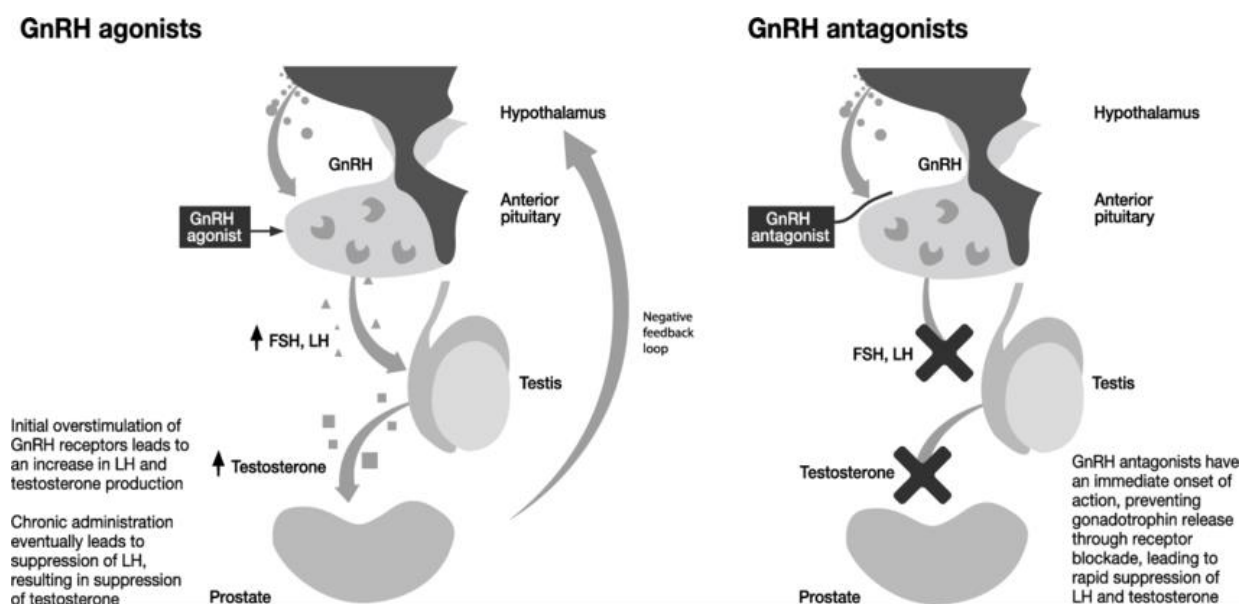
Η Ανθρώπιος Χοριακή Γοναδοτροπίνη (HCG) η οποία διαθέτει ίδια α-υπομονάδα με την LH και χαρακτηρίζονται από παρόμοια δράση δηλαδή επάγουν την ωχρινοποίηση μέσω της δράσης τους στα ωχρινοτρόπα κύτταρα.

Η Ανασυνδυασμένη Ανθρώπιος Χοριακή Γοναδοτροπίνη (rHCG) η οποία δημιουργείται μέσω εφαρμογής της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA και παρέχει τα ίδια τουλάχιστον αποτελέσματα με την HCG.

Η Corifollitropin-a

## Ανάλογα Εκλυτικής Ορμόνης Γοναδοτροπινών

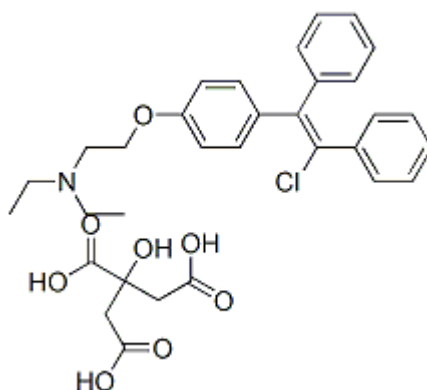
Οι GnRH αγωνιστές είναι συνθετικά μόρια, η χημική δομή των οποίων είναι παρόμοια με εκείνη του μορίου της GnRH, ωστόσο δομικές διαφορές μεταξύ των δυο μορίων αντανακλώνονται και σε λειτουργικό επίπεδο. Κατά τη χορήγηση των GnRH αγωνιστών πραγματοποιείται το φαινόμενο flare effect δηλαδή η διέγερση της υπόφυσης και η αύξηση της παραγωγής των ενδογενών γοναδοτροπινών FSH και LH. Κατά τη συνεχόμενη χορήγηση αγωνιστή η συνεχής διέγερση των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης οδηγεί σε μείωση του αριθμού των υποδοχέων της GnRH και συνακόλουθη απευαισθητοποίηση με αποτέλεσμα την αναστολή της έκλυσης γοναδοτροπινών. Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διαδικασία αυτή επηρεάζεται κυρίως η αιχμή της LH. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι χρησιμοποιούμενοι αγωνιστές σε πρωτόκολλα διέγερσης είναι η τριπτορελίνη, η λευπτοπελίνη και η βουσερελίνη. Οι GnRH ανταγωνιστές είναι νεότερης γενιάς συνθετικά ανάλογα της GnRH. Όπως υποδηλώνει και το όνομα τους ανταγωνίζονται τη δράση των υποδοχέων της GnRH στην υπόφυση, με αποτέλεσμα να οδηγούν σε άμεση αναστολή της έκλυσης FSH και LH. Οι διαθέσιμοι ανταγωνιστές είναι η σετρορελίξη (cetorelix) και η γανιρελίξη (ganirelix) (Εικόνα 5).



**Εικόνα 5** - Σχηματική απεικόνιση δράσης αγωνιστών και ανταγωνιστών GnRH  
([https://www.researchgate.net/figure/Contrasting-modes-of-action-of-GnRH-agonists-and-antagonists\\_fig1\\_301563832](https://www.researchgate.net/figure/Contrasting-modes-of-action-of-GnRH-agonists-and-antagonists_fig1_301563832))

## Κιτρική κλομιφαίνη

Είναι γνωστό ότι η κιτρική κλομιφαίνη χρησιμοποιείται σε ανωθυλακιορρηκτικές γυναίκες για πρόκληση ωορρηξίας. Πρόκειται για ένα ορμονολογικό σκεύασμα με ιδιότητες ασθενούς οιστρογόνου που επιδρά στους οιστρογονικούς υποδοχείς του υποθαλάμου και διαταράσσουντας τους δημιουργεί ψευδο-υποοιστρογονικό περιβάλλον. Σε απάντηση των μεταβολών ο υποθάλαμος επάγει την υποφυσιακή παραγωγή γοναδοτροπινών. Στους κύκλους εξωσωματικής η κλομιφαίνη χρησιμοποιείται σπανίως σε πρωτόκολλα για πτωχές απαντήτριες (Εικόνα 6).



**Εικόνα 6** - Χημική μορφή μορίου κιτρικής κλομιφαίνης([https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_cb0488051.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb0488051.htm))

## Αναστολείς αρωματάσης

Οι αναστολείς αρωματάσης προκαλούν υποοιστρογοναιμία στη περιφέρεια, ενεργοποιώντας έτσι το μηχανισμό παλίνδρομης υποφυσιακής ρύθμισης και συνακόλουθη παραγωγή γοναδοτροπινών. Ο ευρέως χρησιμοποιούμενος αναστολέας αρωματάσης είναι η λετροζόλη. Τα πρωτόκολλα διέγερσης που συμπεριλαμβάνουν τη λετροζόλη αποσκοπούν στη διατήρηση χαμηλών οιστρογονικών επιπέδων.

## Πρωτόκολλα ελεγχόμενης ωοθηκικής διέγερσης

Τα πρωτόκολλα διέγερσης αποσκοπούν τόσο στην ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων όσο και στην αποφυγή του κύματος της LH. Με τον τρόπο αυτό, είναι εφικτή η συλλογή των ωοκυττάρων μέσω της ωοληψίας. Τα διαθέσιμα ανάλογα GnRH διακρίνονται σε αγωνιστές και ανταγωνιστές, ανάλογα με το είδος του αναλόγου που χρησιμοποιείται τα πρωτόκολλα διακρίνονται σε δυο κατηγορίες.

### Πρωτόκολλα με GnRH αγωνιστή

Τα πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή διακρίνονται σε βραχεία, επιμήκη και μακρά. Στα μακρά πρωτόκολλα η καταστολή της υπόφυσης με τη χορήγηση αγωνιστή ξεκινά είτε από το μέσο της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου είτε από την πρώιμη παραγωγική φάση του επόμενου κύκλου. Πιο συγκεκριμένα, σε έναν κύκλο 28 ημερών, η χορήγηση αγωνιστή ξεκινάει είτε την 21η ημέρα του προηγούμενου κύκλου είτε την 1η ημέρα του κύκλου κατά τον οποίο θα γίνει η ωοληψία. Όπως είναι γνωστό, με τη χορήγηση αγωνιστή GnRH, πρώτα πραγματοποιείται διέγερση της υπόφυσης με παραγωγή γοναδοτροπινών και έπειτα καταστολή. Εξ' ου και συνήθως για την επίτευξη πλήρους καταστολής της υπόφυσης απαιτούνται 10-15 ημέρες. Αρχικά η χορηγούμενη δόση του αγωνιστή είναι 1mg λευπρορελίνης ή 0,1mg τριπτορελίνης. Η υποφυσιακή καταστολή τεκμηριώνεται με την μέτρηση οιστραδιόλης αίματος, τα επίπεδα της οποίας αναμένονται να είναι χαμηλά. Αφού τεκμηριωθεί η υποφυσιακή καταστολή και πραγματοποιηθεί εμμηνορρυσία συνεχίζεται η καθημερινή χορήγηση γοναδοτροπινών σε συνδυασμό με αγωνιστή σε ίδια ή χαμηλότερη δοσολογία. Η καθημερινή χορήγηση γοναδοτροπινών και αγωνιστή συνεχίζεται μέχρι να εκπληρωθούν τα κριτήρια για τελική ωρίμανση και ωοληψία.

Ο καθορισμός της δόσης των γοναδοτροπινών διαμορφώνεται βάσει ποικίλων παραμέτρων. Σίγουρα οφείλει να αξιολογηθεί το βιολογικό και ορμονολογικό προφίλ της κάθε ασθενούς μεμονωμένα, Πιο συγκεκριμένα το βιολογικό προφίλ συντίθεται από την ηλικία της γυναίκας και τον δείκτη μάζας σώματος. Το ορμονολογικό προφίλ αξιολογείται βάσει των τιμών της FSH,

AMH και AFC που προσδιορίζουν τα ωθηκικά αποθέματα της γυναίκας . Τέλος, οφείλουν να συνεκτιμηθούν παράγοντες κινδύνου για σύνδρομο υπερδιέγερσης ωθηκών, πληροφορίες από προηγούμενες προσπάθειες διέγερσης και οι επιλογές του ιατρού ή/και της γυναίκας (**Lensen Sarah**, 2017).

Η εναρκτήρια δόση γοναδοτροπινών συνήθως κυμαίνεται από 100 έως 450 IU και είτε διατηρείται σταθερή είτε τροποποιείται κατά τη διάρκεια του πρωτόκολλου. Έτσι προκύπτουν τα μακρά πρωτόκολλα διέγερσης με σταθερές δόσεις, step-up και step-down. Στο step-up πρωτόκολλο η διέγερση ξεκινά με χαμηλές δόσεις γοναδοτροπινών, συνήθως 75-150 IU που αυξάνονται κατά 50% κάθε 3-5 ημέρες μέχρι τη βέλτιστη επιθυμητή ωθηκική απάντηση· η τακτική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε γυναίκες που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για σύνδρομο υπερδιέγερσης, όπως για παράδειγμα σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών. Αντίθετα, το step-down πρωτόκολλο δομείται αντίστροφα ξεκινώντας με υψηλότερες δόσεις που ακολούθως μειώνονται προοδευτικά· αυτού του είδους τα πρωτόκολλα προσομοιάζουν περισσότερο την ‘φυσική’ διακύμανση της FSH [**Fausser BC**,1997,**van Santbrink EJ**,1997] και διεγείρουν επαρκώς την ωθήκη κατά την φάση της στρατολόγησης των ωθυλακίων [**Messinis IE**,1990]. Τέλος, στα μακρά πρωτόκολλα η δόση της FSH είναι δυνατόν να αναπροσαρμοσθεί ανάλογα με τα δεδομένα που προκύπτουν κατά την εξέλιξη του κύκλου. Η ανάπτυξη λειτουργικών κύστεων στις ωθήκες αποτελεί μια ανεπιθύμητη έκβαση σε περιπτώσεις κύκλων με μακρά πρωτόκολλα διέγερσης, ικανή να δημιουργήσει σοβαρές επιπλοκές. Εντούτοις, η εκτίμηση της επίπτωσης αυτών των επιπλοκών στο τελικό αποτέλεσμα του κύκλου δεν έχει οδηγήσει σε ασφαλή συμπεράσματα [**Feldberg D**, 1989, **Keltz MD**, 1995]. Η προετοιμασία με τη χρήση αντισυλληπτικών στον προηγούμενο κύκλο αποτελεί μια μέθοδο που -όπως έχει προταθεί- περιορίζει την εμφάνιση λειτουργικών κύστεων ωθήκης [**Biljan MM**,1998].

Στα βραχεία πρωτόκολλα, η χορήγηση του αγωνιστή ξεκινά την 2η ημέρα του κύκλου και η χορήγηση των γοναδοτροπινών την 3η ημέρα. Πρακτικά προσθέτουμε τις γοναδοτροπίνες μια μέρα μετά τη χορήγηση του αγωνιστή σε

δόσεις που διαμορφώνονται βάσει των κριτηρίων που προαναφέρθηκαν [Lensen Sarah, 2017]. Έτσι η αρχική διεγερτική δράση του αγωνιστή (flare effect) οδηγεί στην στρατολόγηση περισσότερων ωοθυλακίων. Η παρατήρηση κριτηρίων τελικής ωρίμανσης και ταυτόχρονα η καταστολή της αιχμής της ενδογενούς LH αποτελούν κομβικά σημεία για τον τερματισμό της χορήγησης αγωνιστή στο κλασικό βραχύ πρωτόκολλο. Παραλλαγή του βραχέος είναι το υπερβραχύ πρωτόκολλο, κατά το οποίο πραγματοποιείται χορήγηση αγωνιστή για 3 μόνο ημέρες από τη 2η έως και τη 4η ημέρα του κύκλου [Surrey ES, 1998]. Τα παραπάνω πρωτόκολλα κατέχουν σημαντικό ρόλο στην διαχείριση των πτωχών απαντητριών στην κλινική πράξη. Εντούτοις, αξίζει να τονιστεί πως η εφαρμογή βραχέων πρωτοκόλλων έχει συσχετιστεί με την λήψη ωαρίων πτωχότερης ποιότητας [Loumaye E, 1989].

### Πρωτόκολλα με GnRH ανταγωνιστή

Η χρήση των ανταγωνιστών GnRH στην καθημερινή κλινική πράξη αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για την εξέλιξη των πρωτόκολλων διέγερσης και την εφαρμογή τους στην ομάδα των πτωχών απαντητριών. Όπως είναι γνωστό κατά τη χορήγησή τους οι ανταγωνιστές προσδένονται στους υποδοχείς GnRH και παρεμποδίζουν τη φυσιολογική τους λειτουργία με αποτέλεσμα την άμεση υποφυσιακή απάντηση και την διακοπή της παραγωγής γοναδοτροπινών. Στα πρωτόκολλα ανταγωνιστή η διέγερση ξεκινά με την χορήγηση γοναδοτροπινών κατά την 2η ημέρα του κύκλου και συνεχίζεται καθημερινά. Η προσθήκη του ανταγωνιστή πραγματοποιείται είτε εφάπαξ είτε με πρωτόκολλο πολλαπλών καθημερινών δόσεων. Στην εφάπαξ δόση πραγματοποιείται χορήγηση 3 mg cetrorelix ή ganirelix την 7η ή 8η ημέρα του κύκλου [Olivennes F, 1995] ή εναλλακτικά μετά από υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώσουμε ότι το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει διάμετρο 14 mm [Olivennes F, 1994], και η δόση επαναλαμβάνεται 72 ώρες μετά αν δεν έχουν εκπληρωθεί τα κριτήρια τελικής ωρίμανσης. Στη περίπτωση πρωτόκολλου πολλαπλών καθημερινών δόσεων, πραγματοποιείται χορήγηση 0,25 mg cetrorelix ή ganirelix) την 6η ημέρα του πρωτόκολλου διέγερσης είτε εναλλακτικά όταν κατόπιν υπερηχογραφικής παρατήρησης διαπιστωθεί ότι το



κυρίαρχο ωοθυλάκιο είναι 12-14 mm ή από το ορμονολογικό προφίλ η οιστραδιόλη υπερβαίνει τα 150 pg/ml.

## Συστάσεις της ESHRE για γυναίκες με πτωχή ωοθηκική απάντηση

Έχει καταστεί κοινός τόπος μεταξύ ιατρών αναπαραγωγής και εμβρυολόγων ότι παρά τις προσπάθειες που πραγματοποιούνται είναι δύσκολο να οριστεί με σαφήνεια μια κοινή θεραπευτική στρατηγική αναφορικά με τη διαχείριση των πτωχών απαντητριών. Τον Φεβρουάριο του 2019 η ESHRE διεξήγαγε μια συγκεντρωτική καταγραφή των μετα-αναλύσεων που έχουν πραγματοποιηθεί και σε συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μεθόδων που κατά καιρούς εφαρμόστηκαν και εξήγαγε τα κάτωθι συμπεράσματα:

1. Σε γυναίκες με πτωχή ωοθηκική απάντηση δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά τόσο αναφορικά με την ασφάλεια όσο και με την αποτελεσματικότητα στη χρήση πρωτόκολλου GnRH αγωνιστή ή GnRH ανταγωνιστή. Η συγκεκριμένη σύσταση τεκμηριώθηκε από ανάλυση μιας σειράς δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων και RCTs σύμφωνα με τις οποίες τα ποσοστά κλινικών κυήσεων δε διέφεραν σημαντικά στις περιπτώσεις ωοθηκικής διέγερσης με αγωνιστή συγκριτικά με αυτές με ανταγωνιστή (Πίνακας 3).

Είδος Μελέτης	Τίτλος	Αποτελέσματα
Μετα-ανάλυση	GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. [Lambalk et al, 2017]	Κατόπιν σύγκρισης πρωτόκολλου ανταγωνιστών με μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστών δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στα ποσοστά των γεννήσεων
Μετα-ανάλυση	The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor 1281 ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. [Xiao et al, 2013]	Κατόπιν σύγκρισης πρωτόκολλου ανταγωνιστή και βραχέος πρωτοκόλλου αγωνιστή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά των κλινικών κυήσεων
Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Short gonadotropin releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial.[Schimberni, et al, 2016]	Κατόπιν σύγκρισης πρωτοκόλλου ανταγωνιστή με βραχύ πρωτόκολλο αγωνιστή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν

Τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study [Demiroglu and Gurgan, 2009]	Κατόπιν σύγκρισης πρωτόκολλου ανταγωνιστή με microdose flare-up αγωνιστή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά γεννήσεων
Τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy [Merviel P, 2015]	Κατόπιν σύγκρισης πρωτόκολλου ανταγωνιστή με microdose flare-up αγωνιστή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά γεννήσεων

**Πίνακας 3** - Σύνολο μελετών που υποστηρίζουν ότι είναι ίδια η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα στη χρήση πρωτόκολλου GnRH αγωνιστή ή GnRH ανταγωνιστή

2. Κατά την σύγκριση των πρωτόκολλων που χρησιμοποιούν αποκλειστικά κιτρική κλομιφαίνη με αυτά που χρησιμοποιούν κιτρική κλομιφαίνη και γοναδοτροπίνες και αυτά που χρησιμοποιούν μόνο γοναδοτροπίνες δεν προκύπτουν διαφορές αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (Πίνακας 4).

Είδος Μελέτης	Τίτλος	Αποτέλεσμα
μετα-ανάλυση	Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis [Bechtejew et al, 2017]	Κατόπιν σύγκρισης συμβατικού πρωτόκολλου ανταγωνιστή με πρωτόκολλου ανταγωνιστή στο οποίο έχει προστεθεί κιτρική κλομιφαίνη δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ζώντων γεννήσεων
Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή	Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial [Ragni et al, 2012]	Κατόπιν σύγκρισης συμβατικού πρωτόκολλου με αγωνιστή και πρωτόκολλου αγωνιστή με προσθήκη κιτρικής κλομιφαίνης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των γεννήσεων
Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή	Short gonadotropin releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor  1266 responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial.[Schimberni, et al, 2016]	Κατόπιν σύγκρισης συμβατικού πρωτόκολλου ανταγωνιστή με πρωτόκολλου ανταγωνιστή στο οποίο έχει προστεθεί κιτρική κλομιφαίνη δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό των ζώντων γεννήσεων

**Πίνακας 4** - Σύνολο μελετών που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην αποτελεσματικότητα του πρωτόκολλου διέγερσης με τη χρήση ή όχι κιτρικής κλομιφαίνης

3. Η προσθήκη αναστολέων αρωματάσης δεν ενδείκνυται σε πρωτόκολλα για πτωχές απαντήτριες (Πίνακας 5).

Είδος Μελέτης	Τίτλος	Αποτέλεσμα
Μετα-ανάλυση	Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI Cochrane Database of 1240 Systematic Reviews [Lensen et al, 2017]	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των ληφθέντων ωοκυττάρων ούτε στον αριθμό των ζώντων γεννήσεων μεταξύ των δυο συγκρινόμενων ομάδων
μετα-ανάλυση	450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. [Lefebvre et al, 2015]	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των ληφθέντων ωοκυττάρων ούτε στον αριθμό των ζώντων γεννήσεων μεταξύ των δυο συγκρινόμενων ομάδων

**Πίνακας 5** - Σύνολο μελετών που υποστηρίζουν ότι η προσθήκη αναστολέων αρωματάσης δεν ενδείκνυται σε πρωτόκολλα για πτωχές απαντήτριες

4. Υψηλές δόσεις γοναδοτροπινών >300IU δε συνιστώνται σε πτωχές απαντήτριες (Πίνακας 6).

Είδος Μελέτης	Τίτλος	Αποτέλεσμα
Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Comparison of pregnancy outcome after letrozole versus clomiphene treatment for mild ovarian stimulation protocol in poor responders.[Eftekhar et al, 2014]	Κατόπιν προσθήκης λετροζόλης σε πρωτόκολλο ανταγωνιστή δε παρατηρήθηκε διαφορά επί του ποσοστού των γεννήσεων
Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. [Ebrahimi et al, 2017]	Κατόπιν προσθήκης λετροζόλης σε πρωτόκολλο ανταγωνιστή δε παρατηρήθηκε διαφορά επί του ποσοστού των γεννήσεων

**Πίνακας 6** - Σύνολο μελετών που υποστηρίζουν ότι υψηλές δόσεις γοναδοτροπινών >300IU δε συνιστώνται σε πτωχές απαντήτριες

5. Ο τροποποιημένος φυσικός κύκλος δε συστήνεται έναντι των συμβατικών πρωτόκολλων διέγερσης σε πτωχές απαντήτριες (Πίνακας 7)

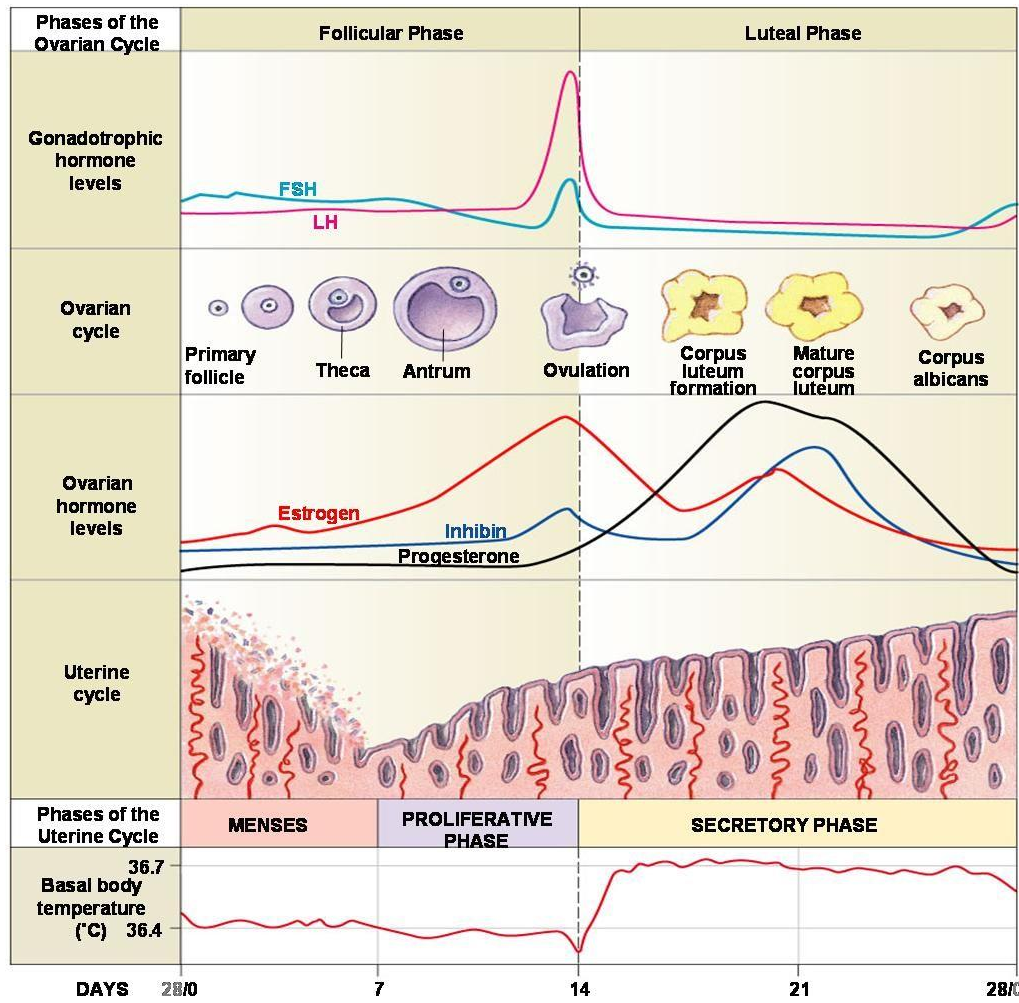
Είδος Μελέτης	Τίτλος	Αποτέλεσμα
Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης μεταξύ των δυο συγκρινόμενων ομάδων

	in poor responders undergoing in vitro fertilization. [Morgia et al, 2004]	
--	--	--

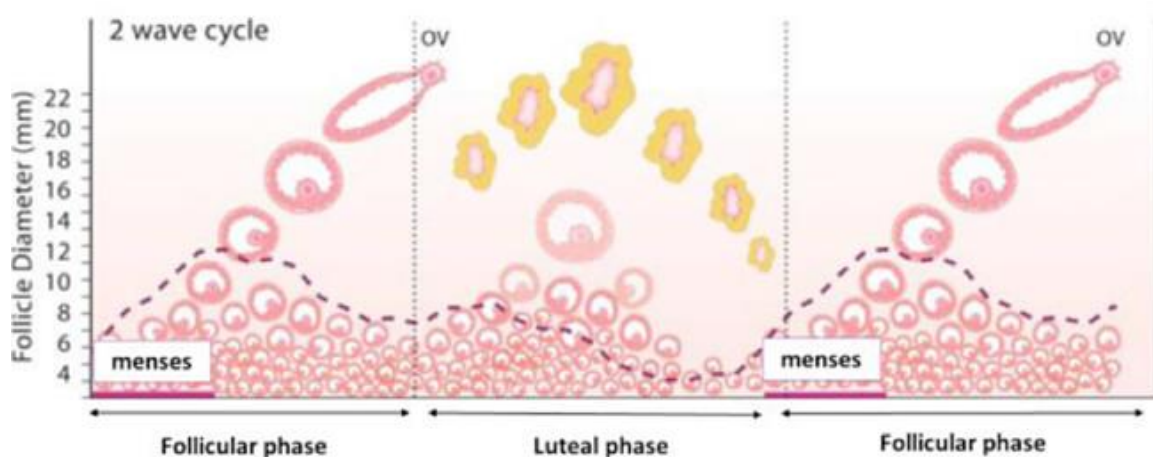
**Πίνακας 7** - Σύνολο μελετών που υποστηρίζουν ότι Ο τροποποιημένος φυσικός κύκλος δε συστήνεται έναντι των συμβατικών πρωτόκολλων διέγερσης σε πτωχές απαντήσεις

## Καινοτόμες Θεραπείες (DuoStim)

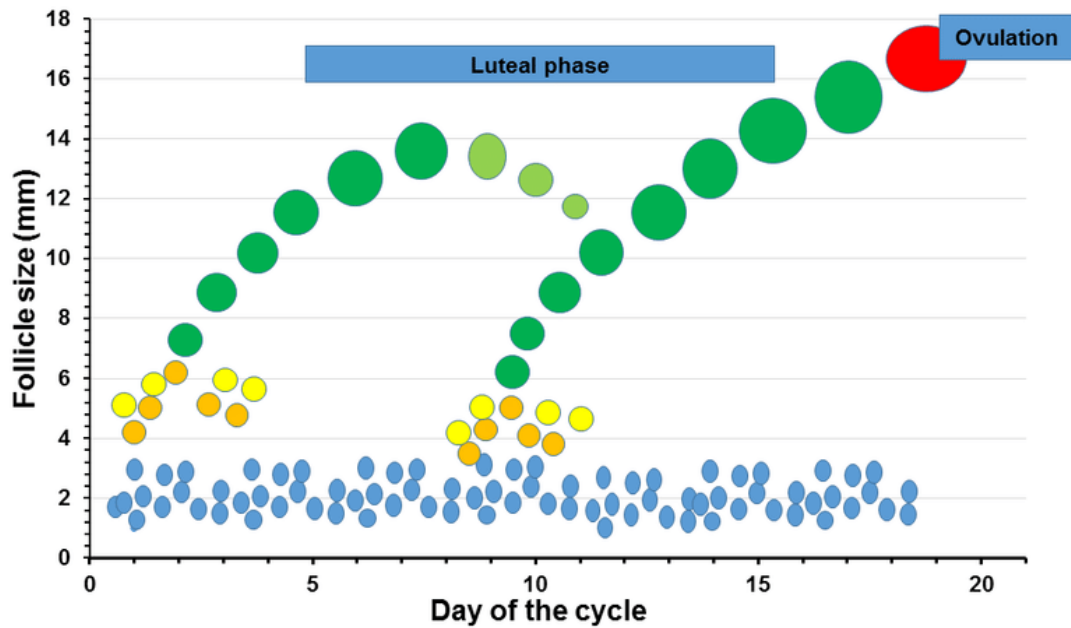
Μέχρι πρότινος επικρατούσε η αντίληψη ότι στον έμμηνο κύκλο εμφανίζεται ένα μεσοκυκλικό κύμα της ωχρινικής ορμόνης (LH) το οποίο διαρκεί περίπου 48 ώρες, προκαλώντας την ωοθυλακιορρηξία 12-14 ώρες μετά την αιχμή του (Εικόνα 7) . Εντούτοις, η συγκεκριμένη άποψη τείνει να αναθεωρηθεί δεδομένου ότι δημοσιεύσεις εικάζουν την πιθανή ύπαρξη και δεύτερης αιχμής της LH κατά τη διάρκεια του ίδιου έμμηνου κύκλου με επακόλουθο την ωοθυλακιορρηξία [Block E, 1951] (Εικόνα 8,9). Οι Baerwald et al. στηριζόμενοι σε δεδομένα που συνέλεξαν κατόπιν διαδοχικών διακοπτικών υπερηχογραφημάτων και ορμονικών εξετάσεων σε υγιείς γυναίκες απέδειξαν την περιοδικότητα της ωοθυλακικής ανάπτυξης κατά την διάρκεια ενός έμμηνου κύκλου και έθεσαν τις βάσεις για τη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ωοθυλακιορρηξίας [Baerwald AR, 2003].



Εικόνα 7 - Φυσιολογία γυναικείου αναπαραγωγικού σύμφωνα με το κλασικό μοντέλο που περιγράφει μονήρες κύμα ωοθυλακιορρηξίας (<https://www.pinterest.co.uk/pin/518758450822309975/>)



Εικόνα 8 - Διπλό κύμα ωοθυλακιορρηξίας ([https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(18\)30364-X](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(18)30364-X))



Εικόνα 9 - Διπλό κύμα ωοθυλακιορρηξίας ([https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-a-2-follicular-wave-cycle\\_fig2\\_336011330](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-a-2-follicular-wave-cycle_fig2_336011330))

Το φαινόμενο της πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας δεν περιορίζεται μόνο στον άνθρωπο αλλά εμφανίζεται και σε διάφορα είδη ζώων. Μάλιστα, η φυσιολογία του φαινομένου μελετήθηκε αρχικά σε ζωικά μοντέλα με αποτέλεσμα καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του φαινομένου της πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας στον άνθρωπο.

Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί σε ζωικά μοντέλα αύξηση των επιπέδων της FSH πριν την ωοθυλακιορρηξία είναι κοινή με υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας [Baerwald AR, 2003]. Επιπλέον, η ινχιμπίνη Β (inhibin B) φέρεται να εμφανίζει μια δεύτερη αιχμή 2 ημέρες μετά την αιχμή της LH στην μέση του κύκλου, που λειτουργεί ως ένδειξη ανάπτυξης ωοθυλακίων ωχρινικής φάσεως [Groome NP, 1996]. Η εμπλοκή της FSH και της ινχιμπίνης Β καταδεικνύει πιθανούς μηχανισμούς που συνδέονται με την ωοθυλακιορρηξία κατά την ωχρινική φάση, ωστόσο η παθοφυσιολογία του φαινομένου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως [Baerwald AR, 2011].

Ασφαλώς, το νέο μοντέλο ωοθυλακιόγνεσης, σύμφωνα με το οποίο οι γυναίκες εμφανίζουν δυο ή τρία κύματα ωοθυλακιόγνεσης κατά την διάρκεια

του έμμηνου κύκλου, μπορεί να επιφέρει βελτίωση στις τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Η εφαρμογή της στο πλαίσιο της IVF διερευνάται δεδομένου ότι αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προς την εξατομικευμένη θεραπευτική προσπέλαση συγκεκριμένων ομάδων ασθενών. Ως εκ τούτου, δημοσιευμένες εργασίες παρουσιάζουν κλινικά πρωτόκολλα που αξιοποιούν το φαινόμενο της πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας σε Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART) [Kuang Y, 2014]. Την τελευταία δεκαετία, έχουν δημοσιευτεί μελέτες που αξιολογούν την προοπτική μιας διέγερσης κατά την ωχρινική φάση είτε ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με κλασικά πρωτόκολλα διέγερσης [Rashtian J, 2018, Sfakianoudis K, 2019, Ubaldi FM, 2016]. Έτσι, υποστηρίζεται η προσέγγιση της διπλής διέγερσης (DuoStim) κατά την οποία εφαρμόζεται η κλασική διέγερση της ωοθυλακικής φάσεως (FPS) σε συνδυασμό με τη διέγερση ωχρινικής φάσεως (LPS) [Vaiarelli A, 2018].

Αναλυτικότερα, η συλλογή ωοκυττάρων κατά την διάρκεια της ωχρινικής φάσεως θεωρείται ευνοϊκή για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με προβλήματα υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών προχωρημένης ηλικίας ή ασθενών με ανεπαρκή αριθμό ωοκυττάρων που ελήφθησαν κατά την διάρκεια της συμβατικής ωοθυλακικής φάσεως (FPS) [Vaiarelli A, 2018]. Τα οφέλη που συνδέονται με αυτή την πρακτική μπορεί να ενισχύονται σε ασθενείς με ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες (POR) και/ ή σε περιπτώσεις ασθενών που κατόπιν διάγνωσης καρκίνου ωοθηκών πρόκειται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία, ωοθηκεκτομή, ή κάποιο είδος γοναδοτοξικής θεραπείας [Creux H, 2017, Maman E, 2011].

Μέχρι σήμερα, η βιβλιογραφία στερείται επαρκών στοιχείων, που μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς να υιοθετήσουν με ασφάλεια την εφαρμογή της ωοθηκικής ωχρινικής φάσεως. Αξίζει να σημειωθεί, ότι διάφορες μελέτες που εμφανίζονται τελευταία διερευνούν την αξία των πολλαπλών ωοθυλακικών κυμάτων. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αποδειχθεί η ανωτερότητα της LPS σε σύγκριση με την συμβατική FPS [Wang N, 2016]. Αντίθετα, προηγούμενες δημοσιεύσεις καταγράφουν ότι τα ωοκύτταρα που λαμβάνονται κατά την διάρκεια της διέγερση ωχρινικής φάσης παρουσιάζουν

μια συγκεκριμένη «αδυναμία» σε σχέση με ορισμένα χαρακτηριστικά, όπως η φθορά ή ο μειωμένος αριθμός κοκκιοκυττάρων σε σύγκριση με τα ωοκύτταρα της ωοθυλακικής φάσης [McNatty KP, 1983]. Δεδομένου, ωστόσο, ότι η εφαρμογή δεύτερης ωοληψίας κατά την διάρκεια ενός έμμηνου κύκλου αυξάνει αναμφισβήτητα τον αριθμό των στρατολογημένων ωοκυττάρων σε μικρότερο χρονικό διάστημα [Moffat R, 2014], η προσέγγιση αυτή μπορεί να λειτουργήσει ως σημαντικό πλεονέκτημα σε όσους διαχειρίζονται δύσκολες περιπτώσεις ασθενών για τους οποίους ο χρόνος είναι πολύτιμος.

Η συστηματική αυτή επισκόπηση, συμπεριλαμβανομένης της μετά-ανάλυσης, συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της LPS σε αντίθεση με την FPS και την επακόλουθη πρακτική διπλής ωοληψίας υπό το πρίσμα της προσέγγισης διπλής διέγερσης DuoStim μέσα στον ίδιο έμμηνο κύκλο. Σκοπός της μελέτης είναι να προσδιοριστεί ο ρόλος και η αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου παρουσιάζοντας τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα μέσα από την συστηματική ανάλυση, την κριτική επισκόπηση και να επιτευχθεί μια συμφωνία πάνω στην αντιμετώπιση των ασθενών με ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες (POR) χρησιμοποιώντας αυτή την προσέγγιση. Επιπλέον επιχειρείται αναφορά στην σημασία της εφαρμογής διπλής διέγερσης (DuoStim) κατά την διάρκεια του ίδιου έμμηνου κύκλου, σε αντίθεση με την συμβατική μονή διέγερση ωοθυλακικής φάσεως (ConStim).

## Υλικά και Μέθοδοι

### Στρατηγική Αναζήτησης

Η συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed/MEDLINE, Embase, και Cochrane Central Library και σε άρθρα δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά –που αξιολογούνται από ομότιμους κριτές– έως και τις 27 Μαρτίου του 2019. Οι λέξεις κλειδιά μαζί με τους αντίστοιχους συνδυασμούς που συμπεριλήφθηκαν στην στρατηγική αναζήτησης ήταν οι ακόλουθες: «Εξωσωματική Γονιμοποίηση» (IVF), «Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Σπερματοζωαρίου», (ICSI), «Τεχνικές



Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής» (ART), «Ιατρικά Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή» (MAR), «Ωχρινική Φάση» «Διπλή Ωοληψία», «Ανάκτηση Ωαρίων», «Συλλογή Ωοκυττάρων» (OPU), «Ωορρηξία», «Διέγερση», «Ωοθυλακικό Κύμα», “DuoStim”, «Διπλή Διέγερση», «Δεύτερο Ωοθηλακικό Κύμα» και “Lupor.” Η προκαταρκτική έρευνα συγκέντρωσε 4890 μελέτες από τρεις βάσεις δεδομένων (PubMed/ MEDLINE: n =1401, Embase: n = 2552, Cochrane Central Library: n = 937). Από το συνολικό αριθμό 2037 μελέτες ήταν όμοιες και ως εκ τούτου εξαιρέθηκαν, ενώ 239 μελέτες από την βάση δεδομένων Cochrane αποκλείστηκαν αμέσως, διότι καταχωρήθηκαν ως επισκοπήσεις (n = 206), πρωτόκολλα (n = 26), κύρια άρθρα (n = 1), και κλινικές απαντήσεις (n = 6).

Ο έλεγχος τίτλων και περιλήψεων από όλα τα αρχεία οδήγησε στον αποκλεισμό 2533 μελετών, σε μια προσπάθεια ανάκτησης μόνο των σχετικών άρθρων. Στην συνέχεια, ελέγχθηκαν τα πλήρη κείμενα, προς αναζήτηση μόνο των σχετικών άρθρων, μαζί με άντληση παραπομπών από τις βιβλιογραφικές αναφορές όλων των δημοσιεύσεων για τον εντοπισμό άλλων σχετικών άρθρων. Η ολοκλήρωση της διαδικασίας κατέδειξε πέντε προοπτικές μελέτες [ **Kuang Y**, 2014, **Ubaldi FM**, 2016, **Vaiarelli A**, 2018, **Madani T**, 2019, **Martazanova B**, 2018] και έξι αναδρομικές μελέτες κοορτής [ **Rashtian J**, 2018, **de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018] κατάλληλες για συμπερίληψη. Στην Εικόνα 10, απεικονίζεται το διάγραμμα ροής κατά PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). Ο έλεγχος και η επιλογή της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε μεμονωμένα από τρεις συγγραφείς (AR, PT, και PG). Τυχόν διαφωνίες ανάμεσα στους συγγραφείς επιλύθηκαν από ομάδα διαιτησίας με την διαμεσολάβηση συγγραφέων αλληλογραφίας (senior authors). Κανένα πρωτόκολλο δεν υποβλήθηκε στην βάση δεδομένων PROSPERO (Prospero International Prospective Register of Systematic Reviews), προκειμένου να παράσχει στοιχεία για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

## Τεχνικές Ανάλυσης και Επεξεργασίας Βιβλιογραφίας

Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να αναφερθούν επιγραμματικά οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν για την επεξεργασία της βιβλιογραφίας και την στατιστική της ανάλυση για την εξαγωγή σχετικών συμπερασμάτων με το περιεχόμενο της διεξαχθείσας μελέτης.

## Μετα-ανάλυση

Μετα-ανάλυση ονομάζεται η ανάλυση προϋπάρχουσων ερευνητικών μελετών και αφορούν ένα συγκεκριμένο θέμα ή αντικείμενο. Ο συνδυασμός και η σύνοψη των μελετών οδηγούν στην εξαγωγή ενός ασφαλούς συμπεράσματος στηριζόμενο στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Η μετα-ανάλυση είναι μια ποσοτική και αντικειμενική μεθοδολογία με ισχυρούς υπέρμαχους που διατείνονται ότι είναι η πιο αντικειμενική όσο αφορά την σύνθεση και την εξαγωγή συμπερασμάτων από προηγούμενα ερευνητικά αποτελέσματα και μελέτες [Τμήμα Στατιστικής, Οικονομικό πανεπιστήμιο Αθηνών].

Πλέον, η μετα-ανάλυση αποτελεί ένα βασικό κομμάτι κατά την διεξαγωγή ενός ερευνητικού-πειραματικού πρωτοκόλλου και λειτουργεί σαν ένα πολύτιμο εργαλείο για την διερεύνηση της ερευνητικής υπόθεσης και την ανάλυση των συμπερασμάτων που εξάγονται από την σχετική βιβλιογραφία. Είναι γνωστό ότι τα συμπεράσματα από πολλαπλές μελέτες για το ίδιο θέμα ή αντικείμενο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν ένα σύνθετο σύνολο δεδομένων που χρειάζεται να αντιμετωπιστεί με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως θα αντιμετωπίσαμε μια μελέτη που έχει ένα μεγάλο εύρος παρατηρήσεων.

Ωστόσο, η μελέτη της βιβλιογραφίας, ακόμα και πριν η μετα-ανάλυση καθιερωθεί σαν επιστημονική προσέγγιση, ήταν εξίσου σημαντική. Η ιστορία της μετα-ανάλυσης έχει τις ρίζες της στις αρχές του προηγούμενου αιώνα όπου ένας από τους μεγαλύτερους στατιστικούς ερευνητές της τότε εποχής, ο κος Karl Pearson χρησιμοποίησε μια σειρά από μελέτες και τους δείκτες συσχέτισης αυτών των μελετών για να μελετήσει πόσο αποτελεσματικά ήταν τα εμβόλια της ιλαράς. 40 χρόνια αργότερα, σύμφωνα με τον Fisher “τα συγκεντρωτικά επίπεδα σημαντικότητας ενός αριθμού ανεξάρτητων τεστ

σημαντικότητας, τα οποία μεμονωμένα δεν είναι όλα στατιστικώς σημαντικά, είναι υψηλότερα από αυτά που θα έπαιρνε κανείς λόγω τυχαίων παραγόντων” [Wilson DB,1999]. Το 1976, ο Gene Glass εδραίωσε τον όρο της μετα-ανάλυσης όταν τον ανέφερε για πρώτη φορά στην ομιλία του στον Αμερικανικό Σύλλογο Εκπαιδευτικής Έρευνας ως εξής: “Η μετα-ανάλυση αναφέρεται στην ανάλυση της ανάλυσης. Τη χρησιμοποιώ για να αναφερθώ στην στατιστική ανάλυση μίας μεγάλης συλλογής αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες με σκοπό τη σύνθεση των ευρημάτων.” [ Glass G,1976].

## Συστηματική Ανασκόπηση

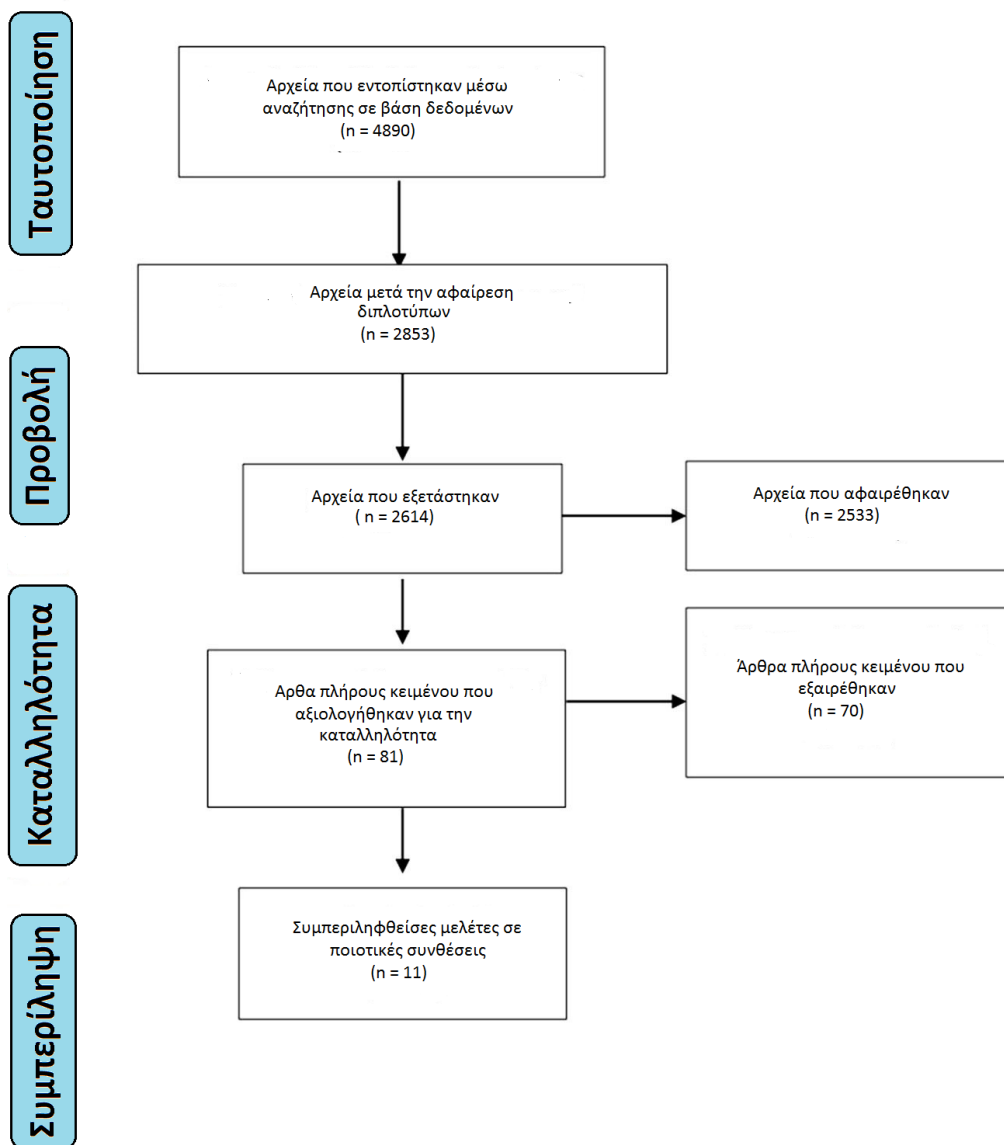
Η συστηματική ανασκόπηση θεωρείται ως η πιο αντικειμενική μέθοδος για την προσέγγιση της βιβλιογραφίας αφού καλείται να επιλύσει το πρόβλημα που υπάρχει σε όλες τις υπόλοιπες αφηγηματικές ανασκοπήσεις [Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση]. Η ανομοιογένεια στον τρόπο λήψης των δεδομένων, η ποιότητα τους, η έλλειψη των απαιτούμενων δεδομένων από όλες τις μελέτες, ο τρόπος με τον οποίο ο ερευνητής αποφασίζει ποιές μελέτες θα συμπεριληφθούν και κάποιες φορές η εσφαλμένη ερμηνεία ως προς την έκβαση της μελέτης είναι μερικά από τα ζητήματα που η συστηματική ανασκόπηση μπορεί να αντιμετωπίσει.

Η συστηματική ανασκόπηση χωρίζεται σε βήματα και αυτά είναι α) η Διατύπωση της επιστημονικής υπόθεσης ως προς το αντικείμενο της μελέτης, β) τα κριτήρια με τα οποία επιλέχθηκαν ή αποκλείστηκαν ορισμένες μελέτες και γ) ο καθορισμός των επιλεγμένων μελετών ώστε να αποφασισθεί εάν θα πρέπει να συμπεριληφθούν στο στάδιο της μετα-ανάλυσης [Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση].

## Αναλογία πιθανοτήτων και Μέτρα Σχέσης

Σε όλα τα πειράματα και μελέτες, η λεπτομερής, ολοκληρωμένη και ακριβής παρουσίαση των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητης σημασίας για την κατανόηση των αποτελεσμάτων αυτών από τους αναγνώστες γιατί κάποιοι από αυτούς δεν διαθέτουν τις προαπαιτούμενες γνώσεις σε

βιοστατιστική και μεθοδολογία της έρευνας. Τα μέτρα σχέσης σαφηνίζουν τη σχέση μεταξύ προσδιοριστών και εκβάσεων. Σε μια μελέτη όπου το μέτρο το επιλέγει ο ίδιος ο ερευνητής, το μέγεθος μια σχέσης μπορεί να είναι είτε μικρότερο είτε μεγαλύτερο σε σχέση με το μέτρο επιλογής παρ'όλο που η ανάλυση μπορεί να αφορά τα ίδια δεδομένα [ **Γαλάνης Π.** Μέτρα σχέσης στις μελέτες]. Έτσι, η αναλογία πιθανοτήτων ή αλλιώς με τον διαδεδομένο όρο στα αγγλικά, Odds ratio, ορίζεται ως το στατιστικό στοιχείο με το οποίο ποσοτικοποιείται η ισχύ συσχέτισης μεταξύ δύο γεγονότων.



Εικόνα 10 - PRISMA διάγραμμα ροής σχετικά με τα αποτελέσματα αναζήτησης

## Κριτήρια αποκλεισμού μελετών

Κατόπιν προσεκτικής εξέτασης της βιβλιογραφίας θεωρήθηκε σκόπιμος ο αποκλεισμός μελετών με βάση τα κάτωθι κριτήρια.

- Ασθενείς με καρκίνο ωθηκών [Campos APCB, 2018, Tsampras N, 2017]
- Ασθενείς με ωθηκική ανεπάρκεια [Hatirnaz S, 2019]

- Διενέργεια ωοληψίας σε φυσικό κύκλο [**Sfakianoudis K**,2019]
- Εργασίες που δε χρησιμοποίησαν ως γλώσσα δημοσίευσης τα αγγλικά. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Leahomschi et al. αποκλείστηκε λόγω της γλώσσας δημοσίευσης (Τσέχικα) [**Leahomschi S**, 2018.]. Μετά από επικοινωνία με την ομάδα του Καθηγητή Cimadomo, διευκρινίστηκε ότι οι δυο ακόλουθες μελέτες αποτελούσαν μέρος του ίδιου έργου. Αυτό οδήγησε στην απόφαση συμπερίληψης μόνο των δεδομένων εκείνων, που προέρχονταν από πολυκεντρική μελέτη [**Vaiarelli A**, 2018] η οποία περιλάμβανε στοιχεία που είχαν προκύψει από την μικρότερη, κατά ζεύγη, μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case-control study) σε έναν ιατρικό ασθενή (intra-patient) [**Cimadomo D**, 2018].

## Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δυο συγγραφείς (EM και SG) βάσει των κριτηρίων επιλογής.

## Αποτελέσματα

Οι αναφερόμενες κύριες μετρήσεις έκβασης που παρουσιάζουν ενδιαφέρον συνίσταντο στον αριθμό των ανακτημένων ωοκυττάρων και στον αριθμό των ανακτημένων MII ωοκυττάρων.

Οι δευτερεύουσες μετρήσεις έκβασης συνίσταντο στις ημέρες της διέγερσης, στο ποσοστό ακύρωσης κύκλου, στον αριθμό των κύκλων με ανάκτηση μηδέν MII ωοκυττάρων, στο ποσοστό γονιμότητας, στον ρυθμό σχηματισμού της βλαστοκύστης, στο ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης, στην αποβολή/πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης, και στο ποσοστό γεννήσεων ζώντων νεογνών/ποσοστό επιτευχθεισών κυήσεων.

Οι συγγραφείς στην παρούσα μελέτη ορίζουν τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και ζώντων/επιτευχθεισών γεννήσεων ως τον αναφερόμενο

αντίστοιχο αριθμό ανά κύκλο. Το ποσοστό αποβολής ορίζεται ως ο αριθμός των αποβολών ανά ασθενείς που επιτυγχάνουν μια κλινική εγκυμοσύνη. Οι συγκρίσεις των ανωτέρω αναφερόμενων αποτελεσμάτων παρουσιάζονται σε δυο σκέλη, με το πρώτο να είναι η FPS σε σύγκριση με την LPS και το δεύτερο να αφορά στο πρωτόκολλο DuoStim έναντι του πρωτοκόλλου ConStim μόνο.

## Εκτίμηση Μεροληψίας

Η εκτίμηση της μεροληψίας πραγματοποιήθηκε σε επιλεγμένες μελέτες σε σχέση με (i) τους παράγοντες σύγχυσης, (ii) την επιλογή των συμμετεχόντων, (iii) την ταξινόμηση της παρέμβασης, (iv) την απόκλιση από την σκοπούμενη παρέμβαση, (v) τα ελλείποντα δεδομένα, (vi) την μέτρηση των αποτελεσμάτων, και (vii) την επιλογή αναφοράς. Η εκτίμηση μεροληψίας πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από τρεις συγγραφείς (SG, AR, και EM) που χρησιμοποίησαν το εργαλείο ROBINS-I για την εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας σε μη-τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης [Sterne JA, 2016].

## Στατιστική Ανάλυση

Μετά από την περιγραφική παρουσίαση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση. Οι στατιστικές συγκρίσεις των ανωτέρω αναφερόμενων αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκαν σε δυο σκέλη, με το πρώτο να συνίσταται στην σύγκριση της FPS έναντι της LPS και το δεύτερο στην σύγκριση του πρωτοκόλλου DuoStim έναντι του ConStim.

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση υποομάδας και στα δυο σκέλη για όλα τα εξεταζόμενα αποτελέσματα σε σχέση με τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών που μελετήθηκε, δηλαδή την υποομάδα POR και την υποομάδα μικτού πληθυσμού. Η υποομάδα POR περιλαμβάνει ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με POR αυστηρά με βάση τα κριτήρια της Μπολόνια, ενώ η υποομάδα μικτού πληθυσμού περιλαμβάνει ασθενείς που έχουν καταχωρηθεί ως POR επειδή δεν μπόρεσαν να ταξινομηθούν σύμφωνα με ειδικά

παγκοσμίως αποδεκτά κριτήρια. Χρησιμοποιήθηκε αναλογία πιθανοτήτων (OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95%CI) για την ανάλυση διχοτομικών δεδομένων(dichotomous data). Αναλογία πιθανοτήτων μεγαλύτερη ή μικρότερη από 1 αντιπροσωπεύει στατιστικά σημαντική διαφορά. Μέση διαφορά (MD) με 95%CI χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση συνεχών μεταβλητών. Μέση διαφορά μεγαλύτερη ή μικρότερη από το 0 αντιπροσωπεύει μια στατιστικά σημαντική διαφορά. Η τιμή  $P < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Για τον συνδυασμό των αποτελεσμάτων ανάλογα με την ετερογένεια χρησιμοποιήθηκε υπόδειγμα είτε σταθερών ή τυχαίων επιδράσεων.

Η εκτίμηση της ετερογένειας/απόκλισης του αποτελέσματος έκθεσης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού μεγέθους  $I^2$ . Τιμή  $I^2$  80% ή μεγαλύτερη καταδεικνύει υψηλή ετερογένεια και ως εκ τούτου η στατιστική ανάλυση δεν πρέπει να θεωρείται αξιόπιστη, ενώ τιμή  $I^2$  60% ή μεγαλύτερη αντιπροσωπεύει σημαντική ετερογένεια, οδηγώντας στην χρήση υποδείγματος τυχαίων επιδράσεων. Επίσης πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος της ετερογένειας με χρήση της τιμής  $X^2$  και των κατάλληλων τιμών  $P$ . Όλη η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια του λογισμικού Review Manager (RevMan (έκδοση 5.3)).

## Αποτελέσματα

### Σύγκριση ανάμεσα σε FPS και LPS σχετικά με την έκβαση IVF/ICSI για ασθενείς που εμφανίζουν POR

Εννέα μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της LPS σε ασθενείς με πρόγνωση για POR πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης για αυτή την συστηματική επισκόπηση [**Kuang Y**, 2014, **Rashtian J**, 2018, **Ubaldi FM**, 2016, **Vaiarelli A**, 2018, **Madani T**, 2019, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Τέσσερις από τις εννέα μελέτες περιλαμβάνουν προοπτική ανάλυση δεδομένων [**Kuang Y**, 2014, **Ubaldi FM**, 2016, **Vaiarelli A**, 2018, **Madani T**, 2019] και οι άλλες πέντε είναι



αναδρομικού χαρακτήρα [**Rashtian J**, 2018, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων, όπως παρουσιάστηκε στην ενότητα «Υλικά και Μέθοδοι», με σκοπό την παροχή πληροφοριών σχετικά με τα γενικά χαρακτηριστικά των μελετών και τα αποτελέσματα που αντλήθηκαν μετά από τις FPS και LPS, αντίστοιχα.

## Γενικά χαρακτηριστικά

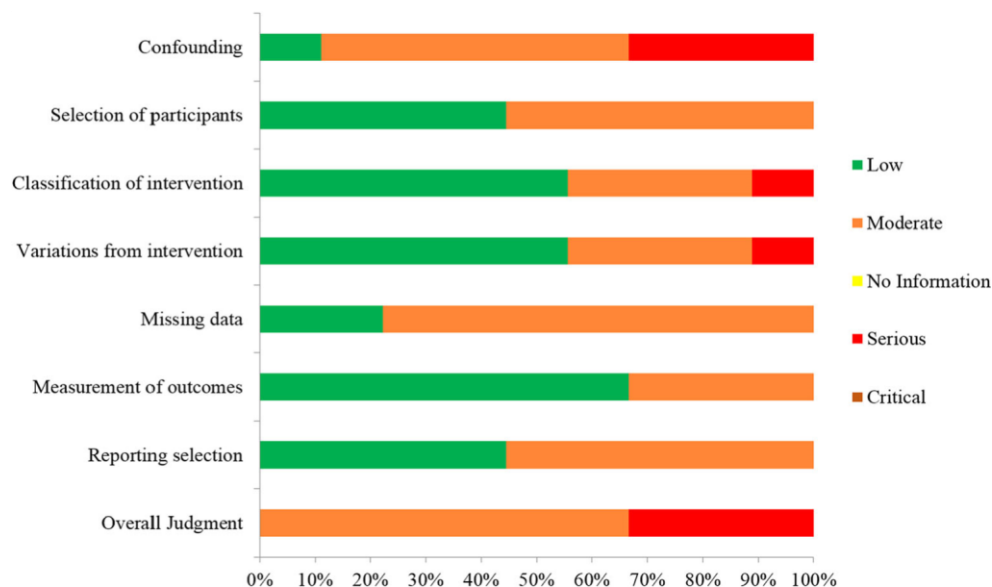
Μεγάλη απόκλιση παρατηρήθηκε ανάμεσα σε μελέτες που αναλύονται σε αυτή την συστηματική επισκόπηση όσον αφορά τα κριτήρια συμπερίληψης που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των συμμετεχόντων. Τέσσερις εργασίες συμπεριλάμβαναν συμμετέχοντες που είχαν χαρακτηριστεί ως ασθενείς POR σύμφωνα με τα κριτήρια της Μπολόνια [**Madani T**, 2019, **Jin B**, 2018, **Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Στις υπόλοιπες πέντε, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κριτήρια συμπερίληψης. Στην προοπτική μελέτη των Kuang et al., οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τουλάχιστον δυο από τα ακόλουθα πέντε κριτήρια: προχωρημένη ηλικία μητρότητας (ηλικία άνω των 40 ετών), ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις ωοθήκες, προηγούμενες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) με χρήση συμβατικών πρωτοκόλλων COS που είχαν ως αποτέλεσμα λιγότερα από τρία ωκύτταρα, δείκτη μέτρησης ωαρίων (AFC) μικρότερου του πέντε στις ημέρες 2-3 του έμμηνου κύκλου και βασικά επίπεδα ορού της FSH ανάμεσα σε 10 και 19 IU/L [**Kuang Y**, 2014]. Στην προοπτική μελέτη των Ubaldi et al., οι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν υποβληθεί σε προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για έλεγχο ανευπλοειδίας (PGD-A) και είχαν παρουσιάσει ιατρικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένων: επιπέδων Αντιμυλλέριας Ορμόνης (AMH) χαμηλότερων από 1.5 ng/mL, AFC μικρότερο από έξι ωοθυλάκια, και/ή μικρότερο από πέντε ωκύτταρα που είχαν ληφθεί σε προηγούμενες απόπειρες IVF [**Ubaldi FM**, 2016].

Στην αναδρομική μελέτη των Liu et al., όλοι οι εγγεγραμμένοι ασθενείς που ήταν 38 ετών ή μεγαλύτεροι, παρουσίαζαν κανονική έμμηνο ρύση, και εμφάνιζαν τουλάχιστον ένα ωοθυλάκιο με διάμετρο 6-11 mm κατά την

ωληψία μετά από FPS [Liu C, 2017]. Στην αναδρομική μελέτη των Rashtian et al., οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια συμπερίληψης: βασικά επίπεδα ορού της FSH >15 IU/ml κατά την ημέρα 3 του έμμηνου κύκλου, συνολικό AFC μικρότερο από οχτώ και τουλάχιστον μια αποτυχημένη απόπειρα IVF μετά από συμβατική COS [Rashtian J, 2018]. Στην προοπτική μελέτη των Vaiarelli et al., οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τουλάχιστον δυο από τα ακόλουθα τέσσερα κριτήρια: προχωρημένη ηλικία μητρότητας (πάνω από 35 χρονών), επίπεδα AMH μικρότερα από 1.5 ng/mL, AFC μικρότερο από έξι ωοθυλάκια, προηγούμενες απόπειρες IVF που απέφεραν λιγότερα από πέντε ωοκύτταρα μεταφάσης II (MII) [Vaiarelli A, 2018]. Σύμφωνα με το μέγεθος του δείγματος αυτής της συστηματικής επισκόπησης, συνολικός αριθμός 1026 και 988 ασθενών εγγράφηκαν στις ομάδες FPS και LPS, αντίστοιχα. Στην ομάδα FPS, ο αριθμός των ασθενών που εγγράφηκαν κυμαινόταν από 38 έως 353, και στην ομάδα LPS, ο αριθμός των ασθενών που εγγράφηκαν κυμαινόταν από 30 έως 366 στις διαφορετικές μελέτες. Τα δεδομένα σχετικά με τα γενικά χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Η εκτίμηση μεροληψίας και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στις Εικόνες 11 και 12.

Μελέτες	Είδος Μελέτης	Αιτιολογία Υπογονιμότητας	Αριθμός Ασθενών	
			FPS	LPS
Kuang et al. 2014	Προοπτική	Μεικτός Πληθυσμός	38	30
Ubaldi et al. 2016	Προοπτική	Μεικτός Πληθυσμός	43	43
Liu et al. 2017	Αναδρομική	Μεικτός Πληθυσμός	116	116
Zhang et al. 2017	Αναδρομική	Πτωχές απαντήσεις	153	153
Rashtian et al. 2017	Αναδρομική	Μεικτός Πληθυσμός	69	69
Jin et al. 2018	Αναδρομική	Πτωχές απαντήσεις	72	76
Vaiarelli et al. 2018	Προοπτική	Μεικτός Πληθυσμός	353	336
Zhang et al. 2018	Αναδρομική	Πτωχές απαντήσεις	61	61
Madani et al., 2019	Προοπτική	Πτωχές απαντήσεις	121	104

**Πίνακας 8** - Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που ανακτήθηκαν κατά την βιβλιογραφική μελέτη αναφορικά με τη διενέργεια FPS και LPS αντίστοιχα



**Εικόνα 11** - Εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών που περιλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση σχετικά με το FPS έναντι του βραχίονα LPS

INCLUDED STUDIES	Confounding	Selection of participants	Classification of intervention	Variations from intended intervention	Missing data	Measurement of outcomes	Reporting selection	JUDGMENT OF RISK OF BIAS
Kuang et al., 2014	●	●	●	●	●	●	●	●
Ubaldi et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●	●
Liu et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhang et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
Rashtian et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
Jin et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
Vaiarelli et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhang et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
Madani et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●

● Low; ● Moderate; ● No Information; ● Serious; ● Critical

**Εικόνα 12** – Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας για κάθε στοιχείο για κάθε μελέτη που περιλαμβάνεται στην συστηματική ανασκόπηση σχετικά με το FPS έναντι του βραχίονα LPS

## Πρωτόκολλα Διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρήθηκε μεγάλη Ετερογένεια αναφορικά με τα πρωτόκολλα διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν στην FPS και στην LPS, αντίστοιχα. Στην μεγάλη πλειοψηφία των μελετών, η FPS πραγματοποιήθηκε με χρήση πρωτοκόλλων ήπιας ή ελάχιστης διέγερσης που βασίζονταν στην

χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης (CC) και λετροζόλης. Σε ορισμένες από τις μελέτες, χρησιμοποιήθηκε επίσης εξωγενής χορήγηση γοναδοτροπίνης, για την περαιτέρω ενίσχυση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Παράλληλα, φαίνεται να έχει χρησιμοποιηθεί ανθρώπινη μεταεμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (HMG), ανασυνδυασμένη ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (rFSH) και ωχρινοτρόπος ορμόνη (rLH). Σε ορισμένες μελέτες, χορηγήθηκε ανταγωνιστής GnRH ως μέρος του τυποποιημένου πρωτοκόλλου που χρησιμοποιήθηκε και σε άλλες περιπτώσεις χορηγήθηκε μόνον για την αποτροπή πρόωρου κύματος LH. Σχετικά με την LPS, χρησιμοποιήθηκαν παρόμοια πρωτόκολλα με αυτά της FPS.

Για τη πρόκληση ωορρηξίας χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές προσεγγίσεις ανάμεσα στις μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης τριπτορελίνης, βουσερελίνης, ανασυνδυασμένης ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (rHCG), αγωνιστή και ανταγωνιστή της GnRH. Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα διέγερσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Εφτά μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα συγκρίνοντας την συνολική δόση εξωγενούς γοναδοτροπίνης που απαιτείται για FPS και LPS, αντίστοιχα [**Kuang Y**, 2014, **Rashtian J**, 2018, **Madani T**, 2019, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Σε τρεις από τις εφτά μελέτες, απαιτήθηκε στατιστικά σημαντική υψηλότερη δόση HMG για την LPS σε σύγκριση με την FPS [**Kuang Y**, 2014, **Rashtian J**, 2018, **Madani T**, 2019]. Παρομοίως, στη μελέτη των Zhang et al., απαιτήθηκε υψηλότερη δόση γοναδοτροπίνης για την LPS σε σύγκριση με την FPS. Τρεις μελέτες, ωστόσο, δεν ανέφεραν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες σχετικά με την δόση εξωγενούς γοναδοτροπίνης που απαιτείται για την διέγερση σε κάθε φάση [**Rashtian J**, 2018, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017]. Απόκλιση παρατηρήθηκε επίσης ανάμεσα σε μελέτες σχετικά με την ώρα έναρξης του πρωτοκόλλου LPS. Η έναρξη του πρωτοκόλλου LPS, μεταξύ των μελετών, κυμαίνεται ανάμεσα σε 0 και 7 ημέρες μετά από την πρώτη ωοληψία. Επιπλέον, διαφορετικά κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν ανάμεσα στις μελέτες σχετικά με τον αριθμό και το μέγεθος των προϋπάρχοντων μικρών

ωοθηλακίων που απαιτούνται για την LPS. Το μέγεθος αυτό κυμαίνεται μεταξύ 2 και 11 mm ανάμεσα στις μελέτες ( Πίνακας 9).

Μελέτες	Πρωτόκολλα Διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν					
	FPS	Πρώτη Σκανδάλη	Προϋπάρχοντα ωοθυλάκια	Ενταξη LPS	LPS	Δεύτερη Σκανδάλη
Kuang et al. 2014	CC, Let, HMG	GnRH-ag, Ibutp	τουλάχιστον 2 ωοθυλάκια 2-8mm	0-1 μέρες	Let, HMG, Medrox	GnRH-ag, Ibutp
Ubkki et al. 2016	rFSH, rLH, GnRH-antag	Bus	NA	5 μέρες	rFSH, rLH, GnRH-antag	Bus
Liu et al. 2017	rFSH, rLH	rHCG	τουλάχιστον 1 ωοθυλάκιο 6-11mm	1-3 μέρες	HMG	rHCG
Zhang et al. 2017	CC, Gon	GnRH-ag	Ωοθυλάκια 5-10mm mm	1 μέρα	Gon	rHCG
Rashid et al. 2017	Let, CC, Gon, GnRH-antag	GnRH-ag	τουλάχιστον 1 ωοθυλάκιο < 11mm	1 μέρα	Let, CC, Gon	rHCG
Jin et al. 2018	Let or CC, HMG, GnRH-antag	GnRH-ag	NA	1-3 μέρες	CC, HMG	rHCG
Vaiarelli et al. 2018	E2 valerate, rFSH, rLH, GnRH-antag	Bus	NA	5 μέρες	rFSH, rLH, GnRH-antag	Bus
Zhang et al. 2018	CC, HMG	rHCG	τουλάχιστον 2 ωοθυλάκια 2-8mm	2-7 μέρες	CC, HMG	rHCG
Madani et al. 2019	CC, Let, HMG	Bus, Ibutp	τουλάχιστον 2 ωοθυλάκια 2-8mm	1 μέρα	Let, HMG	Bus

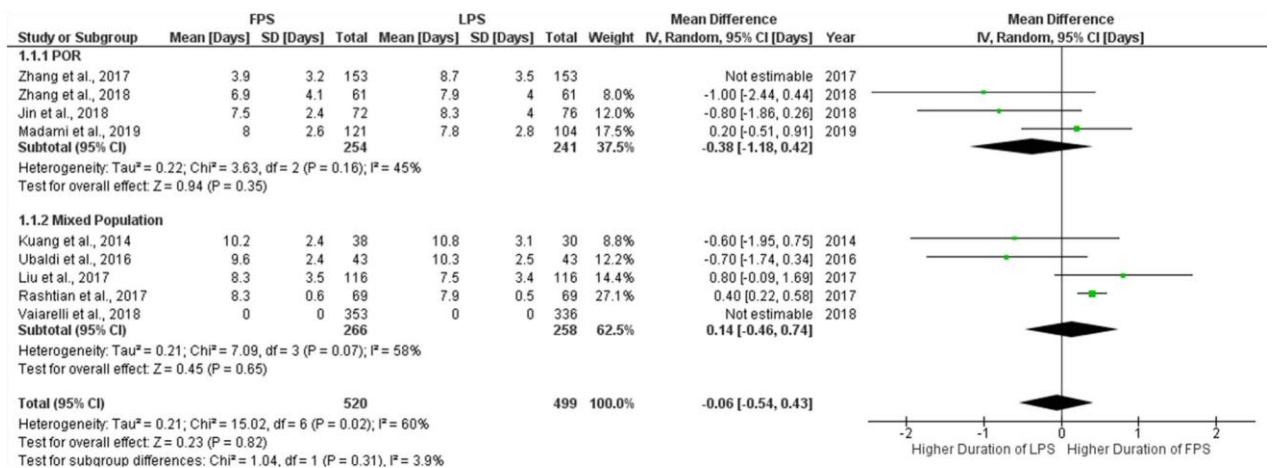
**Πίνακας 9** - Εξαγόμενα δεδομένα αναφορικά με τα πρωτόκολλα διέγερσης που χρησιμοποιούνται από FPS και LPS αντίστοιχα

## Ημέρες διέγερσης

Αναφορικά με την διάρκεια της περιόδου διέγερσης που απαιτείται για FPS και LPS αντίστοιχα, οχτώ μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα που συγκρίνουν τις ημέρες διέγερσης για κάθε ομάδα [ **Kuang Y**, 2014, **Rashtian J**, 2018, **Ubaldi FM**, 2016, **Vaiarelli A**, 2018, **Madani T**, 2019, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Η διάρκεια της διέγερσης κυμαινόταν από 3.9 μέχρι 10.2 ημέρες κατά την διάρκεια της FPS και από 8.7 μέχρι 10.8 ημέρες κατά την διάρκεια της LPS. Μόνο δυο μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντικό υψηλότερο αριθμό ημερών διέγερσης κατά την διάρκεια της LPS σε σύγκριση με την FPS [**Zhang Q**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Οι υπόλοιπες έξι μελέτες δεν ανέφεραν καμία στατιστική διαφορά. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τις ημέρες διέγερσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Εφτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας τις ημέρες της διέγερσης ανάμεσα στην FPS και LPS. Στην εργασία των Zhang et al., τα δεδομένα που παρέχονται σχετικά με την περίοδο διέγερσης αναφέρονται μόνο στην διάρκεια της χορήγησης της γοναδοτροπίνης και όχι στην διάρκεια του πρωτοκόλλου συνολικής διέγερσης, και ως εκ τούτου, η μελέτη αυτή αποκλείστηκε από την ανάλυση [**Zhang Q**, 2017]. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 60\%$ ,  $P$  value  $<0.02$ ). Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (MD = - 0.06, 95%CI = - 0.54, 0.43) ανάμεσα σε FPS και LPS σχετικά με τις ημέρες διέγερσης. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 13.

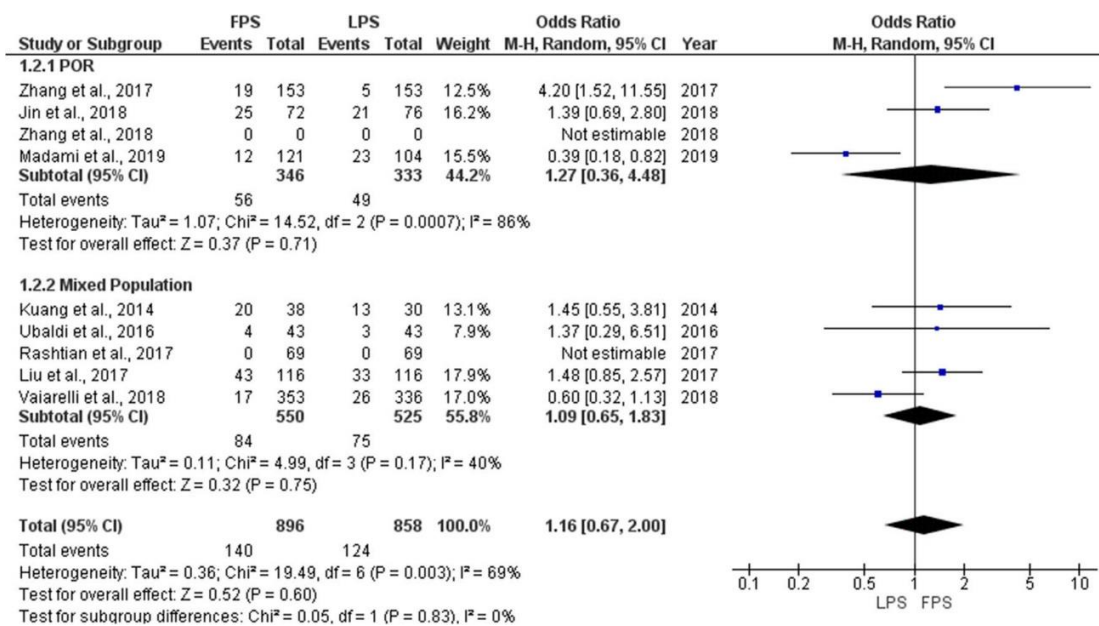
Μελέτες	Ημέρες Διέγερσης		Ποσοστό ακυρωμένων κύκλων	
	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014	10.2 ± 2.4	10.8 ± 3.1	20/38 (52.6%)	13/30 (43.3%)
Ubaldi et al. 2016	9.6 ± 2.4	10.3 ± 2.5	4/43 (9.3%)	3/43 (6.9%)
Liu et al. 2017	8.3 ± 3.5	7.5 ± 3.4	43/116 (37.1%)	33/116 (28.4%)
Zhang et al. 2017	3.9 ± 3.2	8.7 ± 3.5	19/153 (12.4%)	5/153 (3.3%)
Rashtian et al. 2017	8.3 ± 0.6	7.9 ± 0.5	NA	NA
Jin et al. 2018	7.5 ± 2.4	8.3 ± 4.0	25/72 (34.7%)	21/76 (27.6%)
Vaiarelli et al. 2018	NA	NA	17/353 (4.8%)	26/336 (7.7%)
Zhang et al. 2018	6.9 ± 4.1	7.9 ± 4.0	NA	NA
Madani et al. 2019	8.0 ± 2.6	7.8 ± 2.8	12/121 (9.9%)	23/104 (22.1%)

**Πίνακας 10** – Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της διέγερσης και τον ρυθμό ακύρωσης του κύκλου για FPS και LPS αντίστοιχα



**Εικόνα 13** – Απεικόνιση ημερών διέγερσης που προκύπτουν από την σύγκριση μεταξύ FPS και LPS αντίστοιχα





**Εικόνα 14** – Απεικόνιση του ποσοστού ακύρωσης κύκλου που προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ FPS και LPS αντίστοιχα

## Ποσοστό ακύρωσης κύκλων

Εφτά μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα συγκρίνοντας το ποσοστό ακύρωσης κύκλων για κάθε φάση [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018, Madani T, 2019, 19-21]. Τέσσερις ήταν προοπτικής φύσης και τρεις αναδρομικής. Το ποσοστό ακύρωσης κύκλων κυμαινόταν από 4.8 έως 52.6% κατά την FPS και από 3.3 έως 43.3% κατά την LPS. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο φάσεις διέγερσης σε καμία από τις μελέτες σχετικά με το ποσοστό ακύρωσης κύκλων. Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό ακύρωσης κύκλων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 69\%$ ,  $P$  value = 0.002). Ως εκ τούτου χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν έδειξε οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά (OR= 1.16, 95%CI = 0.67, 2.00) ανάμεσα σε FPS και LPS σε σχέση με το ποσοστό ακύρωσης κύκλων. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε κάποια από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 14.

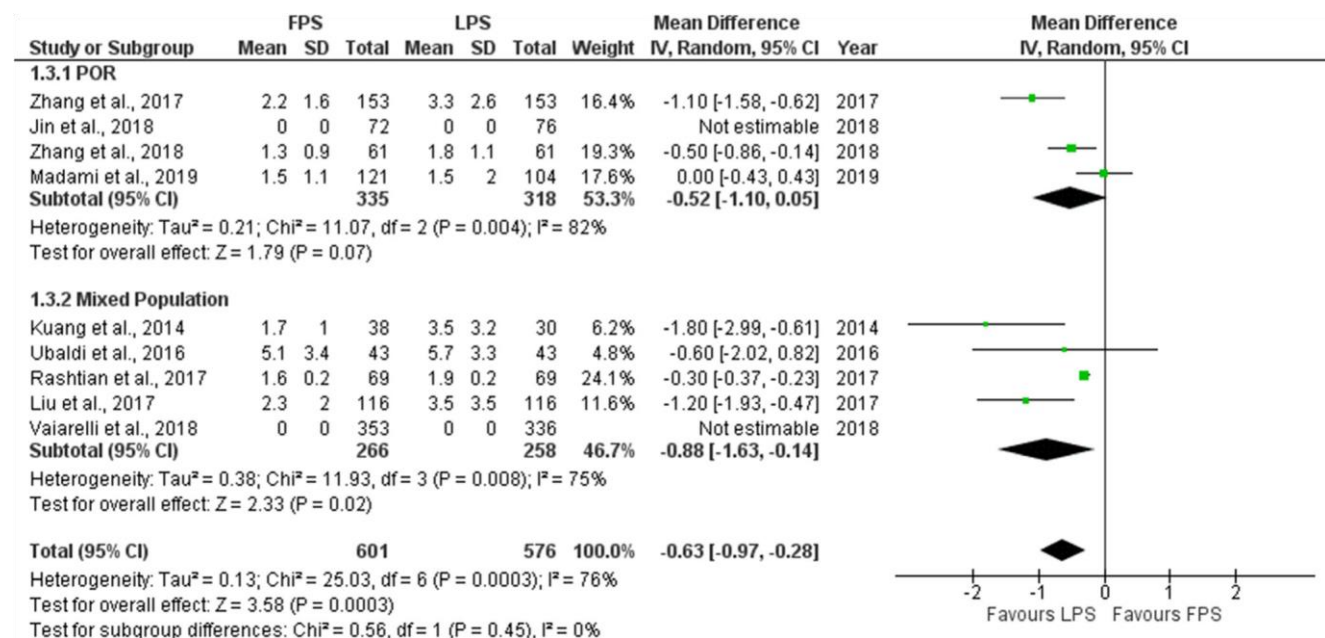
## Αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων

Οχτώ μελέτες (3 με προοπτικό και 5 με αναδρομικό χαρακτήρα) ανέφεραν αποτελέσματα συγκρίνοντας τον αριθμό των ωοκυττάρων που ελήφθησαν σε κάθε μια φάση [Kuang Y, 2014, Rashtian J, 2018, Ubaldi FM, 2016, Madani T, 2019, Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018]. Ο μέσος αριθμός ωοκυττάρων που ελήφθησαν κυμαινόταν από 1.5 έως 5.1 σε FPS και από 1.3 έως 5.7 σε LPS. Μόνο μια μελέτη ανέφερε αποτελέσματα με την μορφή διάμεσης τιμής και εύρους. [Jin B, 2018]. Πέντε μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντική υψηλότερη απόδοση των ωοκυττάρων κατά την διάρκεια της LPS [Kuang Y, 2014, Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018]. Οι υπόλοιπες τρεις μελέτες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με τον αριθμό των ωοκυττάρων που ελήφθησαν [Rashtian J, 2018, Ubaldi FM, 2016, Madani T, 2019]. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των ωοκυττάρων που ελήφθησαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Οι επτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας τον αριθμό των ωοκυττάρων ανάμεσα σε FPS και LPS. Η εργασία που ανέφερε αποτελέσματα με την μορφή διάμεσης τιμής και εύρους αποκλείστηκε από την στατιστική ανάλυση [Jin B, 2018].

Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 76\%$ ,  $P$  value = 0.0003). Έτσι χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων έδειξε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο μέσο αριθμό λαμβανόμενων ωοκυττάρων μετά από LPS σε σύγκριση με την FPS (MD = - 0.63, 95%CI = - 0.97, - 0.28). Μετά από ανάλυση υποομάδας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός υψηλότερος μέσος αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων μετά από την LPS σε σύγκριση με την FPS (MD = - 0.88, 95%CI = - 1.63, - 0.14) στην υποομάδα μεικτού πληθυσμού. Στην υποομάδα POR, παρατηρήθηκε επίσης υψηλότερος αριθμός ανακτημένων ωοκυττάρων μετά από την LPS, αλλά δεν ήταν εφικτός ο οριακός καθορισμός στατιστικά σημαντικής διαφοράς (MD = - 0.52, 95%CI = - 1.10, 0.05). Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 15.

Μελέτες	Αριθμός ωκοκυτάρων κατόπιν ωοληψίας		Αριθμός ωκοκυτάρων σε φάση MII		Ποσοστό ωκοκυτάρων σε φάση MII	
	FPS	LPS	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014	1.7 ± 1.0	3.5 ± 3.2	1.4 ± 1.0	2.7 ± 2.7	53/62 (85.5%)	82/105 (78.1%)
Ubaldi et al. 2016	5.1 ± 3.4	5.7 ± 3.3	3.4 ± 1.9	4.1 ± 2.5	NA	NA
Liu et al. 2017	2.3 ± 2.0	3.5 ± 3.5	1.9 ± 1.7	2.8 ± 3.1	NA	NA
Zhang et al. 2017	2.2 ± 1.6	3.3 ± 2.6	2.03 ± 1.53	3.16 ± 2.55	311/333 (93.4%)	483/499 (96.8%)
Rashtian et al. 2017	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	NA	NA
Jin et al. 2018	1 (1–2)	2 (1–4)	NA	NA	25/35 (71.4%)	46/58 (79.3%)
Vaiarelli et al. 2018	NA	NA	4.0 ± 2.5	4.7 ± 3.0	NA	NA
Zhang et al. 2018	1.3 ± 0.9	1.8 ± 1.1	NA	NA	325/416 (78.1%)	374/551 (67.9%)
Madani et al. 2019	1.5 ± 1.1	1.5 ± 2	1.4 ± 1.0	1.2 ± 1.6	NA	NA

**Πίνακας 11** - Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των ωκοκυτάρων που ανακτήθηκαν και τον αριθμό των ωκοκυτάρων MII που ελήφθησαν μετά από FPS και LPS αντίστοιχα



**Εικόνα 15** – Διάγραμμα του αριθμού ωκοκυτάρων που ανακτήθηκαν από την σύγκριση FPS και LPS αντίστοιχα

## Αριθμός των ωκουπτάρων μετάφρασης II

Εννέα μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με τον αριθμό των MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν σε κάθε φάση. Τέσσερις από τις εννέα μελέτες που συμπεριλήφθηκαν πραγματοποίησαν προοπτική ανάλυση δεδομένων [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018, Madani T, 2019] και οι άλλες πέντε είχαν αναδρομικό χαρακτήρα [Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018].

Πέντε μελέτες παρουσίαζαν τα αποτελέσματα τους με την μορφή του μέσου αριθμού MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν, δυο μελέτες με την μορφή ποσοστού ωληψίας MII και δυο μελέτες και με τις δυο μορφές. Ο μέσος αριθμός των MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν κυμαινόταν από 1.4 έως 4.0 για την FPS και από 1.2 έως 4.7 για την LPS. Το ποσοστό των MII ωκουπτάρων ανά αριθμό συνολικών ωκουπτάρων που ελήφθησαν μετά από ωληψία κυμαινόταν από 71.4 έως 93.4% για την FPS και από 67.9 έως 96.8% για την LPS. Τέσσερις από τις εννέα μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντικό υψηλότερο αριθμό MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν κατά την διάρκεια της LPS [Kuang Y, 2014, Vaiarelli A, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017], και μια ανέφερε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο αριθμό MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν κατά την διάρκεια της FPS [Zhang W, 2018], ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις δεν ανέφεραν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά [Rashtian J, 2018, Ubaldi FM, 2016, Madani T, 2019, Jin B, 2018].

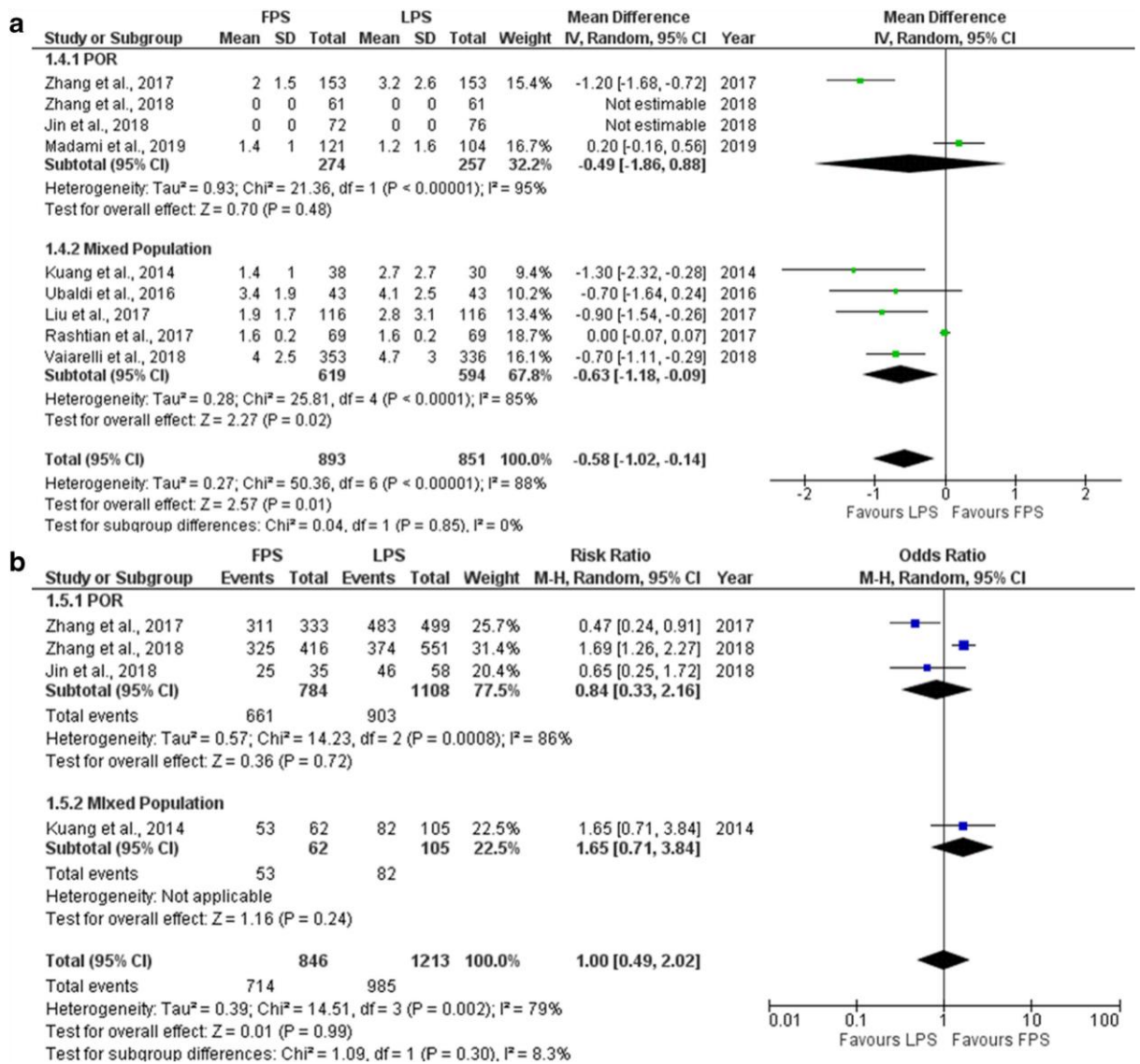
Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Εφτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση σύγκριναν τον μέσο όρο των MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν σε FPS και LPS. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 88\%$ ,  $P$  value  $<0.001$ ). Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων.

Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων ανέδειξε έναν στατιστικά σημαντικό υψηλότερο μέσο αριθμό MII ωκουπτάρων που ελήφθησαν, μετά

από LPS σε σύγκριση με την FPS (MD = - 0.58, 95%CI = - 1.02, - 0.14). Μετά από ανάλυση υποομάδας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός υψηλότερος μέσος αριθμός λαμβανόμενων MII ωοκυττάρων μετά από LPS σε σύγκριση με την FPS (MD = - 0.63, 95%CI= 1.18, - 0.09) στην υποομάδα μεικτού πληθυσμού. Στην υποομάδα POR, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (Εικόνα 16a).

Τέσσερις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση σύγκριναν το ποσοστό MII ωοκυττάρων ανάμεσα σε FPS και LPS. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 79\%$ , τιμή  $P = 0.002$ ).

Έτσι, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR= 1.00, 95%CI = 0.49, 2.02) ανάμεσα σε FPS και LPS σχετικά με το ποσοστό MII ωοκυττάρων. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες (Εικόνα 16b). Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικ. 7.



**Εικόνα 16** – Διάγραμμα που αφορά τον αριθμό ωκοκυττάρων σε φάση MII που ανακτήθηκαν από την σύγκριση FPS και LPS αντίστοιχα. **a)** Σύγκριση της μέσης διαφοράς των ωκοκυττάρων σε φάση MII. **b)** Σύγκριση ποσοστού ωκοκυττάρων σε φάση MII

## Εμβρυολογικά Στοιχεία

Μεγάλη απόκλιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στις μελέτες σε σχέση με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των εμβρυολογικών στοιχείων, που ελήφθησαν μετά από FPS και LPS αντίστοιχα. Στην μελέτη των Kuang et al., δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο φάσεις σε σχέση με τον αριθμό των εμβρύων υψηλής ποιότητας, τον αριθμό των κρουσυντηρημένων εμβρύων, και τον ρυθμό διάσπασης που ορίζεται ως ο αριθμός των γονιμοποιημένων ζυγωτών που φθάνουν στο στάδιο της διάσπασης. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός υψηλότερος αριθμός διασπασμένων εμβρύων στην ομάδα LPS πιθανόν λόγω του υψηλότερου αριθμού γονιμοποιημένων ωοκυττάρων σε αυτή την ομάδα [Kuang Y, 2014].

Σε μελέτη των Ubaldi et al., δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε FPS και LPS σε σχέση με τον αριθμό των γονιμοποιημένων ωοκυττάρων, τον αριθμό των βλαστοκυττάρων που έχουν υποβληθεί σε βιοψία, τον αριθμό των ευπλοειδικών βλαστοκυττάρων, των ποιότητα των βλαστοκυττάρων, τον τύπο της ανευπλοειδίας, και την ημέρα σχηματισμού της βλαστοκύστης [Ubaldi FM, 2016]. Στην μελέτη των Liu et al., παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος αριθμός γονιμοποιημένων ωοκυττάρων, αριθμός διασπασμένων εμβρύων, και αριθμός εμβρύων υψηλής ποιότητας στην ομάδα LPS. Δεν μπόρεσε να διαπιστωθεί καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το ποσοστό των εμβρύων υψηλής ποιότητας, το ποσοστό επιβίωσης των εμβρύων, και τον αριθμό των κρουσυντηρημένων εμβρύων ανάμεσα στις δυο φάσεις διέγερσης [Liu C, 2017]. Στατιστικά σημαντικός, υψηλότερος μέσος αριθμός ζυγωτών με 2 προπυρήνες (2PN) και μέσος αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας παρατηρήθηκε στην μελέτη των Zhang et al. στην ομάδα LPS [Zhang Q, 2017].

Στην μελέτη των Vaiarelli et al., παρατηρήθηκε υψηλότερος αριθμός γονιμοποιημένων ωοκυττάρων και βλαστοκυττάρων στην ομάδα LPS ως αποτέλεσμα υψηλότερου αριθμού MII ωοκυττάρων που συνελέγησαν. Δεν

παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο φάσεις σε σχέση με τον μέσο αριθμό των ευπλοειδικών βλαστοκυστεών που ελήφθησαν. Τα ποσοστά μέσης γονιμοποίησης, βλαστοκυστεών, και ευπλοειδικών βλαστοκυστεών, υπολογισμένα ανά αριθμό MII ωοκυττάρων που συνελέγησαν, δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δυο φάσεις. Παρομοίως, τα ποσοστά συνολικής γονιμοποίησης, βλαστοκυστεών, και ευπλοειδικών βλαστοκυστεών των MII ωοκυττάρων που ελήφθησαν μετά από FPS και LPS, αντίστοιχα, δεν διέφεραν σημαντικά [Vaiarelli A, 2018]. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά ανάμεσα στην FPS και στην LPS όσον αφορά στο ποσοστό διάσπασης και στο ποσοστό εμβρύων υψηλής ποιότητας στην μελέτη των Zhang et al. [Zhang W, 2018].

## Ποσοστό Γονιμοποίησης

Εφτά μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σε σχέση με το ποσοστό γονιμοποίησης των ωαρίων που ελήφθησαν από FPS και LPS αντίστοιχα. Το ποσοστό γονιμοποίησης ορίζεται ως ο αριθμός των ζυγωτών με δυο πυρήνες (2PN) που ανακτήθηκαν ανά σπερματεγχυμένα ωάρια. Τρεις από τις επτά συμπεριλαμβανόμενες μελέτες πραγματοποίησαν προοπτική ανάλυση δεδομένων [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018] και οι υπόλοιπες τέσσερις είχαν αναδρομικό χαρακτήρα [Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018]. Το ποσοστό γονιμοποίησης κυμαινόταν από 69.7 έως 86.9% στην FPS και από 73.1 έως 86.5% στην LPS. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ FPS και LPS σε καμία από τις μελέτες σε σχέση με το ποσοστό γονιμοποίησης. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό γονιμοποίησης που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

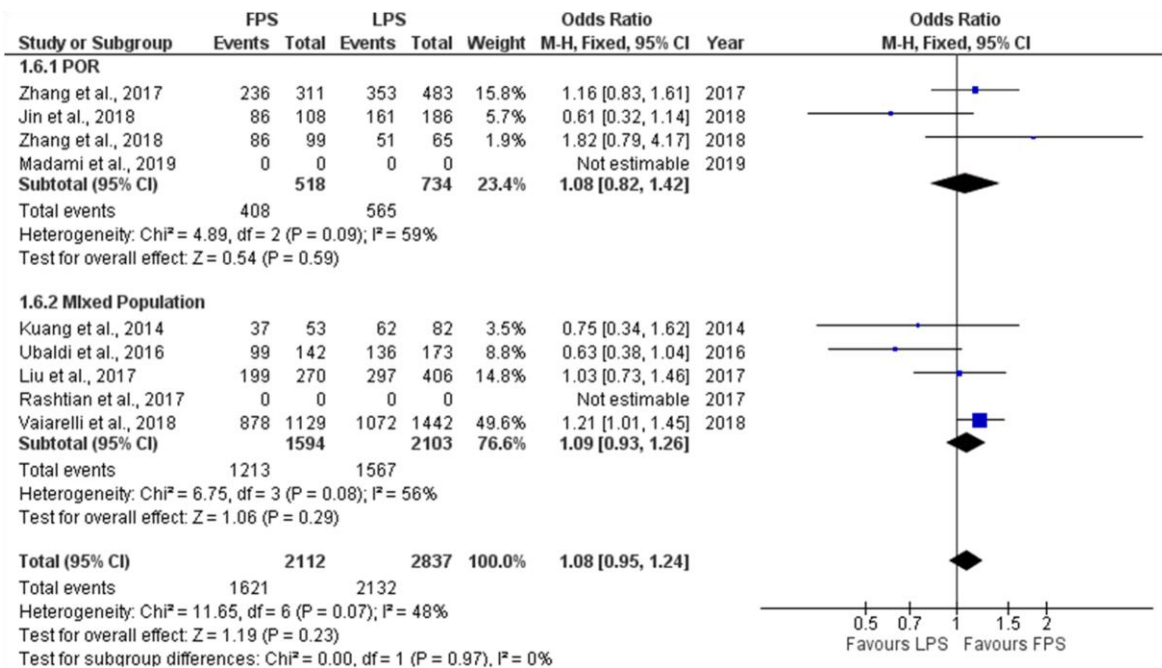
Εφτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό γονιμοποίησης μεταξύ FPS και LPS. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 48\%$ ,  $P \text{ value} = 0.07$ ), ως εκ τούτου χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να δείξει καμία στατιστικά



σημαντική διαφορά (OR= 1.08, 95%CI = 0.95, 1.24) μεταξύ FPS και LPS σε σχέση με το ποσοστό γονιμοποίησης. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 17.

Μελέτες	Ποσοστό γονιμοποίησης		Ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης	
	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014	37/53 (69.8%)	62/82 (75.6%)	8/13 (61.5%)	5/7 (71.4%)
Ubaldi et al. 2016	99/142 (69.7%)	136/173 (78.6%)	6/7 (85.7%)	6/8 (75%)
Liu et al., 2017	199/270 (73.7%)	297/406 (73.1%)	4/16 (25%)	7/34 (20.6%)
Zhang et al. 2017	236/311 (75.8%)	353/483 (73.1%)	3/28 (10.7%)	14/36 (38.9%)
Rashtian et al. 2017	NA	NA	NA	NA
Jin et al. 2018	86/108 (79.6%)	161/186 (86.5%)	7/20 (35.0%)	12/32 (37.5%)
Vaiarelli et al. 2018	878/1129 (77.4%)	1072/1442 (74.3%)	36/81 (44.4%)	45/83 (54.2%)
Zhang et al. 2018	86/99 (86.9%)	51/65 (78.5%)	4/29 (13.8%)	3/14 (21.4%)
Madani et al. 2019	NA	NA	NA	NA

**Πίνακας 12** – Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό γονιμοποίησης και το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης που παρατηρήθηκε μετά από FPS και LPS αντίστοιχα



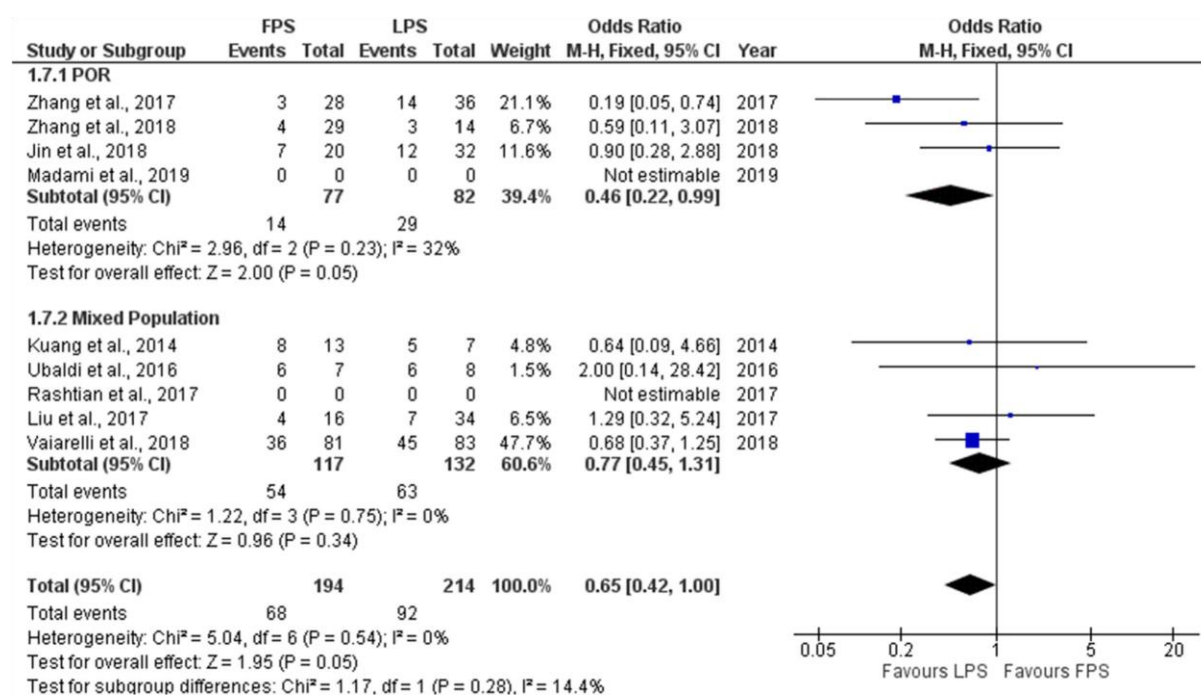
**Εικόνα 17** – Σχεδιάγραμμα του ποσοστού γονιμοποίησης σαν αποτέλεσμα σύγκρισης μεταξύ FPS και LPS

## Ποσοστό Κλινικής Εγκυμοσύνης

Εφτά μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης (CP) που παρατηρείται ανάλογα με τη φάση του κύκλου κατά την οποία συλλέχθηκαν τα ωοθυλάκια. Τρεις από τις εφτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν πραγματοποίησαν προοπτική ανάλυση δεδομένων [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018] και οι υπόλοιπες τέσσερις είχαν αναδρομικό χαρακτήρα (Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018). Το ποσοστό CP κυμαινόταν από 10.7 έως 85.7% για την FPS και από 20.6 έως 75% για την LPS. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε FPS και LPS σε έξι από τις μελέτες αναφορικά με την CP. Στην μελέτη των Zhang et al., παρατηρήθηκε στατικά υψηλότερο ποσοστό CP στην φάση LPS [Zhang Q, 2017].

Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό CP που παρατηρήθηκε στις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Εφτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση που σύγκρινε το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης ανάμεσα στις φάσεις FPS και LPS. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική (I<sup>2</sup> = 0%, P value = 0.54). Ως εκ τούτου,

χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων έδειξε μια τάση προς στατιστικά σημαντικό, υψηλότερο, ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης μετά την φάση LPS σε σύγκριση με την FPS (OR = 0.65, 95%CI = 0.42, 1.00). Μετά από ανάλυση υποομάδας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης μετά την φάση LPS σε σύγκριση με την φάση FPS στην υποομάδα POR (OR = 0.46, 95%CI = 0.22, 0.99). Στην υποομάδα μεικτού πληθυσμού, δεν μπόρεσε να αποδειχθεί στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις φάσεις FPS και LPS. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 18.



**Εικόνα 18** – Διάγραμμα του ποσοστού κλινικής εγκυμοσύνης σαν αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ FPS και LPS

## Ποσοστό γεννήσεων ζώντων νεογνών/ποσοστό επιτευχθεισών γεννήσεων

Εφτά μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με το ποσοστό γεννήσεων ζώντων νεογνών/ποσοστό επιτευχθεισών γεννήσεων (LB/OP) που παρατηρήθηκε σε κάθε φάση διέγερσης. Τρεις από τις εφτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν πραγματοποίησαν προοπτική ανάλυση δεδομένων [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018] και οι υπόλοιπες τέσσερις είχαν αναδρομικό χαρακτήρα [Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018]. Το ποσοστό LB/OP κυμαινόταν από 10.3 έως 71.4% για την FPS και από 14.3 έως 62.5% για την LPS. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ FPS και LPS σε έξι από τις μελέτες σχετικά με το ποσοστό LB/OP. Στην μελέτη των Zhang et al., στατιστικά υψηλότερο ποσοστό LB/OP παρατηρήθηκε στην φάση LPS [Zhang Q, 2017].

Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό CP που παρατηρήθηκε στις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Εφτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση που σύγκριναν το ποσοστό LB/OP ανάμεσα στις φάσεις FPS και LPS. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 0\%$ ,  $P$  value = 0.88). Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν μπόρεσε να δείξει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR =1.08, 95%CI = 0.52, 2.25) ανάμεσα στις φάσεις FPS και LPS σχετικά με το ποσοστό γονιμοποίησης. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε κάποια από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 19.

## Ποσοστό Αποβολής/πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης

Εφτά μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με το ποσοστό αποβολής/πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης (M/EPL) που παρατηρήθηκε σε κάθε φάση διέγερσης. Τρεις από τις εφτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν,

πραγματοποίησαν προοπτική ανάλυση δεδομένων [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018] και τέσσερις είχαν αναδρομικό χαρακτήρα [Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang Q, 2017, Zhang W, 2018]. Το ποσοστό M/EPL κυμαινόταν από 0 έως 25% για την FPS και από 0 έως 20% για την LPS. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις φάσεις FPS και LPS στις έξι από τις μελέτες σχετικά με το ποσοστό M/EPL. Στην μελέτη των Zhang et al., παρατηρήθηκε στατιστικά υψηλότερο ποσοστό M/EPL στην φάση LPS [Zhang Q, 2017]. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό M/EPL που παρατηρήθηκε στις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Εφτά μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατική ανάλυση που συνέκρινε τα ποσοστά M/EPL μεταξύ FPS και LPS. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 0\%$ ,  $P$  value = 0.91). Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν μπόρεσε να δείξει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR = 0.81, 95%CI = 0.32, 2.05) ανάμεσα στις φάσεις FPS και LPS όσον αφορά στο ποσοστό γονιμοποίησης. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 20.

## Αριθμός κύκλων που οδηγούν σε αποτυχία λήψης ωοκυττάρου

Πέντε μελέτες αναφέρουν τον αριθμό των κύκλων που οδηγούν σε αποτυχία λήψης ωοκυττάρου για κάθε φάση διέγερσης. Τέσσερις από τις εφτά μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, πραγματοποίησαν προοπτική ανάλυση δεδομένων [Kuang Y, 2014, Ubaldi FM, 2016, Vaiarelli A, 2018, Madani T, 2019] και η τελευταία είχε αναδρομικό χαρακτήρα [Madani T, 2019]. Στην μελέτη των Zhang et al., παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός υψηλότερος αριθμός κύκλων που οδηγούν σε αποτυχία λήψης ωοκυττάρου στην φάση FPS σε σύγκριση με την φάση LPS (12.4% έναντι 3.3%, αντίστοιχα) [Zhang Q, 2017]. Στην μελέτη των Madani et al., παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό υψηλότερος αριθμός κύκλων που οδηγούν σε μη-λήψη ωοκυττάρου στην φάση LPS σε σύγκριση με την φάση FPS (16.3% έναντι 10.7%, αντίστοιχα) [Madani T, 2019]. Δεν αναφέρθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία

από τις άλλες τρεις μελέτες σχετικά με τον αριθμό των κύκλων που οδηγούν σε λήψη κανενός ωοκυττάρου.

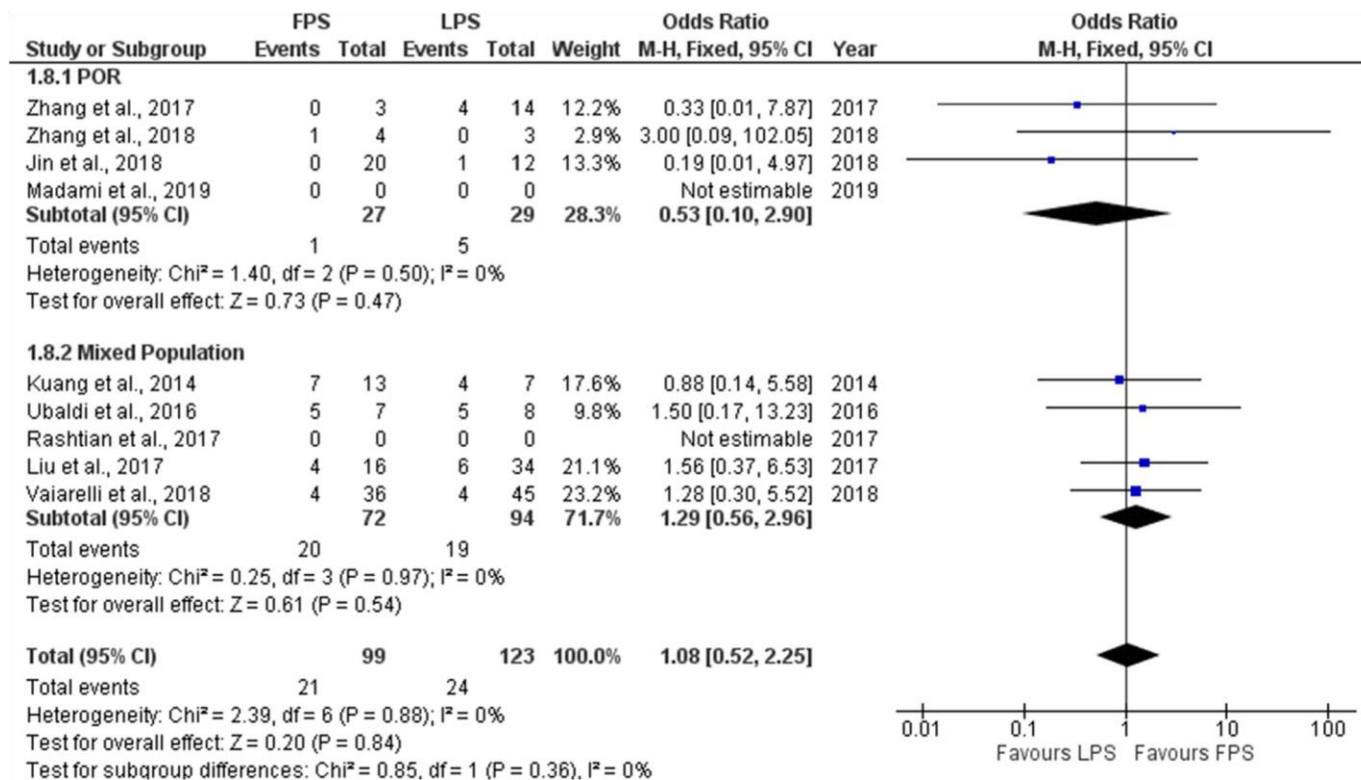
Μελέτες απώλειας	Γεννήσεις ζώντων νεογνών / κήσεις σε εξέλιξη		Αποβολή / ποσοστό πρόωρης	
	FPS	LPS	FPS	LPS
Kuang et al. 2014	7/13 (53.8%)	4/7 (57.1%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20%)
Ubaldi et al. 2016	5/7 (71.4%)	5/8 (62.5%)	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
Liu et al. 2017	4/16 (25%)	6/34 (17.6%)	0/4 (0%)	1/7 (14.3%)
Zhang et al. 2017	3/28 (10.7%)	10/36 (27.7%)	0/3 (0%)	4/14 (28.6%)
Rashtian et al. 2017	NA	NA	NA	NA
Jin et al. 2018	7/20 (35.0%)	11/32 (34%)	0/20 (0%)	1/12 (8.3%)
Vaiarelli et al. 2018	32/81 (39.5%)	41/83 (49.4%)	4/36 (11.1%)	4/45 (8.9%)
Zhang et al. 2018	3/29 (10.3%)	2/14 (14.3%)	1/4 (25%)	0/3 (0%)
Madani et al. 2019	NA	NA	NA	NA

**Πίνακας 13** – Εξαγώμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό ζωντανών γεννήσεων / συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης και το ποσοστό απώλειας / πρόωμης εγκυμοσύνης που παρατηρήθηκε μετά από FPS και LPS

## Σύγκριση μεταξύ πρωτοκόλλων DuoStim και ConStim σχετικά με την έκβαση των IVF/ICSI σε ασθενείς με πρόγνωση για POR

Πέντε μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της διπλής διέγερσης ωοθηκών (DuoStim) σε ασθενείς με πρόγνωση για POR, πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στην παρούσα συστηματική επισκόπηση [Martazanova B, 2018, de Almeida Cardoso MC, 2017, Evangelista A, 2017, Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang W, 2018]. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες που συμπεριλήφθηκαν πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση δεδομένων [de Almeida Cardoso MC, 2017, Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang W, 2018] και η τελευταία είχε προοπτικό χαρακτήρα [Martazanova B, 2018]. Πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων, όπως παρουσιάζεται στην ενότητα «Υλικά και Μέθοδοι», προκειμένου να παρέχουν πληροφορίες

σχετικά με τα γενικά χαρακτηριστικά των μελετών και τα αποτελέσματα που προέκυψαν μετά από DuoStim και ConStim, αντίστοιχα.



**Εικόνα 19** – Διάγραμμα ποσοστού ζωντανής γέννησης / συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης που προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ FPS και LPS αντίστοιχα

Μελέτες	Τύπος Μελέτης	Αιτιολογία Υπογονιμότητας	Αριθμός Ασθενών	
			DuoStim	ConStim
Cardoso et al., 2017	Αναδρομική	Μεικτός Πληθυσμός	13	13
Liu et al. 2017	Αναδρομική	Μεικτός Πληθυσμός	116	116
Martazanova et al. 2018	Προοπτική	Μεικτός Πληθυσμός	76	72
Jin et al. 2018	Αναδρομική	Πτωχές Απαντήτριες	76	132
Zhang et al. 2018	Αναδρομική	Πτωχές Απαντήτριες	61	79

**Πίνακας 14** – Γενικά χαρακτηριστικά των μελετών που λήφθηκαν μετά από εξαγωγή δεδομένων σχετικά με DuoStim και ConStim αντίστοιχα

## Γενικά χαρακτηριστικά μελετών

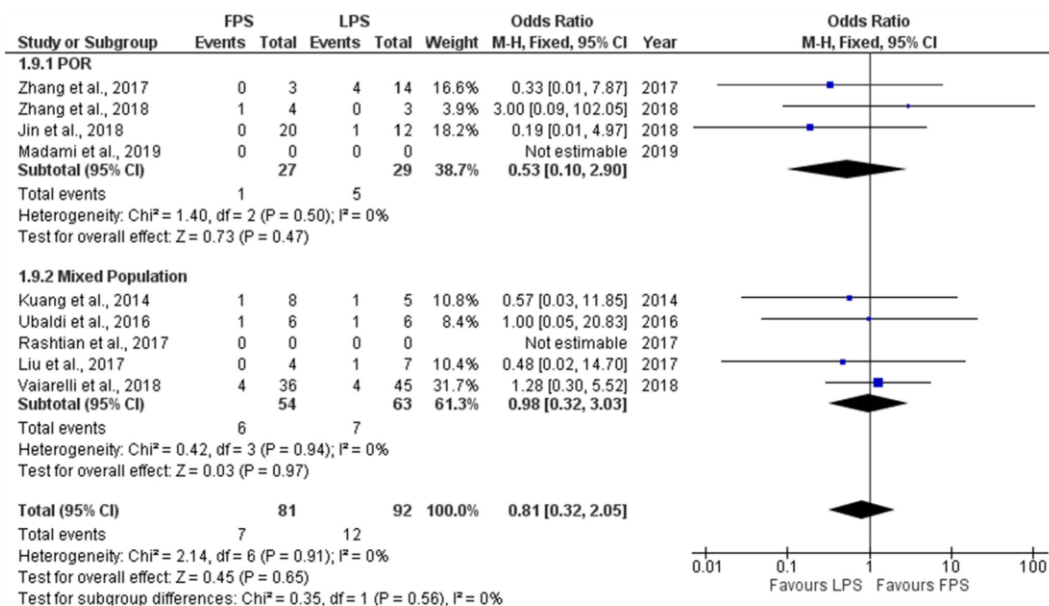
Μεγάλη απόκλιση παρατηρείται ανάμεσα στις μελέτες που εξετάστηκαν σχετικά με τα κριτήρια συμπερίληψης που χρησιμοποιήθηκαν κατά την επιλογή των συμμετεχόντων. Σε δυο μελέτες, οι συμμετέχοντες χαρακτηρίστηκαν ως ασθενείς POR σύμφωνα με τα κριτήρια της Μπολόνια [Jin B, 2018, Zhang W, 2018]. Στις υπόλοιπες τρεις, ορίστηκαν διαφορετικά κριτήρια συμπερίληψης. Στην προοπτική μελέτη των Martazanova et al., οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: ηλικία < 43 ετών, AFC μικρότερο από έξι, και βασικά επίπεδα ορού FSH έως 11 IU/mL [Martazanova B, 2018]. Στην αναδρομική μελέτη των Cardoso et al., δεν ορίστηκαν συγκεκριμένα κριτήρια συμπερίληψης [de Almeida Cardoso MC, 2017]. Στην αναδρομική μελέτη των Liu et al., όλοι οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ήταν 38 ετών ή μεγαλύτεροι, παρουσίαζαν κανονική έμμηνο ρύση, και είχαν τουλάχιστον ένα ωοθυλάκιο με διάμετρο 6-11 mm το οποίο παρατηρήθηκε κατά την διάρκεια ωοληψίας μετά από FPS [Liu C, 2017]. Όσον αφορά στο μέγεθος του δείγματος αυτής της συστηματικής επισκόπησης, εγγράφηκαν συνολικά 342 και 412 ασθενείς στην ομάδα DuoStim και στην ομάδα ConStim αντίστοιχα. Στην ομάδα DuoStim, ο αριθμός των ασθενών που εγγράφηκαν κυμαινόταν από 13 έως 116 ασθενείς, και στην ομάδα ConStim, ο αριθμός των ασθενών που εγγράφηκαν κυμαινόταν από 13 έως 132. Τα στοιχεία σχετικά με τα γενικά χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Πραγματοποιήθηκε εκτίμηση μεροληψίας και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στις Εικόνες 21 και 22.

## Πρωτόκολλα διέγερσης που χρησιμοποιήθηκαν

Απόκλιση παρατηρήθηκε επίσης σε σχέση με τα πρωτόκολλα διέγερσης DuoStim και ConStim που χρησιμοποιήθηκαν, αντίστοιχα. Στην μελέτη των Cardoso et al., το πρωτόκολλο επιλογής για την ConStim ήταν το πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή. Το πρωτόκολλο περιλάμβανε χορήγηση HMG και ανασυνδυασμένης θυλακιοτροπίνης άλφα (rFSH). Η καθημερινή χορήγηση GnRH ανταγωνιστή ξεκίνησε όταν η διάμετρος του ωοθυλακίου



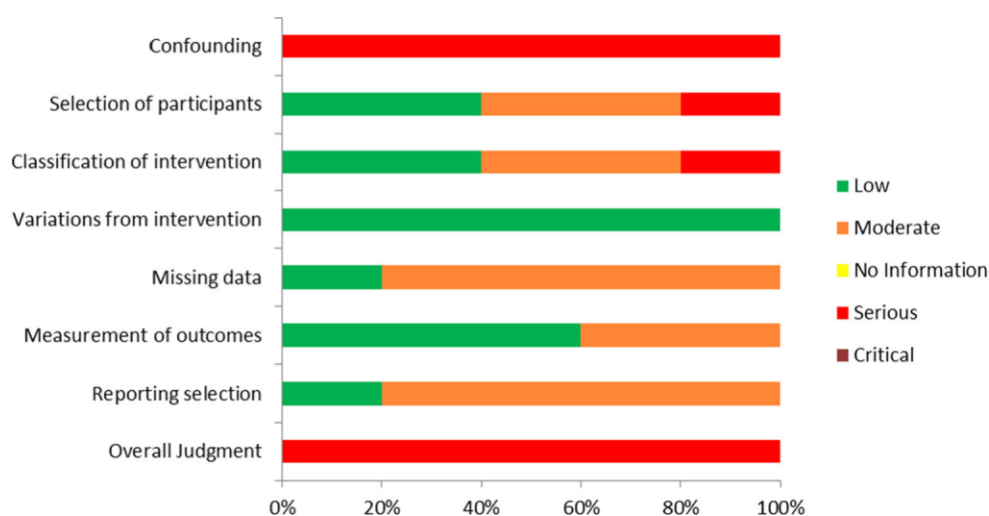
έφτασε τα 14 mm. Όταν η διάμετρος τριών τουλάχιστον ωοθυλακίων έφτασε τα 16 mm, προκλήθηκε ωορρηξία με χορήγηση rHCG. Πέντε ημέρες μετά από την πρώτη ωοληψία, ξεκίνησε η ωχρινική φάση της διέγερσης για την εφαρμογή DuoStim. Το πρωτόκολλο διέγερσης που χρησιμοποιήθηκε στην ωχρινική φάση ήταν το ίδιο με το συμβατικό πρωτόκολλο. Η ωορρηξία για την δεύτερη ωοληψία προκλήθηκε με χορήγηση αγωνιστή GnRH [de Almeida Cardoso MC, 2017]. Στην μελέτη των Martazanova et al., δεν παρουσιάστηκαν στοιχεία σχετικά με το πρωτόκολλο διέγερσης που χρησιμοποιήθηκε [Martazanova B, 2018]. Τα στοιχεία του πρωτοκόλλου διέγερσης των μελετών των Liu et al., Jin et al., και Zhang et al. παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Μια μελέτη ανέφερε αποτελέσματα συγκρίνοντας την συνολική απαιτούμενη δόση εξωγενούς γοναδοτροπίνης για την DuoStim και την ConStim, αντίστοιχα [Liu C, 2017]. Σύμφωνα με αυτή την μελέτη, απαιτήθηκε δυο φορές υψηλότερη δόση γοναδοτροπίνης για την DuoStim σε σύγκριση με την ConStim [Liu C, 2017].



**Εικόνα 20 – Διάγραμμα αποβολής / ποσοστό πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης μετά από τη σύγκριση FPS και LPS**

## Ημέρες διέγερσης

Όσον αφορά στην απαιτούμενη περίοδο διέγερσης για την DuoStim και την ConStim αντίστοιχα, μόνο μια μελέτη ανέφερε αποτελέσματα συγκρίνοντας τις ημέρες διέγερσης για κάθε ομάδα [Liu C, 2017]. Η μέση διάρκεια της DuoStim ήταν  $15.26 \pm 4.90$  ημέρες, και η μέση διάρκεια για ConStim ήταν  $8.26 \pm 3.52$ . Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική.



Εικόνα 21 – Αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην συστηματική ανασκόπηση αναφορικά με το DuoStim εναντίον του ConStim

## Ποσοστό ακύρωσης κύκλου

Δυο μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα συγκρίνοντας το ποσοστό ακύρωσης κύκλου ανάμεσα στα πρωτόκολλα DuoStim και ConStim [Jin B, 2018, Liu C, 2017]. Το ποσοστό ακύρωσης κύκλου κυμαινόταν από 13.1 έως 18.10 % στην DuoStim και από 28.7 έως 37.1 % στην ConStim. Και στις δυο μελέτες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο ποσοστό ακύρωσης του κύκλου στην ομάδα ConStim σε σύγκριση με την ομάδα DuoStim (37.1 % έναντι 18.10 % και 28.7 % έναντι 13.1 %, αντίστοιχα).

INCLUDED STUDIES	Confounding	Selection of participants	Classification of intervention	Variations from intended intervention	Missing data	Measurement of outcomes	Reporting selection	JUDGMENT OF RISK OF BIAS
Cardoso et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
Liu et al., 2017	●	●	●	●	●	●	●	●
Martazanova et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
Jin et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●
Zhang et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●	●

● Low; ● Moderate; ● No Information; ● Serious; ● Critical

**Εικόνα 22** – Σύνοψη του κινδύνου μεροληψίας που εκτιμήθηκε για κάθε στοιχείο για κάθε μελέτη που συμπεριλαμβάνεται στην συστηματική ανασκόπηση αναφορικά με το DuoStim εναντίον του ConStim.

## Αριθμός ωοκυττάρων που ελήφθησαν

Τέσσερις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα συγκρίνοντας τον αριθμό των ωοκυττάρων που ελήφθησαν μετά από DuoStim και ConStim, αντίστοιχα [**Martazanova B**, 2018, **de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Evangelista A**, 2017, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017]. Τρείς είχαν αναδρομικό χαρακτήρα [**de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017] και στην τελευταία πραγματοποιήθηκε προοπτική ανάλυση δεδομένων [**Martazanova B**, 2018]. Ο μέσος αριθμός ωοκυττάρων που ελήφθησαν κυμαινόταν από 5.83 έως 8.8 στην ομάδα DuoStim και από 2.3 έως 6.7 στην ομάδα ConStim. Δυο μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα ως διάμεση τιμή και εύρος [**de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Jin B**, 2018]. Όλες αυτές οι μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντικό υψηλότερο αριθμό ωοκυττάρων που ελήφθησαν μετά από DuoStim σε σύγκριση με την ConStim. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των ωοκυττάρων που ελήφθησαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Δυο μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας τον μέσο αριθμό ωοκυττάρων που ελήφθησαν ανάμεσα σε DuoStim και ConStim. Οι μελέτες στις οποίες τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν ως διάμεση τιμή και εύρος εξαιρέθηκαν από την στατιστική ανάλυση [**de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Jin B**, 2018]. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 41\%$ ,  $P$  value = 0.19). Έτσι, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων έδειξε στατιστικά

σημαντικό υψηλότερο μέσο αριθμό λαμβανόμενων ωοκυττάρων μετά από την DuoStim σε σύγκριση με την ConStim (MD = 3.87, 95%CI=3.17, 4.56). Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 23.

Μελέτες	Αριθμός ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν		Αριθμός ωοκυττάρων σε φάση MII		Αναλογία κυττάρων σε φάση MII	
					DuoStim	ConStim
	DuoStim	ConStim	DuoStim	ConStim		
Cardoso et al. 2017	11.7 (1–28)	6.7 (2–13)	9.23 (1–25)	5.3 (2–11)	NA	NA
Liu et al. 2017	5.83 ± 4.60	2.33 ± 1.99	4.73 ± 4.01	1.93 ± 1.70	NA	NA
Martazanova et al. 2018	8.8 ± 4.2	4.4 ± 2.1	7.4 ± 3.6	3.9 ± 2.0	NA	NA
Jin et al., 2018	4 (3–5)	2 (1–4)	NA	NA	71/93 (76.3%)	143/165 (86.7%)
Zhang et al. 2018	NA	2.4 ± 1.5	NA	NA	129/164 (78.6%)	374/551 (67.9%)

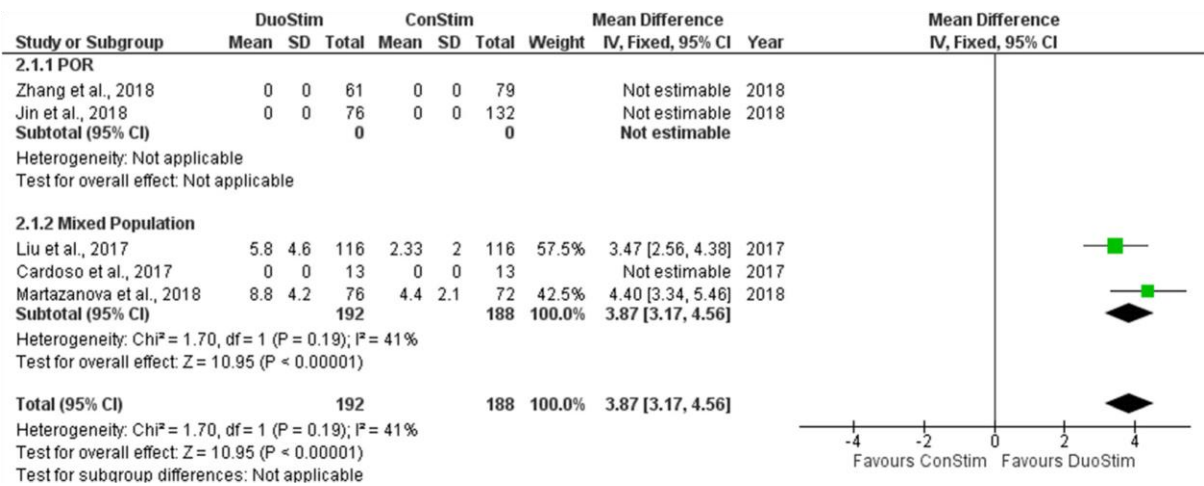
**Πίνακας 15** – Εξαγώμενα δεδομένα αναφορικά με τον αριθμό ωοκυττάρων και ωοκυττάρων σε φάση MII που ανακτήθηκαν ακολουθώντας DuoStim και ConStim αντίστοιχα

## Αριθμός ωοκυττάρων μετάφασης II

Πέντε μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με τον αριθμό των MII ωοκυττάρων που ελήφθησαν μετά από DuoStim και ConStim, αντίστοιχα [**Martazanova B**, 2018, **de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Evangelista A**, 2017, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang W**, 2018]. Τέσσερις από τις πέντε μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση δεδομένων [**de Almeida Cardoso MC**, 2017, **Jin B**, 2018, **Liu C**, 2017, **Zhang W**, 2018] και η άλλη είχε προοπτικό χαρακτήρα [**Martazanova B**, 2018]. Τρεις μελέτες παρουσίασαν αποτελέσματα με την μορφή μέσου αριθμού ωοκυττάρων MII που ελήφθησαν και δυο μελέτες με την μορφή ποσοστού λήψης MII ωοκυττάρων. Ο μέσος αριθμός των ωοκυττάρων MII που ελήφθησαν κυμαινόταν από 4.73 έως 9.23 μετά από DuoStim και από 1.93 έως 5.3 μετά από ConStim. Το ποσοστό MII ωοκυττάρων κυμαινόταν από 78.6 έως 76.3% μετά από DuoStim και από 67.9 έως 86.7% μετά από ConStim. Τρεις από τις πέντε μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντικό

υψηλότερο μέσο αριθμό ωκοκυττάρων MII που ελήφθησαν κατά την διάρκεια της DuoStim [Martazanova B, 2018, de Almeida Cardoso MC, 2017, Liu C, 2017], ενώ οι υπόλοιπες δυο δεν ανέφεραν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δυο πρωτόκολλα σχετικά με το ποσοστό λήψης MII ωκοκυττάρων [Jin B, 2018, Zhang W, 2018]. Εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των ωκοκυττάρων MII που ελήφθησαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Δυο μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας τον μέσο αριθμό ωκοκυττάρων MII που ελήφθησαν ανάμεσα σε DuoStim και ConStim.

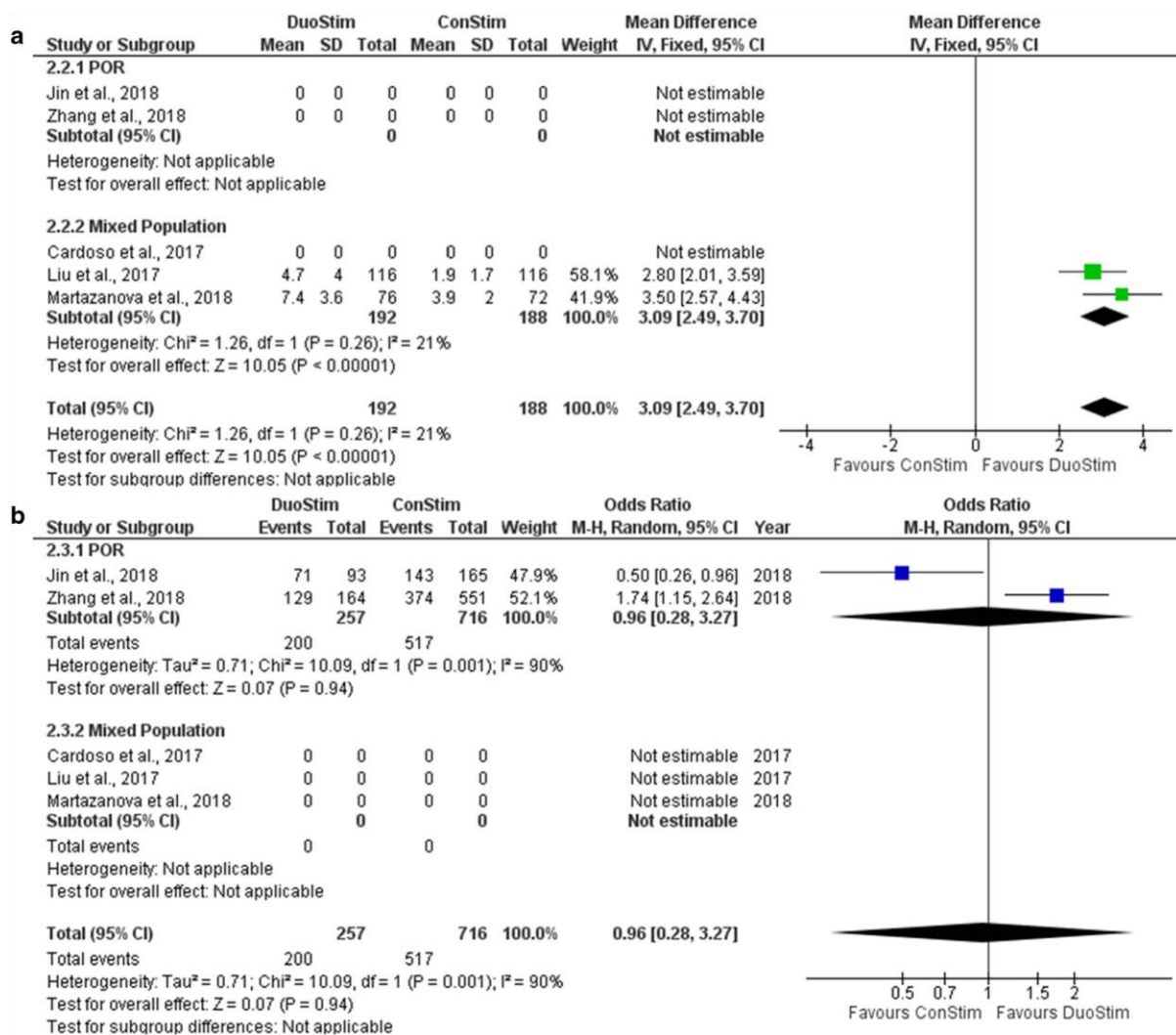
Η μελέτη στην οποία τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν με την μορφή διάμεσης τιμής και εύρους αποκλείστηκε από την στατιστική ανάλυση. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 21\%$ ,  $P \text{ value} = 0.26$ ). Έτσι, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων αποκάλυψε στατιστικά σημαντικό υψηλότερο μέσο όρο ωκοκυττάρων MII που ελήφθησαν μετά από DuoStim σε σύγκριση με την ConStim (MD = 3.09, 95%CI = - 2.49, 3.7) (Fig. 15a). Δυο μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό ωκοκυττάρων MII ανάμεσα σε DuoStim και ConStim. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 90\%$ ,  $P \text{ value} = 0.001$ ). Έτσι χρησιμοποιήθηκε υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR = 0.96, 95%CI = 0.28, 3.27) ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά με το ποσοστό MII ωκοκυττάρων (Εικ. 15b). Λόγω υψηλής ετερογένειας, τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν δεν πρέπει να θεωρηθούν αξιόπιστα. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 24.



**Εικόνα 23** – Διάγραμμα αριθμού ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν σαν αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ DuoStim και ConStim αντίστοιχα

## Εμβρυολογικά Στοιχεία

Διαφορετικά κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν ανάμεσα στις μελέτες για την εκτίμηση των εμβρυολογικών στοιχείων που αποκτήθηκαν μετά από την DuoStim και την ConStim, αντίστοιχα. Στην μελέτη των Cardoso et al., δεν αποδείχθηκε σημαντική στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δυο μεθόδους διέγερσης σχετικά με τον αριθμό των εμβρύων που υποβλήθηκαν σε βιοψία, των αριθμό των ευπλοειδικών εμβρύων, και το ποσοστό ευπλοειδίας [**de Almeida Cardoso MC, 2017**]. Στην μελέτη των Liu et al., παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος αριθμός γονιμοποιημένων ωοκυττάρων, αριθμός διασπασμένων εμβρύων, αριθμός κρυσσοσυντηρημένων εμβρύων, και αριθμός εμβρύων υψηλής ποιότητας στην ομάδα DuoStim [**Liu C, 2017**]. Στην μελέτη των Martazanova et al., παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικός υψηλότερος αριθμός βλαστοκυστών μετά από DuoStim σε σύγκριση με την ConStim [**Martazanova B, 2018**]. Στατιστικά σημαντικός, υψηλότερος αριθμός διαθέσιμων εμβρύων αναφέρθηκε στην μελέτη των Jin et al. στην ομάδα DuoStim, ειδικά λόγω του υψηλότερου αριθμού ωοκυττάρων που ελήφθησαν στην ίδια ομάδα [**Jin B, 2018**]. Εμβρυολογικά στοιχεία δεν παρέχονται ξεχωριστά για την ομάδα DuoStim και για την ομάδα ConStim στην μελέτη των Zhang et al. και Ubaldi et al. [**Ubaldi FM, 2016, Zhang W, 2018**].



**Εικόνα 24** – Διάγραμμα αναφορικά με τον αριθμό ωοκυττάρων σε φάση MII που ανακτήθηκαν ως αποτέλεσμα της σύγκρισης μεταξύ DuoStim και ConStim αντίστοιχα. **a** Σύγκριση της μέσης διαφοράς των ωοκυττάρων σε φάση MII **b** Σύγκριση αναλογίας ωοκυττάρων σε φάση MII

## Ποσοστό γονιμοποίησης

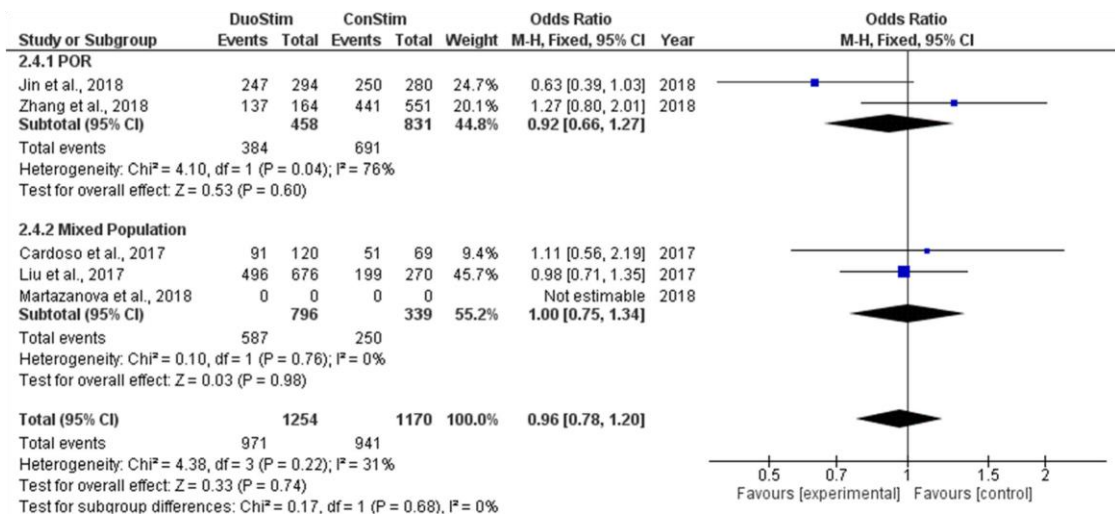
Τέσσερις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με το ποσοστό γονιμοποίησης που παρατηρήθηκε μετά από DuoStim και ConStim, αντίστοιχα. Όλες οι μελέτες πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση δεδομένων [de Almeida Cardoso MC, 2017, Jin B, 2018, Liu C, 2017, Zhang W, 2018]. Το ποσοστό γονιμοποίησης κυμαινόταν από 73.4 έως 84.0% μετά από DuoStim και από 73.6 έως 89.3% μετά από ConStim. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σε καμία από τις μελέτες αναφορικά με το ποσοστό της

γονιμοποίησης. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό γονιμοποίησης που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Τέσσερις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό γονιμοποίησης ανάμεσα σε DuoStim και ConStim. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 31\%$ ,  $P$  value = 0.22). Έτσι, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR = 0.96, 95%CI = 0.78, 1.20) ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά με το ποσοστό γονιμοποίησης. Μετά από ανάλυση υποομάδων, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 25.

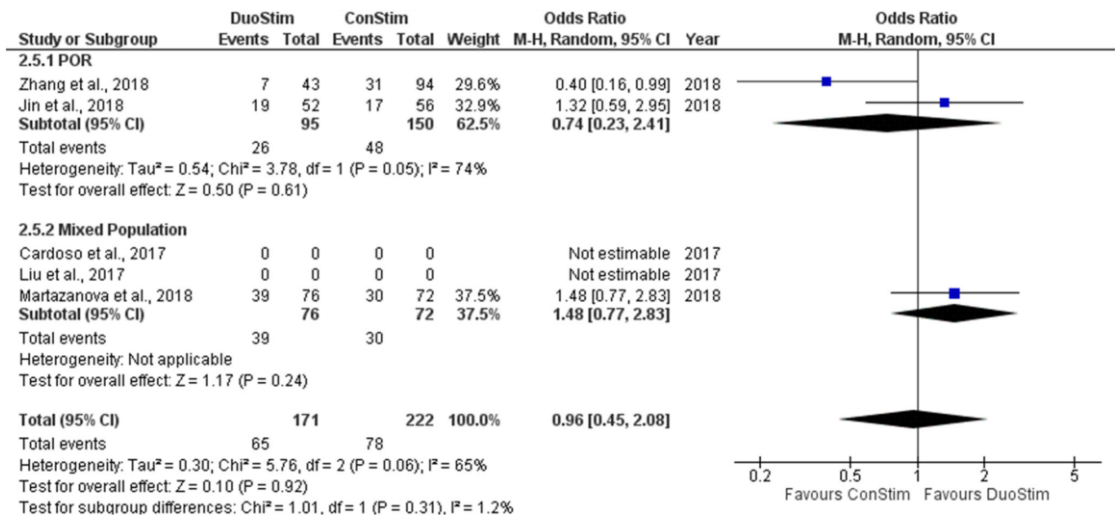
Μελέτες	Αναλογία γονιμότητας		Αναλογία κλινικής εγκυμοσύνης	
	DuoStim	ConStim	DuoStim	ConStim
Cardoso et al., 2017	91/120 (75.8%)	51/69 (73.6%)	NA	NA
Liu et al. 2017	496/676 (73.4%)	199/270 (73.7%)	NA	NA
Martazanova et al. 2018	NA	NA	39/76 (51.3%)	30/72 (41.7%)
Jin et al., 2018	247/294 (84%)	250/280 (89.3%)	19/52 (36.5%)	17/56 (30.3%)
Zhang et al. 2018	137/164 (83.5%)	441/551 (80.0%)	7/43 (16.2%)	31/94 (33.0%)

**Πίνακας 16** – Εξαγόμενα δεδομένα αναφορικά με την αναλογία γονιμότητας και κλινικής εγκυμοσύνης που παρατηρήθηκε μετά από DuoStim και ConStim αντίστοιχα





**Εικόνα 25** – Διάγραμμα αναλογίας γονιμότητας ως αποτέλεσμα σύγκρισης DuoStim και ConStim αντίστοιχα



**Εικόνα 26** – Διάγραμμα κλινικής εγκυμοσύνης ως αποτέλεσμα σύγκρισης DuoStim και ConStim αντίστοιχα

## Ποσοστό Κλινικής Εγκυμοσύνης (CP)

Τρεις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με την CP που παρατηρήθηκε μετά από DuoStim και ConStim αντίστοιχα. Δυο από τις τρεις μελέτες που περιλαμβάνονται πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση δεδομένων (Jin et al. και Zhang et al.) και μια από τις τρεις είχε προοπτικό χαρακτήρα [Martazanova B, 2018]. Στην μελέτη των Martazanova et al., παρατηρήθηκε στατιστικά υψηλότερο ποσοστό CP στο πρωτόκολλο DuoStim [Martazanova B, 2018]. Στις μελέτες των Jin et al. και Zhan et al., δεν επιχειρήθηκε στατιστική σύγκριση ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά

με το ποσοστό CP. Ως εκ τούτου, παρουσιάζονται τα ανεπεξέργαστα δεδομένα [Jin B, 2018, Zhang W, 2018]. Τα εξαγόμενα δεδομένα σχετικά με το ποσοστό CP που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις μελέτες παρουσιάζεται στον Πίνακα 9. Τρεις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό CP ανάμεσα σε DuoStim και ConStim. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 65\%$ ,  $P \text{ value} = 0.06$ ). Έτσι, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR = 0.96, 95%CI = 0.45, 2.08) ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά με το ποσοστό CP. Μετά από ανάλυση υποομάδων, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 26.

## Ποσοστό ζώντων γεννήσεων / επιτευχθείσας εγκυμοσύνης

Τρεις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σε σχέση με το ποσοστό LB/OP που παρατηρήθηκε μετά από DuoStim και ConStim αντίστοιχα. Δυο από τις τρεις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση δεδομένων [Jin B, 2018, Zhang W, 2018] και η άλλη είχε προοπτικό χαρακτήρα [Martazanova B, 2018]. Σε όλες τις μελέτες, δεν επιχειρήθηκε καμία στατιστική σύγκριση ανάμεσα σε DuoStim και ConStim αναφορικά με το ποσοστό LB/OP, και γι' αυτό παρουσιάζονται τα πρωτογενή δεδομένα. Τα εξαγόμενα δεδομένα αναφορικά με το ποσοστό CP που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις μελέτες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 17. Τρεις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό LB/OP ανάμεσα σε DuoStim και ConStim. Η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 60\%$ ,  $P \text{ value} = 0.08$ ). Έτσι, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR = 1.07, 95%CI = 0.51, 2.24) ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά με το ποσοστό LB/OP. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική

διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 27.

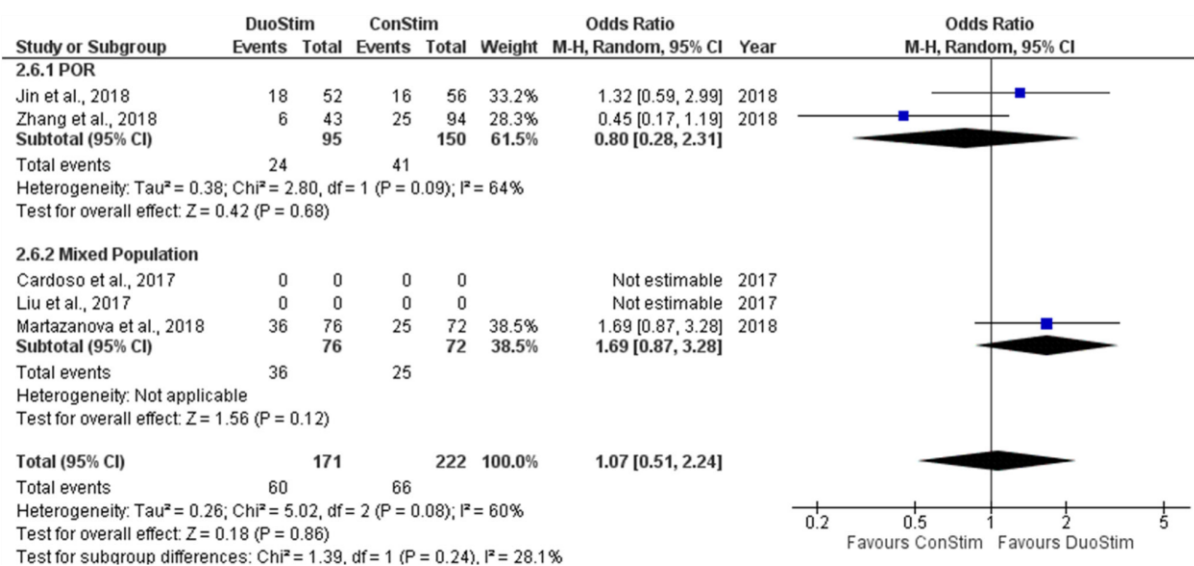
## Ποσοστό Αποβολής / Πρόωρης Απώλειας Εγκυμοσύνης

Τρεις μελέτες ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με το ποσοστό M/EPL που παρατηρήθηκε μετά από την DuoStim και την ConStim αντίστοιχα. Δυο από τις τρεις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, πραγματοποίησαν αναδρομική ανάλυση δεδομένων [Jin B, 2018, Zhang W, 2018] και αυτή που απέμεινε είχε προοπτικό χαρακτήρα [Martazanova B, 2018]. Στην μελέτη των Martazanova et al., δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες [Martazanova B, 2018]. Στις μελέτες των Jin et al. και Zhan et al., δεν επιχειρήθηκε στατιστική σύγκριση ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά με το ποσοστό M/EPL, και ως εκ τούτου, παρουσιάζονται τα πρωτογενή δεδομένα [Jin B, 2018, Zhang W, 2018].

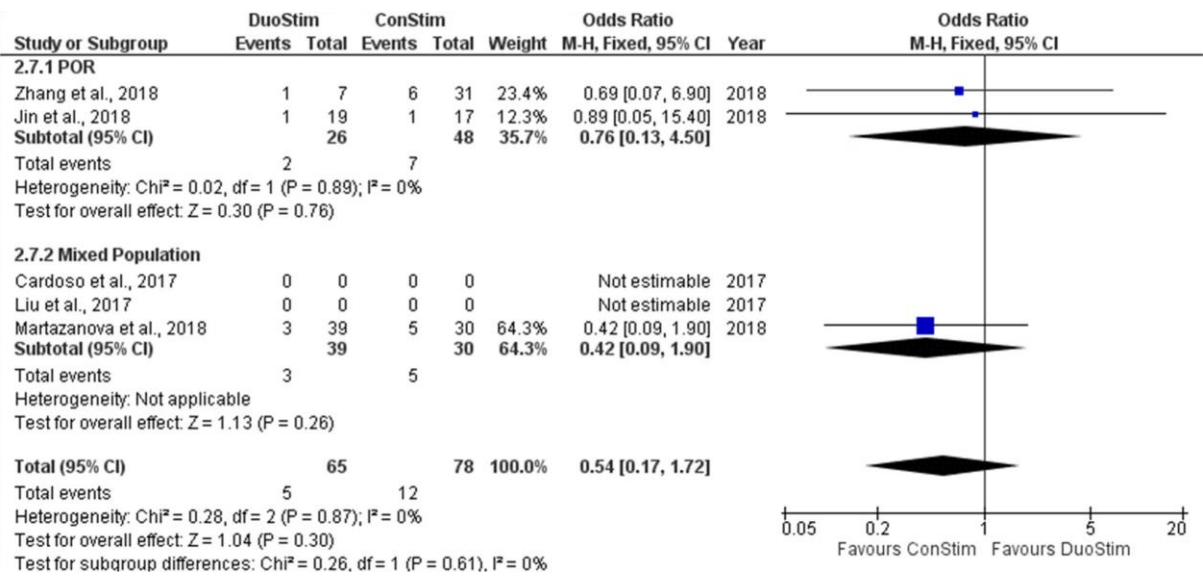
Τα εξαγόμενα δεδομένα, σχετικά με το ποσοστό CP που παρατηρήθηκε ανάμεσα στις μελέτες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Τρεις μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην στατιστική ανάλυση συγκρίνοντας το ποσοστό M/EPL ανάμεσα σε DuoStim και ConStim. Η συνολική ετερογένεια δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $I^2 = 60\%$ ,  $P \text{ value} = 0.08$ ), ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε το υπόδειγμα σταθερών επιδράσεων. Η ανάλυση ομαδοποιημένων δεδομένων δεν κατάφερε να αποκαλύψει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά (OR = 0.54, 95%CI = 0.17, 1.72) ανάμεσα σε DuoStim και ConStim σχετικά με το ποσοστό M/EPL. Μετά από ανάλυση υποομάδας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις δυο υποομάδες. Η στατιστική ανάλυση παρουσιάζεται στην Εικόνα 28.

ΜΕΛΕΤΕΣ αποβολής/απώλειας	αναλογία ζωντανής γέννησης/συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης		αναλογία πρώρης εγκυμοσύνης	
	DuoStim	ConStim	DuoStim	ConStim
Cardoso et al. 2017	NA	NA	NA	NA
Liu et al., 2017	NA	NA	NA	NA
Martazanova et al. 2018	36/76 (47.4%)	25/72 (34.7%)	3/39 (7.7%)	5/30 (16.7%)
Jin et al. 2018	18/52 (34.6%)	16/56 (28.5%)	1/19 (5.3%)	1/17 (5.8%)
Zhang et al. 2018	6/43 (14%)	25/94 (26.6%)	1/7 (14.3%)	6/31 (19.4%)

**Πίνακας 17** – Εξαγόμενα δεδομένα αναφορικά με την αναλογία ζωντανής γέννησης/συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης και αποβολής/απώλειας πρώρης εγκυμοσύνης όπως παρατηρήθηκε σε DuoStim και ConStim αντίστοιχα



**Εικόνα 27** – Διάγραμμα αναλογίας ζωντανής γέννησης/συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης ως αποτέλεσμα σύγκρισης DuoStim και ConStim αντίστοιχα



**Εικόνα 28 – Διάγραμμα αποβολής/απώλειας πρόωρης εγκυμοσύνης ως αποτέλεσμα σύγκρισης DuoStim και ConStim αντίστοιχα**

## Συμπεράσματα

Αυξημένο ενδιαφέρον έχει παρατηρηθεί σχετικά με την διερεύνηση του φαινομένου των πολλαπλών ωοθυλακιορρηξιών κατά την διάρκεια του ίδιου έμμηνου κύκλου στο πλαίσιο της ART. Η πλειονότητα των διαθέσιμων μελετών που υποστηρίζουν την ωοθηκική διέγερση κατά την ωχρινική φάση εμφανίστηκε πρόσφατα. Έτσι, το αποτέλεσμα από την εφαρμογή αυτής της προσέγγισης και η μετατροπή της σε εδραιωμένη πρακτική στο πεδίο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παραμένουν ασαφή καθώς δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες ούτε έχει επιτευχθεί κάποια σύγκλιση. Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε συστηματική αξιολόγηση και μετά-ανάλυση σχετικά με την αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου DuoStim σε ασθενείς που παρουσιάζουν ελαττωμένη ωοθηκική απόκριση. Η μέθοδος DuoStim παρουσιάζεται ως μια καινοτόμος πρακτική που επιδιώκει να ενισχύσει τον αριθμό ανακτημένων ωοκυττάρων, τον αριθμό αποκτημένων εμβρύων υψηλής ποιότητας και ακολούθως την πιθανότητα επίτευξης ζώντος νεογνού. Η προσέγγιση αυτή συνεπάγεται διέγερση στην ωοθυλακική φάση, που ολοκληρώνεται με την συνακόλουθη διέγερση στην ωχρινική φάση του ίδιου έμμηνου κύκλου, και διπλή ωοληψία μετά από κάθε μια από τις περιόδους διέγερσης αντίστοιχα.

Μετά από αξιολόγηση των στοιχείων που έχουν δημοσιευτεί από την αρχή αυτής της προσέγγισης μέχρι σήμερα, η DuoStim φαίνεται να συσχετίζεται με υψηλότερο αριθμό ανακτημένων ωοκυττάρων, υψηλότερο αριθμό ώριμων ωοκυττάρων MII και υψηλότερο αριθμό διαθέσιμων εμβρύων υψηλής ποιότητας σε σύγκριση με τη μέθοδο ConStim. Ορισμένες από τις μελέτες ανέφεραν επίσης υψηλότερο ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης και επιτυχών γεννήσεων μετά από DuoStim. Σε ότι αφορά στο ποσοστό γονιμοποίησης και στο ποσοστό αποβολής/ πρόωρης απώλειας εγκυμοσύνης, τα πρωτογενή στοιχεία έδειξαν ότι τα δυο πρωτόκολλα δεν διαφέρουν σημαντικά. Επιπλέον, τα δεδομένα που αντλήθηκαν από δυο μελέτες έδειξαν ότι το ποσοστό ακύρωσης κύκλου ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς που υποβλήθηκαν στο πρωτόκολλο DuoStim σε σύγκριση με το πρωτόκολλο ConStim. Γίνεται, ωστόσο, κατανοητό ότι η

περίοδος διέγερσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο διέγερσης δυο φορές κατά την διάρκεια του έμμηνου κύκλου τους ήταν μεγαλύτερη και η δόση εξωγενούς γοναδοτροπίνης ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε ConStim. Λόγω του ότι η DuoStim περιλαμβάνει δυο φάσεις διέγερσης μέσα στον ίδιο έμμηνο κύκλο, η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των FPS και LPS μπορεί να αποκαλύψει περαιτέρω πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την ταυτότητα των ανακτημένων ωοκυττάρων της ωχρινικής φάσης.

Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών παρείχε δεδομένα που έδειχναν ίση απόδοση και *in vitro* αναπτυξιακή δυνατότητα των FPS και LPS ωοκυττάρων, σε σχέση με το ποσοστό γονιμοποίησης, το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης, το ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών /επιτευχθείσας εγκυμοσύνης, και το ποσοστό αποβολής/πρώρης απώλειας εγκυμοσύνης. Η LPS φαίνεται να συσχετίζεται με ίση αν όχι ακόμα υψηλότερη απόδοση σε σύγκριση με την FPS σε ότι αφορά στον συνολικό αριθμό των παραγόμενων ωοκυττάρων, τον αριθμό των ώριμων ωοκυττάρων, τον αριθμό των διαθέσιμων εμβρύων, και την ποιότητα των αποκτημένων εμβρύων. Μελέτες που παρέχουν δεδομένα σχετικά με την κατάσταση ευπλοειδίας των εμβρύων που αποκτήθηκαν και από τις δυο φάσεις καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η LPS δεν συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ανευπλοειδίας σε σύγκριση με την FPS. Λαμβάνοντας υπόψη το ποσοστό ακύρωσης κύκλου, τα δεδομένα δείχνουν ότι οι FPS και LPS δεν παρουσιάζουν σημαντική στατιστική διαφορά. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η FPS είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε αδυναμία παραγωγής ωοκυττάρων σε σύγκριση με την LPS.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι οι εγγεγραμμένοι πληθυσμοί στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την συστηματική επισκόπηση παρέχοντας μια μετά-αναλυτική προσέγγιση παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και διαφοροποιημένες αιτιολογίες υπογονιμότητας. Έτσι, το επίπεδο της ετερογένειας ανάμεσα τους είναι σημαντικά υψηλότερο. Εκτός αυτού, οι μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα χρησιμοποίησαν διαφορετικά πρωτόκολλα διέγερσης και ως εκ τούτου δεν μπόρεσαν να

συναχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το κατάλληλο πρωτόκολλο διέγερσης κατά την επιλογή μεθόδου DuoStim. Η περιοχή αυτή εξακολουθεί να παρουσιάζει αυξημένο ενδιαφέρον και πρέπει να ακολουθήσει αντίστοιχη έρευνα. Οι κύριοι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αφορούν στον περιορισμένο αριθμό μελετών κατάλληλων για συμπερίληψη καθώς και στον περιορισμένο αριθμό ασθενών που συμπεριλαμβάνονται στην πλειοψηφία αυτών.

Κατά την διάρκεια αυτής της βιβλιογραφικής έρευνας εντοπίστηκαν αναρίθμητες μελέτες που αναφέρονται στην έναρξη της διέγερσης τυχαία μέσα στην ωχρινική φάση με συνακόλουθη ωοληψία σε απροσδιόριστη χρονική στιγμή. Οι μελέτες αυτές αποκλείστηκαν στην βάση του ότι θα εισήγαγαν παράγοντες σύγχυσης σχετικά με την πραγματική προέλευση των ωοκυττάρων που περιλαμβάνονται σε κάθε μελέτη. Έτσι, η ανάλυση επικεντρώθηκε αυστηρά στις μελέτες που αναφέρονται στην διπλή διέγερση στους ίδιους ασθενείς στον ίδιο έμμηνο κύκλο όπου η πραγματική προέλευση των ανακτημένων ωοκυττάρων μπορεί να προσδιοριστεί εύκολα. Πριν από τον σχεδιασμό μελλοντικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της DuoStim, πρέπει να οριστούν μεθοδολογικά και να καθοριστούν συγκεκριμένα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού. Κυρίως ο όρος «ελαττωμένη ωοθηκική απόκριση» πρέπει να χρησιμοποιείται συμφωνημένα και με προσοχή. Η στρατολόγηση ασθενών που παρουσιάζουν ελαττωμένη ωοθηκική απόκριση πρέπει να στηρίζεται αυστηρά σε κριτήρια που έχουν συμφωνηθεί, όπως τα κριτήρια της Μπολόνια και/ή διαστρωμάτωση POSEIDON. Τα πρωτόκολλα διέγερσης που χρησιμοποιούνται πρέπει να γνωστοποιούνται πλήρως επιτρέποντας την διαφάνεια και την δυνατότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων από τους ερευνητές. Μια σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διπλή FPS έναντι DuoStim πρέπει να πραγματοποιείται όπως καταδεικνύουν πολύ χαρακτηριστικά οι Vaiarelli et al. [Vaiarelli A, 2018].

Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να προσδιοριστούν οι λόγοι για τους



οποίους πρέπει να χρησιμοποιείται η προσέγγιση DuoStim στην κλινική πρακτική. Η συγκέντρωση μέγιστου αριθμού ωκυττάρων σε δύσκολες περιπτώσεις, όπως η προχωρημένη ηλικία μητρότητας ή η ελαττωμένη ωθητική απόκριση είναι επιτακτική. Αναμφισβήτητα, η διπλή διέγερση μπορεί στην πραγματικότητα να διπλασιάσει την πιθανότητα ανάκτησης αρκετών ποσότητα ωκυττάρων [ Jin B, 2018]. Δεν πρέπει ωστόσο κανείς να παραλείψει να λάβει υπόψη του, ότι οι κύκλοι διπλής διέγερσης υποβάλλουν τους ασθενείς σε πιθανή υπερβολική χορήγηση γοναδοτροπίνης μέσα σε ιδιαίτερα μικρό χρονικό διάστημα, και οι αντίστοιχες μελέτες πρέπει να αναφέρουν τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που σχετίζονται με αυτό. Επίσης πρέπει να εξεταστούν οι προβληματισμοί σχετικά με την συνολική υγεία των ασθενών και την πιθανότητα συνεπαγόμενων επιπλοκών πριν από την εφαρμογή αυτής της προσέγγισης. Προκειμένου να επιτευχθεί συμφωνία ως προς τον ρόλο της DuoStim και τον τρόπο καλύτερης εκμετάλλευσης του φαινομένου του δεύτερου ωθυλακικού κύματος στο πλαίσιο της ART, πρέπει να εξεταστεί κατά προτεραιότητα αν τα οφέλη υπερτερούν έναντι των κινδύνων σε περιπτώσεις κύκλων διπλής διέγερσης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι καμία από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην παρούσα δεν αναφέρεται σε τυχόν επιπλοκές που συνδέονται με την πρακτική εφαρμογή ούτε παρέχουν επιβεβαίωση ότι δεν καταγράφηκαν επιπλοκές. Το σύντομο χρονικό διάστημα ανάμεσα στην εκτέλεση δυο πρωτοκόλλων διέγερσης με την μέθοδο DuoStim χρήζει διερεύνησης ασφαλείας που δεν πρέπει να παραβλέπεται. Η εξέταση παραμέτρων με χρήση βιο-δεικτών μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την κατανόηση των διαφορών αναφορικά με την φυσιολογία ανάμεσα σε δυο κύματα ωθυλακίων των ωθηκών.

Ενόψει του κατανοητού δισταγμού σχετικά με την εφαρμογή νέων μεθόδων, η συστηματική αυτή επισκόπηση αποσκοπεί στην ευαισθητοποίηση και στην εξοικείωση των ιατρών με ένα φαινόμενο που δεν έχει γίνει ακόμα ευρέως γνωστό ή δεν έχει εφαρμοστεί στην κλινική πράξη. Το επίπεδο της DuoStim αυτή την στιγμή θεωρείται ως ένα πιθανό εργαλείο που μπορεί να προοπτικά να συμβάλλει στην επίτευξη ενός βελτιωμένου αποτελέσματος σε

κύκλους IVF.

Παρ' όλα αυτά, η καθιέρωση μιας βέλτιστης πρακτικής μέσα από τον ορισμό πρωτοκόλλων λειτουργίας που χρησιμοποιούν διπλό ωοθυλακικό κύμα, και των βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπτώσεων από την DuoStim, εξακολουθεί να αποτελεί θέμα ενδιαφέροντος. Τα αποδεικτικά στοιχεία συνηγορούν υπέρ του ότι το πρωτόκολλο DuoStim που συνδέει την FPS με την LPS θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη επιλογή για την διαχείριση ασθενών που παρουσιάζουν ελαττωμένη ωθηκική απόκριση.

Τα συμπεράσματα σχετικά με τον πραγματικό ρόλο της ωχρινικής φάσης της ωληψίας -όταν πραγματοποιείται στο πλαίσιο του πρωτοκόλλου DuoStim- περιορίζονται αυστηρά σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι εμφανές ότι η ωχρινική φάση της ωληψίας ευνοεί μια βελτιωμένη κλινική έκβαση. Μπορεί ακόμα να μην είναι ξεκάθαρο αν η DuoStim λειτουργεί ως γενική προσέγγιση ή προσέγγιση διάσωσης, που αποσκοπεί στην συγκέντρωση περισσότερων ωοκυττάρων και συνακόλουθων εμβρύων για τους ασθενείς με ελαττωμένη ωθηκική απόκριση. Παρ' όλα αυτά, η χρησιμοποίηση της μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα στον τρόπο διαχείρισής τους. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός, ότι τα ωοκύτταρα που προέρχονται από τις φάσεις FPS και LPS παρουσιάζουν παρόμοια δυναμική και δυνατότητα. Αυτό θα πρέπει να εξεταστεί με προσοχή καθώς η φυσιολογία γύρω από την ωοθυλακική πρόσληψη και ανάπτυξη απαιτεί διερεύνηση. Αξίζει να επισημανθεί ότι αντικείμενο της έρευνας στην παρούσα συστηματική επισκόπηση συμπεριλαμβανομένης μιας μετά-αναλυτικής προσέγγισης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας από την εφαρμογή διέγερσης ωχρινικής φάσης αντί για την επικέντρωση στην ασφάλεια ή στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μιας τέτοιας πρακτικής -εξάλλου τέτοια δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα αυτή την στιγμή. Πρέπει να διεξαχθούν μεγαλύτερες RCT με καλά προσδιορισμένα, αυστηρά κριτήρια και μια βασική έρευνα προκειμένου να εμβαθύνουμε στους μοριακούς μηχανισμούς και στην φυσιολογία του δεύτερου ωοθυλακικού κύματος.

Μελέτες που επικεντρώνονται στον σχεδιασμό της βέλτιστης προσέγγισης

στην εμβρυολογία σχετικά με την χρήση της DuoStim στο πλαίσιο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα συμβάλλουν στην επίτευξη συναίνεσης. Η DuoStim συνεπάγεται μεγαλύτερη συνολική περίοδο διέγερσης και συνακόλουθη έκθεση σε υψηλότερες δοσολογίες χορήγησης γοναδοτροπίνης. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, απαιτούνται και αναμένονται μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας.

## Βιβλιογραφία

**Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al.** A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* (2016) 105:1452–3.

**Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA.** Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod.* 2003;69:1023– 31.

**Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA.** A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2003;80:116–22.

**Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA.** Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update.* 2011;18:73–91.

**Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP.** Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in* 1208 *Obstetrics and Gynecology*2017;50: 315-323.

**Ben-Rafael Z, Bider D, Dan U, Zolti M, Levran D, and Mashiach S.** “Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG,” *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1, pp. 33–36, 1991.

**Biljan MM, Mahutte NG, Dean N et al.** Pretreatment with an oral contraceptive is effective in reducing the incidence of functional ovarian cyst formation during pituitary suppression by gonadotropin releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:599-604.

**Block E.** Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. *Eur J Endocrinol.* 1951;8:33–54.

**Boza A, Oguz SY, Misirlioglu S, Yakin K, Urman B.** Utilization of the Bologna criteria: a promise unfulfilled? A review of published and unpublished/ongoing trials. *Fertil Steril* (2018) 109:104–9.

**Campos APCB, Geber GP, Hurtado R, Sampaio M, Geber S.** Ovarian response after random-start controlled ovarian stimulation to cryopreserve oocytes in cancer patients. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22:381.

**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;33:1442–8

**Cohen Y, Tannus S, Alzawawi N, Son WY, Dahan M, Buckett W.** Poor ovarian response as a predictor for live birth in older women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* (2018) 36:435–41.

**Creux H, Monnier P, Son W-Y, Tulandi T, Buckett W.** Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril.* 2017;107:198–204.

**Damario MA, Barmat L, Liu HC et al.** Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonists improves in-vitro fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod* 1997;12:2359-65.

**de Almeida Cardoso MC, Evangelista A, Sartório C, Vaz G, Werneck CLV, Guimarães FM, et al.** Can ovarian doublestimulation in the same menstrual cycle improve IVF outcomes? *JBRA Assisted Reproduction.* 2017;21:217.

**Demiroglu A, Gurgan T.** Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertility and sterility* 2009;92: 481-485.

**Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M.** Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)*2017;15: 101-108.

**Eftekhari M, Mohammadian F, Davar R, Pourmasumi S.** Comparison of pregnancy outcome after letrozole versus clomiphene treatment for mild ovarian stimulation protocol in poor responders. *Iranian journal of reproductive medicine* 2014;12: 725-730.

**Fauser BC, Van Heusden AM.** Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997;18:71-106.

**Feldberg D, Ashkenazi J, Dicker D et al.** Ovarian cyst formation: a complication of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1989;51:42-5.

**Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, 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) 26:1616–24.

**Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP, et al.** Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1401–5.

**Haahr T, Esteves SC, Humaidan P.** Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* (2018) 16:20.

**Hu L, Bu Z, Guo Y, Su Y, Zhai J, Sun Y.** Comparison of different ovarian hyperstimulation protocols efficacy in poor ovarian responders according to the Bologna criteria. *Int J Clin Exp Med.* (2014) 7:1128–34.

**Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC.** The novel POSEIDON stratification of ‘Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology’ and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res* (2016) 5:2911.

**Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D’Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al.** Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod.* (2017) 32:544–55.

**Jenkins JM, Davies DW, Devonport H, Anthony FW, Gadd, SC and Watson Masson RHGM.** “Comparison of “poor” responders with “good” responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization,” *Human Reproduction*, vol. 6, no. 7, pp. 918–921, 1991.

**Jin B, Niu Z, Xu B, Chen Q, Zhang A.** Comparison of clinical outcomes among dual ovarian stimulation, mild stimulation and luteal phase stimulation protocols in women with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:694–7.

**Ke H, Chen X, Liu YD, Ye DS, He YX, Chen SL.** Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* (2013) 33:418–22. 10.1007/s11596-013-1134-7.

**Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, and Jenkins JM,** “Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation,” *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 5, pp. 521–527, 1997.

**Keltz MD, Jones EE, Duleba AJ et al.** Baseline cyst formation after luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration is linked to poor in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:568-72.

**Kolibianakis E. M., Venetis C. A, Diedrich K., Tarlatzis B. C., and Griesinger G.,** “Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis,” *Human Reproduction Update*, vol. 15, no. 6, pp. 613–622, 2009.

**Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al.** Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online*. Elsevier; 2014;29:684–691.

**Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M.** GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update* 2017;23: 560-579.

**Leahomschi S.** Duostim protokol v managementu a léčbě pacientek s nízkou odpovědí na kontrolovanou ovariální hyperstimulaci. 2018.

**Lefebvre J, Antaki R, Kadoch IJ, Dean NL, Sylvestre C, Bissonnette F, Benoit J, Menard S, Lapensee L.** 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertility and sterility* 2015;104: 1419-1425.

**Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ.** Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI *Cochrane Database of 1240 Systematic Reviews*. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.



**Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H.** Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women  $\geq 38$  years: a retrospective case-control study. *Reproductive Biomedicine Online*. Elsevier; 2017;35:678–684.

**Loumaye E, Coen G, Pampfer S et al.** Use of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation leads to significant concentrations of peptide in follicular fluids. *Fertil Steril* 1989;52:256-63.

**Madani T, Hemat M, Arabipour A, Khodabakhshi SH, Zolfaghari Z.** Double mild stimulation and egg collection in the same cycle for management of poor ovarian responders. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. Elsevier; 2019;48:329–333.

**Maman E, Meirou D, Brengauz M, Raanani H, Dor J, Hourvitz A.** Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril*. Elsevier; 2011;95:64–67.

**Martazanova B, Mishieva N, Bogatyreva K, Veyukova M, Kodileva T, Burmenskaya O, et al.** Double stimulation in a single menstrual cycle in patients with reduced ovarian reserve: hormonal characteristics, cumulus cell gene expression, embryological and clinical outcome. *Human Reproduction*. Oxford Univ Press Great Clarendon St, Oxford OX2 6DP, England; 2018. p. 80.

**Mcnatty KP, Hillier SG, van den Boogaard AMJ, Trimbos-Kemper TCM, LE Reichert JR, van Hall EV.** Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:1022–31.

**Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, Devaux A, Belhadri-Mansouri N, Copin H, Benkhalifa M.** Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reproductive health* 2015;12: 52.

**Messinis IE, Templeton AA.** The importance of follicle-stimulating hormone increase for folliculogenesis. *Hum Reprod* 1990;5:153-6

**Moffat R, Pirtea P, Gayet V, Wolf JP, Chapron C, deZiegler D.** Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited. *Reproductive Biomedicine Online*. Elsevier; 2014;29:659–661.

**Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, Aragona C.** A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2004;81: 1542-1547.

**Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P et al.** The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1994;62:468-76.

**Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P et al.** Scheduled administration of a gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix) on day 8 of in-vitro fertilization cycles: a pilot study. *Hum Reprod* 1995;10:1382-6.

**Pacchiarotti A, Selman H, Valeri C, Napoletano S, Sbracia M, Antonini G, et al.** Ovarian stimulation protocol in IVF: an up-to-date review of the literature. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. Bentham Science Publishers; 2016;17:303–315.

**Papathanasiou A.** Implementing the ESHRE 'poor responder' criteria in research studies: methodological implications. *Hum Reprod* (2014) 29:1835–8.

**Papathanasiou A, Searle BJ, King NM, Bhattacharya S.** Trends in 'poor responder' research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update* (2016) 22:306–19.

**Patrizio P, Vaiarelli A, Setti L, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, et al. .** How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. *Reprod Biomed Online* (2015) 30:581–92.

**Polyzos NP and Devroey P**, “A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?” *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 5, pp. 1058.e7–1061.e7, 2011.

**Ragni G, Levi-Setti PE, Fadini R, Brigante C, Scarduelli C, Alagna F, Arfuso V, Mignini-Renzini M, Candiani M, Paffoni A et al.** Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro 1260 fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*2012;10: 114.

**Rashtian J, Zhang J.** Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64:216–9.

**Schimberni M, Ciardo F, Schimberni M, Giallonardo A, De Pratti V, Sbracia M.** Short gonadotropin releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016;20: 4354-4361.

**Sfakianoudis K, Simopoulou M, Maziotis E, Giannelou P, Tsioulou P, Rapani A, et al.** Evaluation of the second follicular wave phenomenon in natural cycle assisted reproduction: a key option for poor responders through luteal phase oocyte retrieval. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:68.

**Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al.** ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ [Internet].* 2016 [cited 2019 Oct 13];355. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062054/>

**Surrey ES, Bower J, Hill DM et al.** Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419-24.

**Surrey ES and Schoolcraft WB**, “Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques,” *Fertility and Sterility*, vol. 73, no. 4, pp. 667–676, 2000.

**Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT**. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil*. Taylor & Francis. 2017;20:248–53.

**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;105:1488–1495.

**Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al**. Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: a multicenter experience and SWOT analysis. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers; 2018;9:317.

**van Santbrink EJ, Fauser BC**. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down doseregimens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3597-602

**Venetis C**. The Bologna criteria for poor ovarian response: the good, the bad and the way forward. *Hum Reprod* (2014) 29:1839–41.

**Wang N, Wang Y, Chen Q, Dong J, Tian H, Fu Y, et al**. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: a large retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*. Wiley Online Library. 2016;84:720– 8.

**Xiao J, Chang S, Chen S**. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro

fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2013;100: 1594-1601.e1591-1599.

**Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, et al.** . Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* (2018) 16:29. 10.1186/s12958-018-0343-0.

**Zhang Q, Guo XM, Li Y.** Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. *Reproduction, Fertility and Development.* CSIRO; 2017;29:1178–1183.

**Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, et al.** Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders . *JBRA Assist Reprod.* 2018;22:193.