



T.C  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ICSI UYGULAMASI YAPILAN KÖTÜ YANITLI  
HASTALARDA GnRH AGONİST MİKRODOZ FLARE UP, GnRH  
ANTAGONİST ve LETROZOL-GnRH ANTAGONİST  
PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Fatma SARI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ-2014

T.C  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ICSI UYGULAMASI YAPILAN KÖTÜ YANITLI  
HASTALARDA GnRH AGONİST MİKRODOZ FLARE UP, GnRH  
ANTAGONİST ve LETROZOL-GnRH ANTAGONİST  
PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Fatma SARI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sebiha Özdemir Özkan

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. İzzet Yücesoy

Etik Kurul Onayı  
09.10.2012, KAEK-12/3

KOCAELİ-2014

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
KISALTMALAR.....	
TABLolar ve GRAFİKLER.....	
ŞEKİLLER ve RESİMLER.....	
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	
2.GENEL BİLGİLER.....	
2.1.İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi	
2.1.1.Anamnez	
2.1.2.Fizik Muayene	
2.1.3.Jinekolojik Muayene	
2.1.4.Ultrasonografi	
2.1.5.Laboratuvar İncelemeleri	
2.1.6.Over Rezervinin Değerlendirilmesi	
2.1.7.Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi	
2.2.İnfertilite Nedenleri	
2.2.1.Oosit Üretimindeki anormallikler	
2.2.2.Anatomik Faktörler	
2.2.3.İmmunolojik Faktörler	
2.2.4.Genetik Nedenler	
2.2.5.Açıklanamayan İnfertilite	
2.2.6.Erkek İnfertilitesi	
2.3.Kontrollü Over Hiperstimülasyonu	
2.4.Kontrollü Over Hiperstimülasyonu Protokolleri	
2.4.1.Klomifen Sitrat	
2.4.2.GnRH Analogları	
2.4.3.GnRH Agonistleri	
2.4.4.Kısa Dönem GnRH Agonist Protokolü	
2.4.5.Kısa Protokol Varyasyonları	
2.4.6.Uzun Dönem GnRH Protokolü	
2.4.7.GnRH Antagonistleri	
2.4.8.Multipl Doz GnRH Antagonisti Kullanımı	
2.4.9.Tek doz GnRH Antagonisti Kullanımı	
2.4.10. Letrozol Ve GnRH Antagonisti Kullanımı	
2.4.11.Gonadotropinler	
2.5.Ovulasyonun Tetiklenmesi	
2.6.Luteal Faz Desteği	
2.7.Tedavide Monitörizasyon	
2.8.Kötü Yanıtlı Hastalarda Tedavi	
2.9.PCOS'lu hastalarda Tedavi	
2.10.Erkek Gamet Kaynağı ve Manipülasyonu	
2.11.Erkek Gameti ve Yardımcı Üreme Teknikleri	
2.11.1.Ejakülattaki Spermatozoa	
2.11.2.Anejakülattuar Hastalardan Elde Edilen Ejakülatlar	
2.11.3.Ejaküle Olmayan Spermatozoa	
2.11.4.İmmatür Testiküler Gametler	

- 2.12.Yardımcı Üreme Teknikleri
  - 2.12.1.İn Vitro Fertilizasyon
  - 2.12.2.İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

3.MATERYAL-METOD.....	
4.BULGULAR.....	
5.TARTIŞMA.....	
6.SONUÇ.....	
7.ÖZET.....	
8.ABSTRACT.....	
9.KAYNAKLAR.....	
10.EKLER.....	
10.1.Verı Formu	

## TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladığım tarihten itibaren sosyal ve bilimsel alanda tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım hocalarım, Prof.Dr. İzzet Yücesoy, Prof.Dr. Aydın Çorakçı, Prof.Dr. Gülseren Yücesoy, Prof.Dr. Birol Vural'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasına büyük özveri ve titizlikle katkıda bulunan tez hocam Doç.Dr. Sebiha Özdemir Özkan'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca her konuda bana yardımcı olup deneyimlerini her zaman paylaşan hocam Doç. Dr. Eray Çalışkan'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, eğitimime büyük katkı sağlayan abilerim Yrd.Doç.Dr. Emek Doğer ve Yrd.Doç.Dr. Yiğit Çakıroğlu'na teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında her an birlikte olduğumuz tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne gelmemde en büyük emek sahibi olan sevgili annem Menşure Aryız, sevgili babam Mehmet Aryız, sevgili ablam Serap Uncu, benim en büyük desteğim sevgili eşim Alpaslan Sarı ve hayatıma anlam katan canım oğlum Mehmet Ali Sarı'ya teşekkür ederim.

Dr.Fatma Sarı

## SİMGELER VE KISALTMALAR

KS:	Klomifen sitrat
VKİ:	Vücut kitle indeksi
Kg:	Kilogram
m <sup>2</sup> :	Metrekare
E <sub>1</sub> :	Östron
E <sub>2</sub> :	Estradiol
T:	Testosteron
A:	Androstenedion
P:	Progesteron
PRL:	Prolaktin
FSH:	Follikül stimulan hormon
LH:	Luteinizan hormon
GnRH:	Gonadotropin serbestleştirici hormon
hCG:	Human koryonik gonadotropin
HMG:	Human menopozal gonadotropin
rFSH:	Rekombinant follikül stimüle edici hormon
uFSH:	Üriner follikül stimüle edici hormon
HP-uFSH:	Yüksek saflıkta üriner follikül stimüle edici hormon
GnRH <sub>a</sub> :	Gonadotropin serbestleştirici hormon -agonisti
GnRH ant:	Gonadotropin serbestleştirici –antagonisti
mm:	Milimetre
cm:	Santimetre
OHSS:	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
USG:	Ultrasonografi
IVF:	İn vitro fertilizasyon
ICSI:	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IUI:	İntrauterin inseminasyon
KOH:	Kontrollü over hiperstimülasyonu
EK:	Endometrial kalınlık
OPU:	Oocyte pick up
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat

DHEA:	Dehidroepiandrosteron
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
IGFBP-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
DHT:	Dihidrotestosteron
MPA:	Medroksiprogesteron asetat
IU:	İnternasyonal ünite
pg:	Pikogram
sc:	Subkütan
mcg:	Mikrogram
G:	Grade
VKÜ:	Vaginal kültürde üreme
TGK:	Tekrarlayan gebelik kaybı
AKŞ:	Açlık kan şekeri
PVP :	Polivinilpirolidon
TL:	Türk Lirası
AF:	Antral follikül
AD:	Anlamlı değil
GV:	Germinal vezikül
M I:	İmmatür oosit (Metafaz I)
M II:	Matür oosit (Metafaz II)

## ŞEKİLLER VE RESİMLER

Resim 1: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

## TABLolar ve GRAFİKLER

Tablo 1: Ortalama siklus fekundabilitesi

Tablo 2: Standart, minidoz ve ultraminidoz GnRH agonisti için önerilen şema

Tablo 3: GnRH Agonist Mikrodoz Flare up 450, GnRH Antagonist 450, Letrozol GnRH Antagonist 450 gruplarının sosyodemografik özellikleri ve bazal hormon değerleri

Tablo 4: GnRH Agonist Mikrodoz Flare up 450, GnRH Antagonist 450, Letrozol GnRH Antagonist 450 gruplarının stimülasyon özellikleri

Tablo 5: GnRH Agonist Mikrodoz Flare up 450, GnRH Antagonist 450, Letrozol GnRH Antagonist 450 gruplarının embriyolojik bulguları

Tablo 6: GnRH Agonist Mikrodoz Flare up 450, GnRH Antagonist 450, Letrozol GnRH Antagonist 450 gruplarının ICSI sonuçları

Tablo 7: Siklus iptalleri

Grafik 1: Toplam gonadotropin dozu

Grafik 2: Stimülasyon süresi

Grafik 3: hCG günü E<sub>2</sub> seviyeleri

Grafik 4: M II oosit sayısı

Grafik 5: Fertilize olan oosit sayısı

Grafik 6: Toplam embryo sayısı

Grafik 7: Transfer edilen embryo sayısı

Grafik 8: Gebelik oranları

Grafik 9: Tedavi masrafları



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl süreyle, hiçbir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaksızın, düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen konsepsiyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85-90' ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir. Dolayısı ile infertilite, çiftlerin % 10-15' ini ilgilendiren bir sorundur (1).

Yardımla üreme teknikleri (YÜT) uygulamalarında son yıllarda gerçekleşen önemli klinik gelişmelere rağmen hala gonadotropinlerle stimülasyona yeteri kadar yanıt vermeyen, normal yanıtı kadınlarla kıyaslandığında azalmış over rezervi ve düşük gebelik oranları ile karakterize, kötü yanıtı hasta (poor responder) olarak kategorize edilen tedavisi zor bir hasta grubu söz konusudur (2,3). Kötü over yanıtının (poor response) bilimsel çevrelerde genel kabul görmüş, evrensel bir tanımlaması henüz ortaya koyulamadığından %9-26 gibi geniş aralıklı bir prevalansı olduğu bildirilmektedir (2). Dolayısı ile bu hasta grubu için önerilen yönetim stratejilerinin sonuçlarının da objektif olarak karşılaştırılıp konsensusa ulaşılabilmesi şimdilik pek mümkün gözükmemektedir.

Kötü yanıt tanımlaması, ileri kadın yaşı varlığı, stimülasyon öncesi klinik değerlendirmede tespit edilen anormal over rezervi testleri sonuçları, kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) sonucu gelişen follikül sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve elde edilen oosit sayısına dayandırılmaktadır (4).

Yardımla üreme tekniklerinin uygulandığı popülasyonun %10'unu oluşturan kötü yanıtı hastalar, kontrollü over hiperstimülasyonuna yetersiz yanıt, yüksek oranda siklus iptalleri ve düşük gebelik oranları ile karakterize olup genel in vitro fertilizasyon (IVF) başarı oranlarına ve maliyet etkinliğe olumsuz etkide bulunarak klinikte ümit kırıcı sonuçlara yol açmaktadır (5). İdeal KOH protokolleri arama, kullanılan gonadotropin dozlarını arttırma, farklı gonadotropin preparatlarını deneme, tedavi sikluslarına büyüme hormonu ekleme, mikrodoz flare up veya stop GnRH agonist gibi tedavi alternatiflerini uygulama, CC-HMG kombinasyonlarını deneme, doğal siklusa dönüş gibi girişimlerle bu hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır (4,6,7).

Kötü yanıtı hastaların yönetiminde farklı KOH protokolleri tercih edilmektedir. IVF tedavisi sırasında meydana gelen prematür LH yükselmelerini önlemeye yönelik GnRH agonistlerinin ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslar söz konusudur (3,8). Prematür LH artışlarını önleme amacıyla GnRH analoglarının kullanıldığı sikluslarda meydana gelen ekstra ovarian supresyonu engellemek için ise GnRH analog dozunu ve kullanım süresini

azaltmaya yönelik girişimler öne sürülmüştür (mikrodoz GnRH analog flare up protokolü) (9). GnRH analoglarının bu şekilde mini dozda kullanılmasının bile over fonksiyonlarının aşırı şekilde supresyonuna, daha başarılı klinik sonuçlar elde etmeksizin uzamış siklusa ve artmış tedavi masraflarına yol açtığı, analogların over reseptörlerine direkt bağlanarak olası bir direkt olumsuz etkiye neden olduğu bildirilmiştir (5). Son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan GnRH antagonistleri ise tedaviye geç folliküler fazda eklenerek hem prematür LH artışlarını engellerler, hem de azalmış over rezervi olan hastalarda kritik bir periyod olan erken folliküler fazda supresyona yol açmadan kötü yanıtı olgularda GnRH analoglarına bir tedavi alternatifi oluşturmaktadırlar (9,10).

Letrozol, bir aromataz inhibitörüdür, östradiol sentezini bloke ederek negatif feedback'i azaltır ve endojen gonadotropin sekresyonunu artırır. Ayrıca intraovarian androjenlerde artmaya yol açar ve granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu arttırarak kötü yanıtı olgularda overlerin FSH'ya yanıtını yükseltir. Bu olgularda, GnRH antagonistlere ve gonadotropinlere Letrozol'ün eklenmesi, IVF sikluslarında gebelik oranlarını yükseltmeye yönelik alternatif bir girişim olabilir (7,11).

Biz bu çalışmada, ICSI tedavisi uygulanacak kötü yanıtı primer infertil kadınlarda kullanılan GnRH agonist mikrodoz flare up, GnRH antagonist ve Letrozol-GnRH antagonist protokollerini etkinlik ve emniyet açısından karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

İnfertilite, 1 yıllık korunmasız ilişkiye rağmen konsepsiyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Sağlıklı çiftlerin yaklaşık % 85-90' ında ilk bir yıl içerisinde gebelik gerçekleşmektedir(1). Dolayısı ile infertilite, çiftlerin % 10-15' ini ilgilendiren bir sorundur.

Yardımcı üreme teknikleri, IUI ( Intrauterine Insemination), IVF ( In Vitro Fertilization), ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection ), GIFT ( Gamete Intrafallopian Transfer ), ZIFT ( Zygote Intrafallopian Transfer), PZD (Partial Zona Dissection), SUZI ( Subzonal Insemination), TET ( Tubal Embryo Transfer) ve POST ( Peritoneal Oocyte and Sperm Injection ) olarak sıralanabilir. Günümüze kadar tüm dünyada yaklaşık 3 milyon çocuk yardımcı üreme teknikleri kullanılarak dünyaya gelmiştir (12).

### YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ:

İlk embryo transferi çalışmaları 1890'larda yapılan tavşan deneyleriyle başlamıştır. 1949'dan itibaren çiftlik hayvanlarında embryo transferi çalışmaları yapılmış, böylece hayvanların genetik potansiyellerini arttırmak amaçlanmıştır. Bugün bu amaçla in vitro fertilizasyon dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Fertilizasyon için spermatozoanın önce dişi genital organlarında kapasitasyon geçirmesi gerektiği anlaşıldıktan sonra, ilk in vitro fertilizasyon, tavşanlarda yapılmıştır. 1969'un sonlarında Edwards ve arkadaşları, insan oositleriyle ilk başarılı in vitro fertilizasyonu gerçekleştirdiklerini açıklamışlardır. İlk IVF gebeliği ise 1976 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen bir ektopik gebelik olgusudur ve nihayet 36 yıl önce, 1978 yılında Edwards ve Steptoe tarafından gerçekleştirilen in vitro fertilizasyon ile ilk tüp bebek, Cambridge'de Louise Brown adında sağlıklı bir bebek olarak dünyaya gelmiştir. Zamanla IVF tedavisinin GIFT, ZIFT, TET, ICSI gibi çeşitli modifikasyonları ortaya çıkmış, bunlar da uygun hastalarda kullanıma girmiştir. 1983'de Trounson ve arkadaşları tarafından ilk kez donör oositleri ve dondurulmuş embryo kullanılarak gebelik ve doğum elde edilmiş, 1984'de ilk GIFT bebeği (Asch ve arkadaşları) ve 1986'da ilk ZIFT bebeği (Devroey ve arkadaşları) dünyaya gelmiştir. SUZI tedavisiyle ilk doğum 1988'de Ng ve arkadaşları tarafından, ilk ICSI gebeliği ise 1992'de Palermo ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (13).

Geçen 22 yılda IVF, önce kadınların mekanik kaynaklı infertilite nedenlerinin tedavisi için sunulmuş, fakat daha sonra açıklanamayan infertilite, erkek kaynaklı infertilite, immünolojik infertilite, endometriozis, servikal faktör kaynaklı infertilite, hatta over yetmezliği nedeni infertilitede de uygulama alanı bulmuştur. Günümüzde IVF tedavisi dünyanın birçok yerinde birçok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır. Stimülasyon ve

monitorizasyon protokolleri de artık daha az komplikasyonla ilişkilidir. Normal follikülogenezisin anlaşılmasındaki ilerlemeler, moleküler düzeyde yapılan araştırmalar ve teknik gelişmelerle daha iyi kalitede oosit elde edilmesi ve gebelik oranlarının artırılması mümkün olmuştur.

Populasyon demografisindeki değişiklikler, biyolojik olarak daha az aktif olan ve yaşlı ilerlemiş kadınların da gebe kalma arzusunun olmasına yol açmaktadır. Fertilitenin yaşla beraber azaldığı gerçeğinin artık çok iyi bilinmesi nedeniyle infertil çiftler kaderlerine razı olmayıp, tüm tedavi seçeneklerini denemektedirler. Bu sayede son yıllarda infertiliteye yönelik tedavilerde ciddi yenilikler ve ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle tubal hasar ve erkek faktörüne bağlı infertilite tedavisinde, prognoz önemli ölçüde iyileşmiştir.

Kadınlarda eğitim ve kariyere yönelik çalışma isteğinin artması, ileri yaşta yapılan evlilikler ve boşanma sıklığının artması, kontrasepsiyon teknikleri ve aile planlaması hizmetlerinin gelişmesi, çocuk doğurma yaşının artması, aile biriminin giderek küçülmesi, infertiliteye neden olabilen cinsel yolla bulaşan hastalıkların sıklığının artması, fertilitenin populasyonlar genelinde azalmasına yol açmıştır.

Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar, fertilitenin yaşla beraber azaldığını en açık şekilde yansıtmaktadır (14). İleri kadın yaşının over rezervi üzerindeki olumsuz etkisinin dışında, çocuğu olan kadınların tekrar gebe kalmak istememesi, yaşla beraber cinsel istek ve cinsel ilişki sıklığının azalması ve de fertilitayı etkileyen hastalıkların ( myom, endometriozis, pelvik enfeksiyon) sıklığının yaşla beraber artması, kadın fertilitésinin zaman içinde azalmasına ayrıca katkıda bulunmaktadır.

Çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, doğurganlık kapasitesi 20-24 yaşları arasında en yüksek seviyededir. 30-32 yaşına kadar hafifçe azalan doğurganlık kapasitesi, 32 yaşından sonra ivme kazanır. 40 yaşından sonra ise bu azalma iyice hızlanmaktadır.

Fertilite 25-29 yaşlarında %4-8 oranında, 30-34 yaşlarında %15-19 oranında, 35-39 yaşlarında %26-46 oranında, 40-45 yaşlarında %95 oranında azalır.

Son 15 yılda , tüm yaş gruplarında elde edilen gebelik oranları artmış da olsa Yardımla Üreme Teknolojisi Cemiyeti ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Society for Assisted Reproductive Technology, Centers for Disease Control and Prevention) 'nin 1989'dan beri topladığı veriler doğrultusunda, yaşın, YÜT başarısını etkileyen tek ve en önemli neden olduğu bildirilmiştir. Yaş ilerledikçe, elde edilen oosit ve embryo sayısı azalır, embryo fragmantasyon oranı artar ve implantasyon oranı azalır (15,16). Dikkat çeken diğer bir nokta

ise, yaş ilerledikçe gebelik kayıplarının da artmasıdır. 2000 yılında yapılan IVF sonuçlarının incelendiği bir çalışmada,

<35 yaşta spontan abortus oranının <%20,

40 yaşta spontan abortus oranının %30,

>44 yaşta spontan abortus oranının >%60 olduğu bildirilmiştir (17).

Yaş faktörü ( özellikle >35 yaş ), infertilite üzerine bağımsız olarak çok etkilidir.

Bunun dışında, 1 yıl veya daha uzun süreli korunmasız ilişkiye giren ve gebe kalamayan çiftler, yaştan bağımsız olarak infertilite süresi uzun olan çiftler, düzensiz ya da az sıklıkta adet gören kadınlar, pelvik enfeksiyon ya da endometriozis hikayesi olan kadınlar, semen analizi bozukluğu bilinen ya da şüphelenilen erkek hastalar infertilite değerlendirmesine alınmalıdır.

İnfertil çift değerlendirilirken normal doğurganlık hakkında çifti bilgilendirmek gerekir. Siklus fekonditesi insanlarda %20 civarındadır. Gebelik oranları ise, ilk 3 ayda %57, ilk 6 ayda %72, ilk 1 yıl %85, 2. yıl %93 tür.

Fertilizasyonun akabinde spontan gebeliğin gerçekleşmesi için birtakım faktörlerin birarada ve kusursuz çalışması gerekir:

-Sperm servikse ya da yakınına bırakılmalı, oradan uterus içine girebilmeli, tüplere ilerleyebilmeli ve oositi fertilize edebilecek kapasitede olmalıdır ( sperm faktörü).

-Serviks spermi tutabilmeli, besleyebilmeli, uterus içine ve tubalara iletebilmelidir (servikal faktör).

-Fallop tüpleri ovule olmuş yumurtayı yakalayabilmeli, sperm ve embryoları etkin bir biçimde taşıyabilmelidir ( tubal faktör).

-Uterus embryo implantasyonuna, bebeğin gelişim ve büyümesine uygun olmalıdır (uterin faktör ).

-Matür oosit ovule olabilmelidir (tercihen düzenli, sıklık, tahmin edilebilir şekilde – over faktörü ).

İnfertiliteye neden olan belli başlı sebepleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- Ovulatuvar disfonksiyon - %15

- Tubo-utero-peritoneal patoloji - %35

- Erkek faktörü - %35

- Açıklanamayan infertilite - %10

-Diğer nedenler (servikal faktör, immünolojik infertilite, enfeksiyonlar, seksüel disfonksiyon, anatomik defektler gibi) - %5

Yardımla üreme teknikleri (YÜT) uygulamalarında son yıllarda gerçekleşen önemli klinik gelişmelere rağmen hala gonadotropinlerle stimülasyona yeteri kadar yanıt vermeyen, normal yanıtı kadınlarla kıyaslandığında azalmış over rezervi ve düşük gebelik oranları ile karakterize, kötü yanıtı hasta olarak kategorize edilen tedavisi zor bir hasta grubu söz konusudur (2,3). Kötü over yanıtının bilimsel çevrelerde genel kabul görmüş, evrensel bir tanımlaması henüz ortaya koyulamadığından %9-26 gibi geniş aralıklı bir prevalansı olduğu bildirilmektedir (2). Dolayısı ile bu hasta grubu için önerilen yönetim stratejilerinin sonuçlarının da objektif olarak karşılaştırılıp konsensusa ulaşılabilmesi şimdilik pek mümkün gözükmemektedir.

Kötü yanıt tanımlaması, ileri kadın yaşı varlığı, stimülasyon öncesi klinik değerlendirmede tespit edilen anormal over rezervi testleri sonuçları, kontrollü over hiperstimülasyonu sonucu gelişen follikül sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve elde edilen oosit sayısına dayandırılmaktadır (4).

Yardımla üreme tekniklerinin uygulandığı popülasyonun %10'unu oluşturan kötü yanıtı hastalar, kontrollü over hiperstimülasyonuna yetersiz yanıt, yüksek oranda siklus iptalleri ve düşük gebelik oranları ile karakterize olup genel IVF başarı oranlarına ve maliyet etkinliğe olumsuz etkide bulunarak klinikte ümit kırıcı sonuçlara yol açmaktadır (4). İdeal KOH protokolleri arama, kullanılan gonadotropin dozlarını arttırma, farklı gonadotropin preparatlarını deneme, tedavi sikluslarına büyüme hormonu ekleme, mikrodoz flare up veya stop GnRH agonist gibi tedavi alternatiflerini uygulama, CC-HMG kombinasyonlarını deneme, doğal siklusa dönüş gibi girişimlerle bu hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır (4,6,7).

Kötü yanıtı hastaların yönetiminde farklı KOH protokolleri tercih edilmektedir. IVF tedavisi sırasında meydana gelen prematür LH yükselmelerini önlemeye yönelik GnRH analoglarının ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sikluslar söz konusudur (3,8). Prematür LH artışlarını önleme amacıyla GnRH analoglarının kullanıldığı sikluslarda meydana gelen ekstra ovarian supresyonu engellemek için ise GnRH analog dozunu ve kullanım süresini azaltmaya yönelik girişimler öne sürülmüştür (mikrodoz GnRH analog flare up protokolü) (9). GnRH analoglarının bu şekilde mini dozda kullanılmasının bile over fonksiyonlarının aşırı şekilde supresyonuna, daha başarılı klinik sonuçlar elde etmeksizin uzamış sikluslara ve artmış tedavi masraflarına yol açtığı, analogların over reseptörlerine direkt bağlanarak olası bir direkt olumsuz etkiye neden olduğu bildirilmiştir (5). Son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan GnRH antagonistleri ise tedaviye geç folliküler fazda eklenerek hem prematür LH artışlarını engellerler, hem de azalmış over rezervi olan hastalarda kritik bir periyod olan

erken follükler fazda supresyona yol açmadan kötü yanıtli olgularda GnRH agonistlerine bir tedavi alternatifini oluşturmaktadırlar (9,10).

Letrozol, bir aromataz inhibitörüdür, östradiol sentezini bloke ederek negatif feedback'i azaltır ve endojen gonadotropin sekresyonunu artırır. Ayrıca intraovarian androjenlerde artmaya yol ve granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu arttırarak kötü yanıtli olgularda overlerin FSH'ya yanıtını yükseltir. Bu olgularda, GnRH antagonistlere ve gonadotropinlere Letrozol'ün eklenmesi, IVF sikluslarında gebelik oranlarını yükseltmeye yönelik alternatif bir girişim olabilir (7,11).

## **2.1.İNFERİL ÇİFTİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **2.1.1.Anamnez:**

-Yaş: Kadında ilerleyen yaşla beraber over rezervi, overin gonadotropinlere verdiği cevap ve tedavi başarısı olumsuz etkilenir, anöploidi oranı artar. Fekondabilite 31 yaşından sonra azalmaktadır. Buna karşın erkekte ileri yaşla sperm parametreleri arasında böyle bir ilişki olmadığı görülmüştür (18).

-İnfertilitenin süresi: Tedavi edilmemiş hastalarda spontan gebelik oluşumunda infertilite süresi majör bir faktördür.

-Primer ya da sekonder olup olmadığı ve varsa önceki gebeliklere yönelik anamnezin alınması: Daha önce termde gebeliği olanların genital organlarının intrauterin gelişim için yeterli olabileceği düşünülebilir. Abortus sonrası, postpartum ve postoperatif komplikasyonlar kadın infertilitesinde rol oynayabilir.

-Menstrüasyon düzeni ve son adet tarihi: Hipotalamus, hipofiz, overler ve endometrium aksının düzeni hakkında bilgi verir.

-Sistemik hastalık varlığının ve özellikle galaktore, hirsutizm gibi şikayetlerin sorgulanması

-Sigara ve alkol kullanımının sorgulanması: Kadın partnerin sigara içiciliği fekondabiliteyi olumsuz etkilemektedir (19).

-Geçirilmiş operasyon varlığı: Operasyon sonrası oluşabilecek adhezyonlar, enfeksiyonlar gibi birçok problem tedavi sonuçlarını etkileyebilir.

-Daha önce infertilite tedavisinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandı ise kullanılan ilaçlar, bunlara alınan cevap ve sonuçların sorgulanması: Tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcıdır.

### **2.1.2.Fizik muayene:**

-Tiroid muayenesi, galaktorenin ve hirsutizmin tespit edilmesi endokrin problemlerin açığa çıkarılmasına yardımcı olabilir.

### **2.1.3.Jinekolojik muayene:**

-Rutin jinekolojik muayene anatomik bazı bozuklukların saptanmasını sağlar.

-Servikal kateterizasyon: Servikal osun açıklığının ve serviks-fundus mesafesinin belirlenmesini sağlar.

-Pap smear alınması

-Direkt yayma ve taze preparatlar, servikal kültür, mikoplazma kültürü, servikal klamidya antijeni bakılması

### **2.1.4.Ultrasonografi:**

-Uterus boyutu, kontür ve pozisyonu, myometrimun homojenitesi, myomatöz yapı varlığı ve bunların uterustaki yerleşimi, endometriumun kalınlığı, yapısı, siklus fazı ile uyumu, intrakaviter patoloji varlığı, overlerin ekojenitesi ve stromal yapısı, volümü, siklus dönemine göre dominant follikül veya korpus luteum varlığı, antral folliküller, over içi ya da paraoveryan solid-kistik kitle varlığı hakkında bilgi verir.

### **2.1.5.Laboratuvar incelemeleri:**

-Hormonal testler; Follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol (E<sub>2</sub>), prolaktin, inhibin-B, serbest testosteron, 17-OH- progesteron, DHEA-S, androstenedion, antimüllerian hormon (AMH) düzeyleri

- Serolojik testler: HBs-ag, Anti-Hbs, Anti-HCV, Anti-HIV, Rubella IgG (ve/veya IgM), Toxoplasma IgG (ve/veya IgM)

-Hematolojik testler: Kan grubu ve tam kan sayımı

-Endometrial biyopsi: Luteal faz yetmezliği düşünülen olgularda kullanılır.

-Histerosalpingografi (HSG): İntrakaviter yer kaplayan lezyonlar, sineşiler , tubal pasaj ve konjenital uterin anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılır.

-Laparoskopi ve histeroskopi: HSG'si normal olan kadınların %20'sinde laparoskopide tubo-peritoneal bir hastalık bulunur. Geçirilmiş salpenjit, endometriozis, tüberküloz peritoniti laparoskopik incelemede tespit edilebilir. Diagnostik histeroskopinin kullanımıyla birlikte intrauterin adhezyonların, uterin malformasyonların ve submüköz myomların görülme sıklığı artmıştır (18).

-Erkek hastaların değerlendirilmesi primer olarak infertilite kliniklerindeki ekibin bir bireyi olması gereken ürologlar tarafından yapılmalıdır. Erkek faktörünün varlığını belirlemek için gerekli değerlendirme öykü, fizik muayene, başlangıç laboratuvar incelemesi (spermiyogram, kan grubu, HBs-ag, Anti-HIV, Anti-HCV, total testosteron; gerekli görüldüğünde FSH, LH, prolaktin, periferik karyotip, Y delesyonu, kistik fibrozis delesyonu) ve diğer invazif girişimleri içerir.



-İnfertilite tedavisinde tedavi şeklinin belirlenmesi ve başarı şansının öngörülebilmesi için gametlerin elde edildiği over ve testis rezervlerinin tedavi öncesi değerlendirilmesi gereklidir.

### **2.1.6.Over Rezervinin Değerlendirilmesi:**

Over rezervi, overde bulunan mevcut follikül havuzundan, spontan ya da indüksiyon ile fertilize olabilme kapasitesinde oosit üretebilme kabiliyetidir. Günümüze kadar gelen yayınlarda belirtilen ve over rezervini değerlendirmede kullanılan geleneksel parametreler yaş, bazal FSH ve E<sub>2</sub> düzeyleri, vücut kitle indeksidir (VKİ). Scott ve Hofmann, GnRH agonist testi ile ilk kez Navot ve arkadaşlarının tanımladığı klomifen sitrat testi üzerinde çalışmışlardır (12).

- Kadın yaşı

- Menstrasyonun 2. veya 3. gününde alınan bazal hormon değerleri:

- FSH: 3. gün FSH değeri ve FSH/LH oranı arttıkça, tepe östradiol seviyesi, toplanan oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum oranları azalır (20-21). (3.gün FSH > 10-15 IU/L, anormal kabul edilen değerdir.) Erken folliküler faz FSH seviyesi 2-5 mIU/ml arasında dalgalanma gösterir. Düşük FSH değerlerinde daha az dalgalanmalar görülür. Yüksek dalgalanma hızı gösteren sikluslarda oositler daha frajildir, immatür oositten matür tipe geçiş çok hızlıdır. Over cevabı azaldıkça FSH'nın kan düzeyi artar. FSH'daki artış yaşlanan folliküllerin azalan kalite ve kapasitesini gösterir. FSH'nın > 10 IU/L olduğu olgularda, konvansiyonel ovülasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamaları sırasında overin verdiği cevap azalmaktadır.

-E<sub>2</sub>: Yüksek östrojen değerleri over rezervinin kısıtlı olduğu yönünde uyarıcıdır. Üçüncü gün E<sub>2</sub> > 80 pg/mL olarak ölçülmesi, fekondabilitenin azaldığını ifade eder. Serum E<sub>2</sub> seviyesindeki erken artışlar, follikülün erken gelişimini ve dominant follikülün erken seçimini gösterir. Erken E<sub>2</sub> artışının yanıtıcı tarafı, FSH artışını maskeleyerek aslında düşük olan over cevabını yüksek olarak göstermesidir. Dolayısı ile, E<sub>2</sub> ve FSH'nın beraber değerlendirilmesi yalancı negatifliği azaltır. Hem FSH hem E<sub>2</sub>'nin arttığı durumlarda, overin stimülasyona verdiği cevap çok zayıftır. Ayrıca, kontrollü over hiperstimülasyonunda insan koryonik gonadotropini (hCG) günü E<sub>2</sub> değerinin 800 pg/mL'nin altında olması da zayıf cevap olarak adlandırılmaktadır (20).

-İnhibin-B: Granüloza hücrelerinden salgılanır, FSH salınımını inhibe eder. <45 pg/mL saptanan olgularda gebelik oranlarının düşük, siklus iptali riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.

-Antimüllerian Hormon: Folliküler hormon yapımında etkili, inhibin ve aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör- $\beta$  ailesinden bir glikoproteindir. Hayvanlardaki çalışmalar, AMH'nin aromataz aktivitesini, granuloza hücrelerinde FSH'ın stimüle ettiği LH reseptör sayısını azalttığını göstermiştir. Teka hücrelerinde testosteron yapımını azaltır. AMH'nin büyüme sırasında, preantral ve erken antral folliküllerden salındığı gösterilmiştir. Over aktivitesi üzerine düzenleyici etkisi vardır. Puberte sonrası, menstrüel siklus başladığında, sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopoza tespit edilemez. Siklusun 2. gününde bakılan serum anti-Müllerian hormon seviyeleri yol göstericidir. Seifer ve ark. 2002'de yayınlanmış olan çalışmalarında, ortalama serum AMH düzeylerini, KOH tedavisi sırasında 6'nın altında follikül gelişen hastalarda 1ng/mL, 11'in üzerinde follikül gelişen hastalarda 2.5 ng/mL olarak bulmuştur (22). Humaidan ve ark. (2005) zayıf over yanıtı olan hastalarda ortalama serum AMH düzeyini 0.96 ng/mL olarak bulmuştur (23).

#### -Dinamik Testler

Klomifen sitrat challenge testi: Siklusun 5 -9. günleri arasında 100 mg Klomifen sitrat verilir. Siklusun 3. ve 10. günlerinde FSH ölçülür. Bazal ve stimülasyon sonrası FSH değerleri toplamının  $>26$  mIU/mL olması kötü over rezervini yansıtır (18,24). Klomifen uygulamasının ardından, normal cevap olarak, gonadotropin seviyelerinde artış beklenmektedir. Genç fertil kadında (  $<35$  yaş ) LH, FSH'dan daha fazla artarken, düşük over rezervi olan kadınlarda FSH, LH'dan daha fazla artar. Bu farklılığın mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak yaşlanan kadınlardaki küçük folliküllerin daha az inhibin-B ve östradiol ürettiği ve bu nedenle klomifenin indüklediği hipofizer FSH salınımı üzerine daha az negatif feedback inhibisyonu oluşturduğu öne sürülmüştür. Başarılı gebelik oranları 3. ve 10. gün FSH düzeyleri ile ters orantılıdır.

GnRH analog stimülasyon testi (GAST): Menstrüasyonun 2. veya 3. günü verilen GnRH analoguna cevaben  $E_2$ 'deki değişim paternleri değerlendirilir. Diğer testlere göre üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir (18).

Ekzojen follikül stimulan hormon rezerv testi (EFORT): 3. gün FSH ve  $E_2$  değerleri ölçülür, 300 IU FSH uygulanır, 24 saat sonra tekrar  $E_2$  ölçülür.  $E_2$  değerinde %20 ve üzerinde artış, cevabın iyi olduğunu gösterir.

-Ultrasonografik ölçümler: Antral follikül sayısı ile kadın yaşı, indüksiyon için kullanılan toplam ilaç miktarı, hCG günü  $E_2$  değeri, elde edilen toplam ve metafaz II oosit sayısı ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Antral follikül sayısına

göre yapılan derecelendirme, tedavi şeması ve ilaç dozlarını belirlemede yardımcıdır (18,25).

Buna göre:

Grade I overler, 4 ve altında antral follikül içerir, yanıtlar genellikle başarısızdır.

Grade II overlerde, 4-6 AF bulunur. KOH'a cevap yetersizdir.

Grade III overlerde, 7-10 AF olup, bu hastalar iyi cevap verirler.

Grade IV overler, PCO ya da PCO benzeri olup, bunlarda folliküler atrezi ya da OHSS riski yüksektir.

Doppler USG ile over kan akımının ölçülmesi, gelişecek follikül ve elde edilecek oosit sayısını tahmin etmede belirleyici olabilir (25).

-Önceki tedavilere verilen cevap

### **2.1.7.Sperm Yeterliliğinin Değerlendirilmesi:**

Öykü ve fizik muayeneye ek olarak semen analizi, etiyoloji ve yeterlilik konusunda bilgi verir. Semen örneği 2-3 günlük abstinens süresi sonunda tercihen mastürbasyon yöntemi ile alınır. İlk sperm örneği normal sınırlarda ise test tekrarlanmaz, aksi takdirde 15 gün sonra ikinci bir örnek alınmalıdır (26).

Semen değerlendirmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün önerdiği referans değerler şunlardır (26,27):

- hacim: 1.5 ml veya daha fazla
- pH: 7.2 ya da daha fazlası
- sperm konsantrasyonu:  $15 \times 10^6$  spermatozoa/ml ya da daha fazlası
- total sperm sayısı:  $39 \times 10^6$  spermatozoa/ejakülata veya daha fazlası
- hareketlilik: ejakülasyondan sonra 60 dakika içinde %40 veya daha fazlası hareketli (grade a+b) veya %25 veya daha fazlası ilerleyici hareketliliğe sahip (grade a) ise normal
- morfoloji: %4'ten fazlası normal morfolojide
- vitalite: %58 veya daha fazlası canlı
- lökosit sayısı:  $1 \times 10^6$ 'dan daha az
- immunobead testi: motil spermatozoaların %50'den azı immün taneciklere bağlı
- MAR testi: motil spermatozoaların %50'den azında partiküller yapışık.
- normozoospermi: Referans değerlerle tanımlanan normal ejakülata
- oligozoospermi: Referans değerlerden düşük sperm konsantrasyonu
- astenozoospermi: Hareketlilik için referans değerden daha düşük değer
- teratozoospermi: Morfoloji için referans değerden daha düşük değer
- oligoastenoteratozoospermi: Her üç değişkende olan bozukluğa işaret eder
- azoospermi: Ejakülatta hiç spermatozoa olmaması

- aspermi: Hiç ejakülat elde edilememesi

Erkek faktörü dışında sperm ve mukus ilişkisi de incelenmelidir. Östrojen, servikal mukus salınımını arttırır ve viskozitesini azaltır, servikal mukusu berraklaştırır, sperm geçişine izin verir. Progesteron ise viskoziteyi arttırır. Post-koital test ( Sims-Huhner testi) ile servikal faktör infertilitesi taranabilir.

## **2.2.İNFERTİLİTE NEDENLERİ**

Gebelik, sağlıklı oosit ve sperm üretimi, reproduktif traktusta gametlerin bir araya gelebilmesi, oluşan embryonun uterin kaviteye ulaşip endometriuma yerleşmesi ile gerçekleşir. Bu aşamalardaki bozukluklar subfertilite olarak karşımıza çıkar. WHO'nun standart tanısal protokolleri kullanarak oluşturduğu verilere göre infertil çiftlerin %37'sinde kadın faktörü, %30'unda erkek faktörü, %35'inde her iki faktör birden bulunmuş, %5'inde neden belirlenememiştir, %15'i gözlem sırasında gebe kalmıştır.

Fekondabiliteyi etkileyen durumlar 5 ana başlık altında toplanabilir:

-Sağlıklı oosit üretimindeki anormallikler

-Sperm üretimindeki anormallikler

-Sperm, oosit ya da embryonun transportunu engelleyen reproduktif sistem anormallikleri

-İmplantasyon aşamasındaki anormallikler (erken embryonel gelişim ve embryo-endometrium etkileşimi)

-Diğer nedenler (immünolojik, genetik nedenler ve açıklanamayan infertilite)

### **2.2.1.Oosit üretimindeki anormallikler**

Kadın infertilitesinin en sık nedeni olup (%27) oosit üretimi ile ilgili en sık rastlanılan durumlar anovulasyon, oligoovulasyon ve over foliküllerinin yaşlanmasıdır. Normal bir sperm, kadın genital sisteminde 3-5 gün kalabilir ve bu süre içinde oositi fertilize edebilir. Oosit için bu süre 12-24 saattir (28). Ovulasyon ile birlikte fertilite azalır ve ovulasyondan sonra fertil dönem sonlanır. Bu yüzden fertilitenin en yüksek olduğu dönemi tespit etmeye yönelik bir takım testler pratik uygulamada kullanılmaktadır.

-Hikaye: Düzenli aylık menstrüasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovulatuardır.

-Bazal vücut ısısı (BBT) ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısısı ovulasyondan önce 36.5 °C'dan az olup, normal luteal fazda 36.5 °C nin üzerine çıkar ve ısı artışı 10 gün sürer. Vücut ısısının yükselmeye başlaması, progesteron konsantrasyonu >5ng/mL olduğunda gerçekleşir. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0.4-0.8 °C artış izlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovulasyonla ilintilidir.

-Mid luteal progesteron ölçümü: Progesteron konsantrasyonları folliküler fazda genelde <1 ng/mL'dir. Progesteron konsantrasyonları LH yükseliş günü hafifçe artarak 1-2 ng/mL olur. Bu artış ovulasyondan 7-8 gün sonrasına kadar devam eder ve menstruasyondan hemen önce azalmaya başlar. 3ng/mL üzerindeki değerler ovulasyon olduğunun göstergesidir. Serum progesteron ölçümü için en uygun zaman, progesteronun en yüksek değerlerine ulaştığı, menstruasyondan bir hafta öncesidir. Progesteronun miktarı ve süresi korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini, dolayısıyla luteal fonksiyonun kalitesini gösterir. Ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında alınan üç ölçümün toplamının 30 ng /mL olması ya da tek bir ölçümün 10 ng/mL olması luteal faz eksikliğinin olmadığına göstergesidir (29). Mid luteal fazda 10 ng/mL olan progesteron seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24. günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir (19).

-USG: Dominant follikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovülasyonun olduğunu göstermektedir.

-LH: LH surge, 48-50 saat süren kısa süreli bir olaydır. Saat 16 ve 22 arasında yapılması önerilir çünkü LH tipik olarak sabah saatlerinde salınır ve ancak birkaç saat sonra idrarda tespit edilebilir. En fertil dönem LH tırmanışının (surge) olduğu gün ya da bir sonraki gündür. LH tırmanışından sonraki gün, planlanmış ilişki ve inseminasyon için en uygun gündür (30,31,32).

-Östron-3-glukuronidin seri ölçümleri dominant follikülün büyümesinin göstergesidir.

-Endometrial biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovülasyonunun göstergesidir, anovulatuvar kadınlarda endometrium hep proliferatif hatta hiperplazik tiptedir. Ayrıca luteal faz progesteronu ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. İnvazif bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır (33).

İnfertil kadınlarda, luteal faz eksikliğinin görülme prevalansı %5-10 civarında olup, bu oran tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda daha yüksektir. GnRH pulse frekansını ve kısa hipofizer cevabı bozan ekstresek veya intrinsek birçok faktör, luteal faz defektine neden olabilir (Örn: endokrinopatiler, östrojen klirensinin azalması, SHBG seviyeleri, vs.). Histolojik tarih ve endometrial örnekleme tarihleri arasındaki fark <2 gün ise, corpus luteum fonksiyonları normaldir. Histolojik tarih ve örnekleme tarihleri arasında >2 gün fark varsa luteal faz yetmezliğinden bahsedilebilir. Örnekleme, premenstruel dönemde yapılmalıdır (34,35). Luteal faz yetmezliği en az iki örnekleme ile teyid edilmelidir, çünkü normal ovule olan kadınlarda da sporadik olarak luteal faz defekti gerçekleşebilir.

Anovulasyon ve infertilite ile giden hastalıkların en sık görülenleri şunlardır:

WHO I hipogonadotropik hipogonadizm (kilo ve vücut kompozisyonunda değişiklikler, stres, aşırı egzersiz, hipotalamusun infiltran hastalıkları, prolaktinoma, Boş Sella Sendromu, Sheehan Sendromu, Cushing Hastalığı, akromegali vb.)

WHO II östrojenik ovülatuar disfonksiyon [Polikistik Over Sendromu (PCOS)]

WHO III hipergonadotropik hipogonadizm (over yetmezliği)

WHO IV genital sistem patolojisi

WHO V hiperprolaktinematik (lezyon+)

WHO VI hiperprolaktinematik (lezyon-)

WHO VII normoprolaktinematik (lezyon+)

Vücut kitle indeksi (VKİ), serum FSH, prolaktin, TSH ve gerektiğinde androjenlerin ölçümü anovulasyonun spesifik nedenini anlamaya yönelik tetkiklerdir. Anovulatuvar hastalıkların tedavisi ile normal çiftlerin fekunditesine yakın sonuçlar alınabilir (%15-%20) (33).

#### **Tedavi Seçenekleri :**

-Vücut ağırlığının kontrolü: VKİ 27 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olan hastalarda 20-24.9 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlara göre anovulatuvar infertilite riski 3.1 kat daha fazladır. Yine BMI 17 kg/m<sup>2</sup>'den az olanlarda bu risk 1.6 olarak tespit edilmiştir (36).

-Klomifen sitrat: ilk olarak 1956'da sentezlenen klomifen, non-steroid trifeniletilen derivesi olup, östrojen agonisti-antagonisti etkisi olan selektif östrojen reseptör modülatörü sınıfından bir ilaçtır. Yarılanma ömrü 5 gündür. Hipotalamik östrojen reseptörlerine bağlanıp hipoöstrojenik durum yaratarak FSH ve LH salgılanmasını artırır. Klomifenin ovülasyonu gerçekleştirebilmesi için hipotalamus-pituiter-over aksının intakt olması gerekir. Ayrıca pituiter bez, over, serviks ve endometrium üzerinde de etkileri mevcuttur. Hipoöstrojenik kadınlarda endometrial atrofiye yol açarak implantasyonu olumsuz etkiler ve östrojenin oluşturduğu servikal mukus miktar ve kalitesini düşürür (37). Klomifen daha çok gonadotropin miktarı nispeten normal ve belirgin derecede endojen östrojen üretimi olan WHO grup II hastalarında etkilidir. Ovülasyonun 3-5. gününden başlayarak 50-100 mg/gün 5 gün boyunca kullanılır. WHO grup II hastalarında tedavi edilmediğinde 0 olan fekondabilite ilk 3-6 siklustan sonra %8-%25'e yükselir. İlk altı siklustan sonra başarısız olduğunda başarısızlık nedenleri değerlendirilerek gonadotropin tedavisi gibi başka bir tedaviye geçilmelidir (33).

-Klomifen sitrat ve diğer hormon adjuvanları:

a) Klomifen+glukokortikoid : WHO grup II ve DHEAS seviyesi 2 mcg/mL'den fazla olan hastalarda klomifen tedavisine ek olarak glukokortikoid (Deksametazon 0.5 mg/gün) verilmesiyle daha yüksek oranda ovulasyon ve konsepsiyon elde edilmiştir (33,38).

b) Klomifen+östrojen: Klomifenin serviks ve endometrial büyüme üzerindeki antiöstrojenik etkilerini düzeltmek için 8. günden LH artışına kadar 0,1 mg günlük vaginal östradiol ve ovülasyondan 3 gün sonra başlatılan 90 mg günlük progesteron jelle endometriumun fazla uyumluluğunun arttığı belirtilmektedir (33).

c) Klomifen+gonadotropinler: Standart doz klomifene cevap vermeyen olgularda gonadotropinlerin eklenmesi kullanılan gonadotropin dozunu azaltır (39). Bu tedavide 100-150 mg/gün klomifen 5 gün verilir , ardından FSH enjeksiyonlarına geçilir.

d) Klomifen+metformin: PCOS lu hastalarda görülen hiperinsülinemide artmış insülin seviyesi SHBG üretimini azaltır ve LH'la beraber tekal androjen üretimini arttırır. Bu durum %20 oranında görülen klomifen-rezistansı ile koreledir. Yapılan çalışmalarda metforminle en az üç ay hazırlanan hastalarda verilen klomifen tedavisi ile ovülasyon ve gebelik oranlarında artış elde edildiği görülmüştür (%46.7 ve %16.7 sırası ile) (38,40).

-Aromataz inhibitörleri: Letrozol 2,5 mg/gün 3-7. günler arasında kullanımının ovülasyonu indüklediği iddia edilmiştir. PCOS lu hastalarda bu tedavi ile ovülasyon oranı %75 ve siklus başına gebelik oranı %25 olarak bulunmuştur (41)

-Gonadotropinler:

Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu için endikasyonlar şunlardır:

\*WHO grup I hastalar

\*PCOS'lu ve klomifen indüksiyonu başarısız olan hastalar

\*Nedeni bilinmeyen infertilitede ampirik tedavi ve erken evre endometriozisli hastalar

Tedaviye, adet kanamasının 2. veya 3. günlerinde 75-150 IU/gün ile başlanır ve 6-7 gün devam edilir. Östradiol düzeyi yetersiz yanıtı gösteriyorsa (hedeflenen düzey: 500-1500 pg/ml) FSH ya da LH/FSH dozu 150 IU/gün'e çıkılır. USG ile saptanan dominant follikül 18 mm'ye ulaştığında ovülasyon indüksiyonu için 10000 IU hCG uygulanır ve 36 saat sonra ovülasyonun olması beklenir (33,18). PCOS lu hastalarda ise standart tedaviden ziyade kronik ve düşük doz FSH ile step-up, step-down ya da ardısık step-up, step-down modifiye protokolleri kullanılarak daha yüksek oranlarda gebelik (%24'e karşı %40) ve daha sık monofolliküler gelişme (%27 ye karşı %74) sağlanabilir (33,42). Bu protokollerin hangisinin daha etkin olduğuna yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır (43,44). Bu hastalarda rekombinant FSH (r-hFSH) , üriner FSH (u-FSH)'a göre daha etkin bulunmuştur (42). PCOS'lularda ovulasyon indüksiyonunda tek doz hCG kullanılması ya da >16 mm 2'den

fazla veya >14 mm 4'ten fazla folikül olmamasının sağlanması ile OHSS ve çoğul gebelik riski azaltılabilmektedir (45). Gonadotropinlerle de gebelik elde edilemeyen PCOS'lularda IVF yararlı olabilir.

Ovulasyon indüksiyonunda r-FSH ile beraber rekombinant insan LH (r-hLH)'nın da kullanımı araştırma konusu olmuştur. Genel olarak LH düzeyi düşük ise tekal androstenedion ve dolayısı ile östrojen üretimi az olur. Bu da normal endometrial gelişimi engeller. Klinik pratikte ise az sayıda kadın r-LH'ya gereksinim duymaktadır. WHO grup I anovulasyonlu hastalarda bazal serum düzeyi 1.2 mIU/mL'den az olduğundan r-LH eklenmesi ile tedavinin etkinliği artabilir gibi gözükmemektedir (33).

a) Gonadotropinler+metformin: FSH ve metforminin beraber kullanılması ile daha kontrollü follüküler gelişim elde edilebilmiştir. Buna göre tek başına FSH'ya göre daha az sayıda dominant follükül elde edildiği (2.4 e karşı 4.5), tepe östrojen konsantrasyonunun daha az olduğu (1.6 ya karşı 2.6) ve siklus iptal oranının daha az olduğu (%0'a karşı %32) görülmüştür (38).

b) Gonadotropinler+GnRH analogları: r-FSH ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistinin (GnRH-a) birlikte kullanılması ile siklus başına gebelik oranlarının daha iyi (%0'a karşı %33) ve spontan abortus oranının daha az olduğu sonuçlarına varılmıştır (46).

c) Gonadotropinler+aromataz inhibitörleri: Letrozolün kullanılan gonadotropin dozunu azalttığı gösterilmiştir (39).

-Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH): WHO grup I anovulasyonlu hastalarda GnRH'nin pulsatil olarak verilmesi (75-100 ng/kg/pulse her 90 dakikada) ovulasyonu indükleyebilir. Bu yolla pituitar feedback korunduğundan çoğul gebelik riski daha azdır. Gonadotropinlerle benzer ovulasyon ve gebelik oranına sahiptir (33).

### **2.2.2. Anatomik faktörler**

Tubal faktör: İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinde tubal ya da peritoneal faktör sorumludur. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apendisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, pelvik enfeksiyona neden olan RİA kullanımı, C.trachomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Tubal durumu değerlendirmek için en çok HSG ve laparoskopi yapılır. HSG'nin avantajı uterin kavite ile ilgili bilgi sağlaması ve peritoneal ortamı değiştirmek suretiyle fekondabiliteyi arttırabilmesidir. Dezavantajı ise prosedürün ağırlı olması ve adhezyonlar ya da endometriozis gibi peritoneal hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. HSG'de proksimal tubal oklüzyon görüldüğünde doğrulayıcı testler (selektif tubal kateterizasyon ya da laparoskopi) yapılma gereği vardır. Laparoskopinin HSG'ye üstünlüğü tubal hastalıkları tespit etmede daha sensitif ve spesifik olmasıdır.



Laparoskopi ile ayrıca endometriozis tespit edilebilir ve saptanan anormalliklerin tedavisi yapılabilir. Cerrahi ile tedavi edilen hastaların kümülatif gebelik oranı %20 olup bunların %20'si ektopik gebeliktir. Buna karşın IVF, ICSI uygulanmış hastaların ilk tedavi siklusundaki gebelik oranı %21 bulunmuştur (47).

Servikal faktör infertilitesi: Normal servikste salgılanan mukus sperm geçişini kolaylaştıran özelliklere sahiptir. Konjenital malformasyon ve servikal travma normal mukus üretimini engeller. Servikal mukus yeterliliğini ve sperm-mukus etkileşimini değerlendirmek için postkoital test kullanılmaktadır. Ancak normal ve anormal sonuçların değerinin az olması bu testle ilgili problem oluşturmaktadır (48).

Endometriozis: İnfertil kadınlarda laparoskopi ile saptanan endometriozis prevalansı fertil kadınlardan fazladır (%21-47'ye karşı %5). Tubal adhezyona neden olmamış minimal endometriozisin infertilite nedeni olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Endometriozisin ablasyonunun gebelik oranını arttırdığı belirtilmektedir. Buna karşın ovülasyonu baskılamamanın beklentisel tedavi ya da YÜT tedavisine göre sadece potansiyel konsepsiyonu geciktirdiği yolunda veriler mevcuttur (19,49). İleri evre endometriozis ise cerrahi tedavi endikasyonudur (48).

Uterin leiomyomata: Uterin myomu olan ve IVF ile tedavi edilmiş 46 hastalık bir çalışmada transfer başına gebelik oranı %22 ve düşük oranı %36 olarak bulunmuştur. Mekanik nedenli infertiliteye sahip kontrol grubunda ise bu oranlar sırası ile %25 ve %25 tir. Arada anlamlı fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada HSG ile myomlu hastalar normal ve anormal uterin kaviteli olmak üzere iki gruba ayrıldığında; normal kaviteli olanlarda embryo transferi başına gebelik oranı %30, anormal kavitelilerde %9 olarak bulunmuştur (33).

### **2.2.3.İmmunolojik faktörler:**

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45'e karşı %1-4) (48).

### **2.2.4.Genetik nedenler:**

Turner Sendromu, X kromozomu translokasyon ve delesyonu, fertilite ve fekundabilite ile ilgili genlerdeki mutasyonlar (FSH, LH reseptör mutasyonu vb.), galaktozemi gibi enzim eksiklikleri infertilite nedenleri arasındadır (48).

### **2.2.5.Açıklanamayan infertilite:**

İnfertilite değerlendirmesinde spesifik neden tespit edilemeyen duruma açıklanamayan infertilite denir. İnfertil çiftlerin %10-30' unda infertilite nedeni açıklanamaz. Bu hastalar, normal semen ve normal ovuluar fonksiyona sahip, normal uterus yapısı ve bilateral tubal

açıklığı olan hastalardır. Bu hastalarda siklus fekunditesi %2-4'tür (Ortalama siklus fekundabilitesi normalde %20-25). Tedavi siklus fekunditesini arttırmaya yöneliktir (50).

Bu hastaların tedavi edilmediği takdirde 3 yıl içinde gebe kalma oranı %30'dur. Açıklanamayan infertil hastalar, IVF ile tedavi edildiğinde tubal faktör infertilitesi olan hastalara göre düşük oosit fertilizasyonu ve embryo klivaj oranı göstermişlerdir. Bu durum, açıklanamayan infertilitenin oosit ya da sperm fonksiyon anomalilerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda IVF ile ilk siklustaki gebelik oranı %18 olarak tespit edilmiştir (47,48).

İnfertilite nedenlerini anlamaya çalışırken, öncelikle reproduktif yaşlanma fiziyojisini bilmek özellikle önemlidir. Fetal hayatta germ hücreleri mitoz ile bölünerek, 16-20. gebelik haftasında, 6-7 milyon oogoniayı oluşturur. Bu haftadan sonra germ hücre popülasyonu gen düzeyinde apoptozis ile gittikçe azalır. 1. mayoz bölünmeden sonra germ hücre sayısı, doğumda 1-2 milyon olup, pubertede 300 -500 bin civarındadır. 35-40 yıllık reproduktif hayat boyunca sadece 400-500 oosit ovule olur. Geri kalan oositler ise atreziye uğrar. Reproduktif dönem boyunca, 37-38 yaşına kadar, follikül sayısında azalma oranı sabittir ancak bu olay menopoza 10-15 yıl önce ivme kazanır. Menopozda, overde yaklaşık 1000 follikül kalmıştır. Yapılan gözlemler, menopozun yaştan bağımsız olarak, follikül sayısı belli bir seviyenin altına düştüğünde (<1000) gerçekleştiğini göstermektedir. Genetik özelliklere bağlı olarak over dokusunu bozan hastalıklar, overin çıkarılmasına neden olan hastalıklar, konjenital olarak follikül sayısının az olması ya da rezervin hızlıca azalmasına neden olan durumlar da vardır. Erken menopoz ve prematür over yetmezliğinin genetik özelliklerinin benzer olduğu ve gerek anne gerekse baba tarafından dominant kalıtıldığı bildirilmiştir.

Over stimülasyonuna zayıf cevap veren hastaların, ivmelenmiş rezerv azalması ile fertilitenin tamamen kaybolması arasındaki geçiş döneminde olan hastalar olduğu düşünülmektedir. Folliküler azalmanın başladığı dönemde, henüz menstrüel düzensizlikler oluşmadan önce, FSH seviyesi artmaya başlar. LH konsantrasyonu ise değişmez. Bu monotropik yükselişin nedeni, folliküllerdeki azalmaya bağlı overyan hormonların ve inhibin-B'nin azalması ve hipofizer FSH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun yeterince gerçekleşmemesi ile açıklanabilir. FSH konsantrasyonundaki artışla birlikte hatta biraz daha önce dolaşımda folliküler faz inhibin-B seviyeleri azalmaktadır (51-52). Daha sonra luteal faz inhibin-A seviyeleri düşer. İki inhibin de selektif olarak hipofizer FSH salınımını inhibe eden peptidler olduğundan follikül havuzundan salınan inhibin azaldıkça, özellikle erken folliküler fazda, FSH konsantrasyonu artar. İnhibin üretimindeki azalma,

azalan follikül sayısını veya kalan folliküllerin azalan fonksiyonel kapasitesini gösterir. Hipofizer FSH salınımını tetikleyen aktivinler, ovarian rezerv üzerine etkili diğer peptidlerdir. Activin-A'nın yaşı ilerleyen kadınlarda arttığı gösterilmiştir. Ancak menopozda, artan FSH seviyeleri üzerine ne derece etkili olduğu bilinmemektedir (53,54,55). Overyan steroid hormonların ise rezerv üzerine herhangi bir etkisi yoktur. FSH konsantrasyonundaki artış, östradiol seviyeleri düşmeden çok önceki senelerde gerçekleşir ve yaşlanan kadınlarda folliküler faz E<sub>2</sub> seviyesi, genç kadınlarla aynı, hatta daha yüksektir. Luteal faz progesteron düzeyleri de yaşlı ve genç hastalarda aşağı yukarı benzerdir. Yaş ve FSH seviyesi arttıkça folliküler faz kısalır, LH seviyesi ve luteal faz süresi ise değişmez. Sikluslar düzenli olsa da , siklus uzunluğu ve siklus variabilitesi azalmıştır (56). FSH arttıkça ve folliküler faz kısaldıkça E<sub>2</sub> seviyeleri daha erken artmaya başlar. FSH artışı folliküler gelişimin daha hızlı ve erken olmasına neden olur. Folikülün erkenden iyi gelişmesi ve dominant follikülün erken seçimi, E<sub>2</sub> seviyesinde akut artışlara neden olur (57,58).

Sonuç olarak, menstrüel siklusun endokrin özelliklerindeki yaşa bağlı değişimler, progresif folliküler azalmadan kaynaklanmaktadır ve bunun sonucunda over rezervinde ve erken folliküler fazda, tvUSG ile saptanan antral follikül sayısında azalma gözlenmektedir.

İlerleyen yaşla birlikte, folliküllerin gonadotropin stimülasyonuna duyarlılığı progresif olarak azalır ve dolayısıyla bu hastalarda multipl folliküler gelişimi sağlamak için kullanılan ilaç dozu ve tedavi süresi artar. Ancak yapılan çalışmalar göstermektedir ki, folliküler gelişme ve büyüme bir kez başladığında, yaşa bağlı herhangi bir folliküler fonksiyon bozukluğu izlenmez (59). Siklusları devam eden ileri yaştaki kadınlar da gençler kadar düzenli hatta daha sık ovule olurlar. Artan FSH değerleri ile, gonadotropin uyarısına karşı azalan sensitiviteyi kompanse ederler. Yaşlanan kadınlarda preovulatar folliküller daha erken yola koyulmasına rağmen normal hızda gelişir ve normal boyuta ulaşır. Folliküler sıvı karakteristikleri de bu folliküllerin sağlıklı olduklarını göstermektedir. Bütün bu olumlu verilere rağmen reproduktif yaşlanmaya bağlı fertilitenin azalmasının nedeni progresif folliküler azalma ve oositlerdeki yaşa bağlı anomali riskindeki artıştır.

Yaşla birlikte leiomyom, endometrial polip, adenomyozis prewelanı artsa da, yaşlanmanın uterus ve endometrial gelişim ve fonksiyon üzerine olumsuz etkisi yoktur (60,61).

### **2.2.6. Erkek infertilitesi:**

Semen analizi kriterlerine göre erkek infertilitesi nedenleri şunlardır:

a) Ejakülasyon yokluğu: İlaçlar, cerrahi, vasküler oklüzyon, diyabet, psikolojik bozukluklar

b) Azoospermi: Seminifer tübüler skleroz (Klinefelter Sendromu), germinal aplazi (idiopatik, ilaç, radyasyon, Mozaik Klinefelter Sendromu, XYY Sendromu), matürasyon arresti (idiopatik, XYY Sendromu, varikosel), duktal obstrüksiyon, endokrinopati

c) Oligospermi: İdiopatik, kriptoorşidizm, varikosel, ilaçlar, sistemik enfeksiyonlar, endokrinopati

d) İnfertil ancak normal: Jinekolojik anormallik, anormal koit alışkanlığı, akrozomal defektler, immünolojik, açıklanamayan

e) Spermin yapısal defekti, uzamış abstinens, idiopatik, genital enfeksiyonlar, antisperm antikor (18)

### 2.3.KONTROLLÜ OVER HİPERSTİMÜLASYONU

Normal çiftlerde siklus fekundabilitesi %20-25 oranındadır. İnfertil çiftlerde (açıklanamayan infertilite) ise bu oran daha düşüktür. Tedavi, siklus fekundabilitesini arttırmaya yöneliktir.

Tablo I. Ortalama siklus fekundabilitesi

Tedavi yok ise	%1.3-4.1
Spontan+IUI	%3.8
Klomifen sitrat kullanımı+koitus	%5.6
Klomifen sitrat kullanımı+ IUI	%8.3
Gonadotropinler+koitus	%7.7
Gonadotropinler+ IUI	%17.1
IVF	>%20.7

Over stimülasyonu, sadece amenore ve anovulasyon durumlarında değil, tubal faktör, erkek faktörü ya da nedeni bilinmeyen infertilite olgularında da kullanılmaktadır. KOH konsepti, IVF pratiğinden doğmuştur. Uterusa birden fazla embryo verilerek gebelik oranının arttığına anlaşılmasıyla iyi kalitede yumurtaların seçilebilmesine imkan verecek ve mümkün olduğunca çok follikülün elde edilebileceği KOH protokolleri önem kazanmıştır. KOH protokollerindeki amaç çoğul öncü folliküllerin eşik noktasını azaltarak dominant follikül seçim sürecini bertaraf etmektir (42).

### 2.4.KONTROLLÜ OVER HİPERSTİMÜLASYONU PROTOKOLLERİ

#### 2.4.1.Klomifen sitrat

CC'nin gonadotropinlerle beraber kullanılması, ilk kez IVF hastaları için önerilmiştir fakat %20'lere varan prematür LH artışının oluşması bu rejimin etkinliğini gölgelemiştir. Bu problemin çözümünde 1980'lerin ortalarından itibaren GnRH agonistleri ve yakın zamanda ise endojen LH salınımını anında suprese eden GnRH antagonistleri tedavi protokollerine girmiştir (62).

#### **2.4.2.GnRH analogları**

Peptid yapıdaki GnRH'nin primer yapısının, delesyon ya da bir veya birkaç aminoasitinin yer değiştirmesi ile elde edilen GnRH yapısal analoglarından çok sayıda mevcuttur.

#### **2.4.3.GnRH agonistleri (GnRH-a)**

DeneySEL ve klinik çalışmalarda GnRH agonistlerinin tekrarlayan in vivo kullanımının gonadotropinler üzerinde bifazik salınım yaptığı bulunmuştur. İlk olarak FSH ve LH'da ani salınım (flare up etki) olur, daha sonra GnRH reseptörlerinde down regülasyon ve hücre içi "uncoupling" ile pituitier desensitizasyon aşaması gelişir. Gonadotropin sentezindeki progresif azalma, GnRH-a kullanımı oldukça devam eder. Desensitizasyonun şiddet ve süresi, en azından LH için doza bağımlıdır. Yine doz ve formülasyona bağlı olarak ilaç bırakıldıktan sonra da endojen GnRH'a refrakter bir period oluşur. GnRH-a'nın bu özellikleri iki tedavi protokolünde kullanılmaktadır (63,64).

#### **2.4.4.Kısa dönem GnRH-a protokolü (Short Protocol)**

Bu protokolde, leuprolid asetat 1 mg/gün dozunda, siklusun 2-4. günlerinde, erken follüküler fazda verilmeye başlanır. Daha sonra doz 0.5 mg/gün dozuna düşürülür. GnRH-a'nın flare up etkisinden follüküler gelişim için yararlanır, daha sonra da günlük kullanımla pituitier desensitizasyon etkisinden yararlanır. Siklusun 3. günü ise 150-450 IU/gün dozunda gonadotropin stimülasyonuna başlanır. Bu protokolde, kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (62,63).

#### **2.4.5.Kısa protokol varyasyonları:**

1) Ultra - kısa protokol: 3 gün agonist uygulamasıyla "flare cevap" alınır, daha sonra agonistler kesilerek sadece gonadotropinlerle tedaviye devam edilir. Endojen gonadotropin baskılanması için yeterince uzun süre GnRH agonisti kullanılmadığı için prematür LH yükselmesi daha sık gözlenir. Bu protokol nadiren kullanılır, çünkü sonuçlar klasik kısa ve uzun protokole göre daha kötüdür.

2) OKS+ mikrodoz GnRH agonist : 14-21 günlük OKS supresyonunu takiben mikrodoz olarak hazırlanmış leuprolid asetat, siklusun 1. günü, 40 microg günde 2 kez

olacak şekilde başlanır. Siklusun 1. gününden hCG gününe kadar uygulanır. Leuprolid tedavisinin 3.günü yüksek doz (300-450 IU/gün) gonadotropin başlanır. Bu tedavi kısa protokole göre daha avantajlıdır. Uygulanan GnRH agonist dozu düşük olduğundan ve OKS ile cevap verebilecek corpus luteum oluşması engellendiğinden serum progesteron ve androjen konsantrasyonlarında artış olmaz.

Serum FSH değerinde dramatik artışlar izlenen, zayıf cevaplı olgular için iyi bir protokoldür. Siklus iptal oranı azalır, serum tepe E<sub>2</sub> seviyesi, transfer oranı, klinik ve devam eden gebelik oranları artar. Yedi klinik çalışmayı içeren metaanalizde kısa ve uzun GnRH agonist tedavisinin benzer siklus iptal ve gebelik oranlarının olduğu bildirilmiştir (65).

Yirmiiki çalışmanın sistematik incelenmesinde ise uzun protokolle elde edilen gebelik oranlarının mikrodoz flare protokole göre hafifçe yüksek olduğu bildirilmiştir (66).

Aslında gebelik ve canlı doğum oranları düşük gibi görünse de, flare protokolü folliküler cevabı geliştirir ve siklus iptal oranını azaltır. Dezavantajı, mensturasyonun OKS ile kontrol edilmediği hastalarda, hastayı sık sık kontrole çağırma gerekliliğidir. Flare protokolüyle, corpus luteumun geç kurtarılmasına bağlı serum progesteron ve androjen seviyeleri artmaktadır. Bu durum, oosit kalitesi, fertilizasyon ve gebelik üzerine olumsuz etki göstermektedir.

#### **2.4.6.Uzun dönem GnRH-a protokolü (Long Protocol)**

Long protokol ( uzun süre GnRH agonisti kullanımı ile down regulasyon sonrası eksojen gonadotropin uygulaması ) de uzun süre kullanılan GnRH agonistleri, endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunu suprese eder. Böylece eksojen gonadotropin stimülasyonu sırasında gelişebilecek prematür LH yükselişi engellenmiş olur. Bu uygulama sayesinde, hastanın uyumunu zorlaştıracak şekilde sık LH ölçümüne gerek kalmadığı gibi, siklusların %20'sinin iptaline neden olan prematür lüteinizasyon da engellenmiş olur (67,68). GnRH agonist down regulasyonundan sonra siklusların sadece %2'sinden azında prematür LH yükselmesi izlendiğinden, folliküller yeterince büyüyene kadar stimülasyona devam edebilir. GnRH agonisti kullanılan çalışmalarda, sadece gonadotropin kullanılanlara oranla elde edilen oosit sayısı ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (65,69). Long protokol, YÜT tedavilerinde uzun yıllar tercih edilen stimülasyon protokolü olmuştur. Tek dezavantajı, uzun süreli agonist tedavisinin, takip eden ekzojen gonadotropin tedavisine yanıtı azaltmasıdır. Dolayısı ile uygun folliküler gelişimi sağlamak için kullanılan total gonadotropin dozunu arttırmak gerekebilir. Alışıl gelmiş tedavi protokolünde GnRH agonist tedavisine, midluteal fazda (ovulasyondan 1 hafta sonra ) başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH agonist tedavisi (örneğin 1 mg/gün

dozunda leuprolid asetat) adet dönemine ya da gonadotropin stimülasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra hCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edilir. GnRH agonist uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınır (flare etki). Ancak bu hafif artışın, folliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur (70,71).

GnRH agonist tedavisine erken folliküler fazda da başlanabilir, ancak down regülasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu uygulamayla kistik folikül gelişimi daha siktir (70). Agonist tedavisine luteal fazda başlandığında, gonadotropinlerle daha çok sayıda follikül ve oosit elde edilebilmektedir (71,72). Yine bu şekilde uygulandığında oosit ve embryo sayısı artar. GnRH agonist tedavisine ideal başlama zamanı 28 günlük siklusu olan kadınlarda siklusun 21. günüdür. BBT’de artış ya da üriner LH ölçümü ile ovulasyon zamanı tespit edilerek, ovulasyondan sonraki 8. gün de tedaviye başlanabilir.

Kullanımdaki GnRH agonistleri : Leuprolid asetat-subkutan uygulanır.  
Nafarelin asetat-intranasal uygulanır.  
Buserelin asetat- s.c/ intranasal uygulanır.  
Triptorelin asetat-s.c uygulanır.

Bütün agonistlerin etkilerinin eşit olduğu bildirilmiştir. Leuprolid ve goserelin’in depo formları da vardır, ancak gonadotropin total doz ve süresini uzatmak gerekebilir. Standart tedaviye iyi cevap vermeyen hastalarda:

- a) GnRH agonist dozu yarısından fazla azaltılabilir,
- b) Gonadotropin uygulamasının 5. günü agonistler kesilebilir ,
- c) Stimülasyona başlandığında agonistler tamamen kesilebilir. Böylece gonadotropin stimülasyonuna cevap iyileşir.

Gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce serum E<sub>2</sub> seviyelerini ve overlerin folliküler aktivitesini değerlendirmek gerekir.

E<sub>2</sub> < 40 pg/ mL olmalı

Bazal USG ile > 10-15 mm folliküler kist izlenmemeli

Bazı araştırmacılar, folliküler kist oluşumunun gonadotropin stimülasyonuna iyi cevap oluşmayacağına bir işareti olduğunu ve düşük oosit ve embryo sayısı nedeniyle, düşük bir IVF başarı oranına ulaşılabileceğini iddia etmektedir. Bazı araştırmacılar ise başarı oranlarına etkisi olmadığını iddia eder (73,74). Gebelik sonuçları aynı olsa da siklus iptali ve kullanılan total gonadotropin dozu, kisti olan hastalarda artar. Over kistini aspire etmek, stimülasyon cevabını kötü etkilemez, hatta aspire edilen overde folliküler cevabı arttırır (75). Ancak kontralateral over normalse, enfeksiyon riski yapmamak için bu işleme gerek duyulmaz.

Kısa ve uzun dönem protokolleri karşılaştırıldığında değişken sonuçlar elde edilmekle beraber metaanaliz çalışmalarında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (76). Pituiter desensitizasyon parametreleri (hız, şiddet, devam süresi) kullanılan analoga, siklusa ilk kullanım gününe, kullanım süresi ve kullanılan formülasyona göre değişir (63).

Tablo II. Standart, minidoz ve ultraminidoz GnRH agonisti için önerilen şema

GnRH analog	Standart doz	Minidoz	Ultraminidoz
Leuprolide	2-1 mg	1-0.5 mg	0.5-0.25 mg
Nafarelin asetat	1200-600 ug	800-400 ug	400-200 ug
Buserelin asetat	900-450 ug	600-300 ug	

Kronik uygulama gerekliliği olması, flare-up (over kistleri) veya desensitizasyona (over tükenmişlik sendromu) bağlı yan etkileri GnRH agonistlerinin dezavantajlarıdır (77).

#### 2.4.7. GnRH antagonistleri

GnRH'nın sentetik analogları olan bu ilaçlar, pituiter GnRH reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar, ancak GnRH reseptör çapraz bağlanmasını ve dolayısı ile kalsiyum aracılı gonadotropin salınımını yapamazlar. Böylece LH salgılanması üzerinde ilk flare up etkisi olmaksızın, kısa sürede ve reversibl supresyon yaparlar, desensitizasyon periodu gerektirmezler (64,78). Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi, oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır (79). Günümüze kadar 3 jenerasyon GnRH antagonistleri kullanılmıştır. İlk ikisi histamin salınımı da yaptıklarından geçici sistemik ödem ve enjeksiyon bölgesinde inflamasyon (1. jenerasyon) ya da sadece lokal reaksiyona (2. jenerasyon) neden olmaktadır. Üçüncü jenerasyonun histamin salınımı etkisi az olup, antiovuluar etkisi 2. jenerasyona eşdeğerdir. Üçüncü jenerasyon antagonistlerden üzerinde en çok çalışılanları Cetrotide® (Serono-İsviçre) ve Ganirelix [Antagon® veya Orgalutran® (MSD-Hollanda)] tir.

Antagonistlerin agonistlere göre avantajları çoktur:

-Tedavi süresi agonistlere oranla daha kısadır.

-Kullanılmasındaki amaç LH yükselmesini engellemek olduğundan ve etkisini hemen gösterdiğinden, antagonist tedavisi folliküler gelişimin geç dönemine kadar ertelenebilir (gonadotropin tedavisinin 5-7 gününden sonraya kadar). Hatta E<sub>2</sub> seviyeleri yükseldikten sonra bile uygulanabilir. Böylece GnRH agonist tedavisi ile gözlenen östrojen eksikliğine bağlı semptomlar görülmez (80).



-Agonistlerin, gonadotropin stimülasyonuna karşı over cevabını suprese eden etkileri de olmayacağından, kullanılan gonadotropin dozu ve süresi azalır. Dolayısıyla standart uzun protokolden fayda görmeyen zayıf cevaplı olgularda antagonist tedavisi fayda sağlar.

-Agonistlerin flare etkisi olmayacağından follikül kisti oluşmaz.

-OHSS riski, agonistlerden daha azdır (81,82).

Dezavantajları:

- Hasta uyumunun çok iyi olması gerekmektedir.

- Antagonistler, endojen gonadotropin sekresyonunu agonistlerden daha iyi baskılar.

Bu nedenle agonistlerle sağlanan ve follikülogenez için az da olsa gereken LH konsantrasyonları antagonistler ile sağlanamaz.

-Serum E<sub>2</sub> seviyeleri azalır ya da plato yapar (83,84).

-Gebelik oranları GnRH agonistlerinin kullanıldığı uzun protokollere oranla biraz daha düşüktür. Çünkü GnRH antagonistleri, follikülogenezde rol oynayan hücrelerin mitotik programlanmasına, blastomer oluşumuna ve endometrial gelişim üzerine etkilidir.

Ganirelix ve Cetrorelix klinik kullanımda olan GnRH antagonistleridir. Prematür LH yükselmesini önleyen minimum doz 0.25mg/gün'dür. Subkutan olarak uygulanır (83,85).

GnRH antagonistleri ile ilgili iki tedavi rejimi mevcuttur:

#### **2.4.8. Multipl doz GnRH antagonisti kullanımı**

Orta folliküler fazdan ( siklusun 5 ya da 6. günü) başlayarak hCG gününe kadar düşük dozda günlük GnRH antagonisti enjeksiyonları yapılır (78). Antagonist verilmesinden sonra Ganirelix için 4, Cetrorelix için 6 saat içinde pituitar supresyon tamamen etkin olup, LH seviyesi %74 oranında düşerek <1-2 IU/mL seviyesine iner (79). Ganirelix ve Cetrorelixle yapılan çalışmalarda bu etki için 0.25 mg'ın yeterli olduğu bulunmuştur (77). GnRH antagonistini önde giden follikül boyutuna göre başlamanın (esnek protokol), sabit günde başlamak kadar etkili olduğu ve bu yöntemle daha az antagonist kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur (86). Esnek protokolde önde giden follikül 13-14 mm olduğunda tedaviye başlanır, bu protokol over stimülasyonunu kolaylaştırır (87,88). Tedavi kişiselleştirildiğinde, kullanılan total gonadotropin dozu daha az olup, sonuçlar daha başarılı olmaktadır. Sabit ve esnek protokollerin kıyaslandığı, PCOS ve zayıf yanıtli hastaların dahil edilmediği bir çalışmada kullanılan total gonadotropin dozu ve uygulama süresi, elde edilen total oosit sayıları, embryo kalitesi, fertilizasyon oranları ve klinik gebelik oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmese de klinik gebelik oranları esnek protokolde daha azdır (89). Bu çalışmada, E<sub>2</sub> seviyeleri ( antagonist başlama günü, antagonistin 3. günü, antagonist tedavisinin son günü ) sabit protokol

uygulanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Daha önce Kolibianakis ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da (90) , stimülasyonun 6. günü 15 mmlik follikül olmaması nedeniyle daha geç dönemde antagonist başlanan hastalarda klinik gebelik oranlarının sabit protokole göre azaldığı ( %31.1 / %24.1) bildirilmiştir. Bu hastaların endokrin profili incelendiğinde ise E<sub>2</sub> ve LH seviyelerinin , 6.günde >15 mmlik follikülü olan hastalara göre daha artmış olduğu ve bu E<sub>2</sub>/LH artışının endometrium üzerine olumsuz etkileri nedeniyle gebelik oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde E<sub>2</sub> seviyesinin klinik gebelik oranları üzerine etkisi belirsizdir. Bu çelişkiler sürerken son yıllarda yapılan bir çalışmada, daha önce yapılan üç çalışmanın da verileri toplanmış, 224 esnek protokol hastasının klinik gebelik oranları 218 sabit protokol vakasıyla kıyaslanmıştır. (89,90,91 ) Kesin sonuca varmak için yeterli hasta sayısına ulaşılmasa da, bu analiz ile de antagonist uygulanmasına geç başlanmasının, özellikle over cevabı iyi olan hastalarda gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Yine son yıllarda yapılan başka bir çalışmada da gerek sabit gerekse esnek rejimlerle antagonist tedavisine geç başlanmış olduğu ve bu süre zarfında erken folliküler fazda LH seviyelerinin suprese edilemediği, E<sub>2</sub> seviyelerinin arttığı, bunun da reproduktif sonucu olumsuz etkilediği düşünülerek, antagonistlerin siklusun 1. günü başlanması planlanmıştır (zayıf yanıtı olgular ve PCOS hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir). Bu uygulamayla erken folliküler dönemden itibaren, agonistlerde olduğu gibi endojen gonadotropin supresyonu sağlanmıştır. Erken folliküler dönemde LH seviyelerinin düşük kalması sağlanarak, hangi yolla olduğu kanıtlanamamış olsa da LH seviyelerinin yüksekliğinin gebelik üzerindeki olumsuz etkilerinden korunma sağlanmıştır. Ancak bu çalışma da hasta sayısı açısından yetersizdir. Bu uygulamanın, özellikle, folliküler faz boyunca LH seviyesi yüksek olan PCOS hastalarına faydalı olacağı düşünülmektedir (92).

#### **2.4.9. Tek doz GnRH antagonisti kullanımı**

Normoovulatuvar kadınlarda tek ve yüksek doz antagonistin geç folliküler dönemde kullanımının spontan LH artışını ertelediği bulunmuştur (78). Cetrorelixle 3-5 mg sc doz ile 6-17 gün, LH yükselmesinin başında uygulanırsa 3 gün LH artışı engellenebilir (93). Buna göre antagonist 8. günde ya da önde giden follikül 13-14 mm'e varınca yapılır. Baskılama etkisini üç günden daha fazla uzatmak gerektiğinde ikinci yüksek doz ya da günlük 0.25 mg'lık dozlar verilebilir (94). Geç folliküler fazda uygulanan GnRH antagonistinin ovulasyona kadar olan oosit gelişimini engellemediği görülmüştür (93).

GnRH antagonistlerinin ile GnRH-a kullanılan uzun protokolle karşılaştırıldığı çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. En azından çok merkezli çalışmalarda over follikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları agonist protokolüne göre daha az bulunmuştur (95).

Foliküler gelişim açısından bakıldığında, agonist siklusa göre antagonist sikluslarda folliküllerin başlangıçta hızlı büyüdüğü ve östrodiol seviyesinin daha çabuk arttığı görülmüştür (79). Antagonist tedavisinde daha yüksek doz gonadotropin uygulaması ile gelişen follikül ve elde edilen oosit sayıları arttırılabilir (96).

Antagonist protokolünün kısa olması nedeni ile hasta uyumunun ve 3. jenerasyon antagonistlerin klinik toleransının yüksek olması antagonist protokolünün avantajlarıdır. Ayrıca kullanılan ekzojen gonadotropin miktarının, OHSS sıklığının ve toplam maliyetin az olması da ek avantajlarıdır.

#### **2.4.10. Letrozol ve GnRH antagonisti kullanımı**

Letrozol, güçlü ve oldukça spesifik bir nonsteroidal aromataz inhibitörü olup ilk olarak postmenopozal kadınlarda meme kanserinde östrojen üretimini baskılamak amaçlı kullanımı onaylanmıştır. Letrozol, östradiol sentezini bloke ederek negatif feedback'i azaltır ve endojen gonadotropin sekresyonunu arttırır. Ayrıca letrozolün, overin östrojen sentezinde prekürsör olarak ve over follikül üretiminde granuloza hücrelerinde FSH reseptörünü arttırarak temel bir rol oynayan intraovaryen androjenlerin etkinliğini arttırarak kötü over yanıtı hastalarda başarıyı arttırdığı gösterilmiştir. Klasik antagonist protokolüne ek olarak 3. günde gonadotropinlere letrozol 2.5 mg 2x1 dozunda eklenerek (5 gün kullanılır) folliküllerin FSH'ya duyarlılıklarının arttırılması hedeflenir.

#### **2.4.11. Gonadotropinler**

FSH ve LH karışımı olan düşük spesifisiteye sahip ve allerjik reaksiyonlara neden olan diğer üriner proteinleri de içeren insan menopozal gonadotropini (hMG) yıllardır kullanılmaktadır. Rekombinant teknolojinin gelişimi ile LH ve FSH'nın tek başına olan paylarını ayırabilmek mümkün olmuştur (42). Gonadotropin seçimi kullanılan GnRH analog rejimine ve overin tahmini cevabına göre yapılmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizmde hMG preparatları yeterli östrojen üretimi ve endometrial matürasyonu sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir veya PCOS'lu hastalarda FSH kullanımı ile hMG ye göre daha az oranda OHSS izlenmektedir.

Pituiter desensitizasyon yokluğunda FSH ile, hMG'ye göre siklus başına klinik gebelik oranlarının daha fazla olduğu bildirilmektedir (97).

İlk olarak 1958'de pituiter bez FSH ekstraktları, 1962'de üriner ekstraktlar tanımlanmıştır.

Saflaştırılmış insan idrar FSH'sı (u-hFSH) [Bravelle® (Ferring-İsviçre)] %95'ten fazla oranda saf FSH ve 9000 IU FSH/mg içerir. Sonraları rekombinant DNA teknolojisiyle saf insan FSH'sı follitropin alfa [Gonal-F® (Serono-İsviçre)] ve follitropin beta [Puregon® (MSD-

Hollanda)] üretilmiştir. R-hFSH'sı %99'dan fazla oranda saf FSH ve 10000 IU FSH/mg spesifik aktiviteye sahiptir (97).

Çeşitli çalışmalarda ve metaanalizlerde, gonadotropin tüketimi ve süresi, toplam oosit sayısı, gebelik oranları açısından r-FSH'nın üriner ürünlere göre daha etkin olduğu belirtilmektedir (42,98,99).

Gonadotropin başlangıç dozunun belirlenmesinde dikkate alınması gereken ve over cevabını belirleyici faktörler şunlardır:

-Kadın yaşı: Yaş tek başına spontan fertilitenin ve fertilitate tedavilerinin tüm çeşitlerinin sonuçlarının tahmin edilmesinde en önemli faktördür. Yaş arttıkça kullanılması gereken gonadotropin miktarı da artar (98,100).

-Over rezervi: Düşük rezervli hastalarda yüksek dozlarla başlanır.

-Vücut kitle indeksi: Overin gonadotropinlere ovulasyon cevabı VKİ ile ters orantılıdır. PCOS'luların obez olanlarında insülin rezistansından bağımsız olarak daha yüksek doz gonadotropin gerektiği, buna karşın daha az sayıda oosit toplanabildiği gözlenmiştir (100). Buna karşın PCOS'lu olmayanlarda artmış VKİ ile over cevabının etkilenmediğine dair yayınlar bulunmaktadır (101,102).

-Sigara içiciliği: İlk YÜT sikluslarında sigara içmeyenlerde gebe kalma oranı %38 iken içenlerde bu oran %28 olup doza bağlı olarak sigara içicilerinde konsepsiyon yaklaşık 2 ay gecikir. Fertilitedeki bu bozulma ve geç konsepsiyon, oosit sayısında azalma, implantasyon başarısızlığı ve erken düşükle ilgili (97,103). YÜT sikluslarında sigara içicileri, içmeyenlere göre daha yüksek oranda gonadotropin dozuna gereksinim duymaktadırlar.

-Önceki ovulasyon indüksiyonu ya da KOH cevabı

Her ne kadar hem FSH hem de LH normal folliküler östrojen sentezi için gerekse de süperovülatuar sikluslarda FSH tek başına GnRH-a kullanılsa bile östrojen üretimini sağlayabilmektedir (42). Klinik çalışmalarda GnRH-a uzun protokolüne LH eklenmesi ile siklus sonucunun değişmediği bildirilmektedir. Öte yandan IVF siklusundaki hipogonadizmi hastalarda LH'dan yoksun ortamda gelişmiş oositlerde fertilizasyonun aynı hastaların FSH+LH kombine tedavisi ile elde edilen fertilizasyondan düşük olduğu görülmüştür (79). Bazı araştırmacılar geç folliküler fazda LH'nın folliküler büyümeyi kontrol ettiğini ve LH konsantrasyonları >0.5-1 IU/mL olması ile folliküler sıvı E<sub>2</sub> seviyesi, oosit miktarı ve fertilizasyonun daha iyi olduğunu ileri sürmektedir (42,79). R-hLH [Luveris® (Serono-İsviçre)]'ın iyi tolere edilebildiği, doza bağlı olarak östrodiol üretimi ve endometrial kalınlık sağladığı görülmüştür.

Foliküler gelişim ve steroidogenez için gerekli LH miktarı minimaldir. Çünkü steroidogenezin devamı için LH reseptörlerinin %1 inden azının tutulumu yeterlidir (79). Hipogonadotropik hipogonadizmlili hastalarda minimal etkin doz olan 75 IU ile yeterli folliküler matürasyon ve endometrial kalınlık sağlanabilmiştir (104).

## **2.5.OVULASYONUN TETİKLENMESİ**

hCG: GnRH-a kullanılan IVF protokollerinde LH artışı sağlamak için u-hCG kullanılmaktadır. Bu ürün idrardan elde edilen diğerlerinin dezavantajlarını taşıdığından rekombinant teknolojiyle saf yapıda hCG (r-hCG) [Ovitrelle® (Serono-İsviçre)] üretilmiştir. Bu ürünün 250 mikrogramı 5000 IU u-hCG'ye eşdeğerdir. Çalışmalarda toplanan oosit sayısı ve matür oosit sayısı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla beraber ortak nokta hCG sonrası serum progesteron konsantrasyonunun r-hCG ile daha yüksek olduğu yönündedir (97,105,106).

Rekombinant LH (r-hLH) : r-hLH'nin yarılanma ömrü 2 saat iken u-hCG'nin 24 saat olup aralarında 10 kat fark ve yaklaşık 7 günlük aktivite farkı vardır (38). Daha uzun ömrü ve yüksek afinitesi nedeni ile u-hCG ile, GnRH-a veya LH'ya göre OHSS riski daha fazladır.

GnRH agonistleri: GnRH-a ile indüklenen endojen LH artışı indirekt mekanizmaya ve hastanın kendi pitüiter cevabına bağlıdır. Böylece hCG'nin abartılı luteotrofik etkisinden farklı olarak daha fizyolojik seviyede östradiol ve progesteron konsantrasyonu sağlandığı görülmüştür. Sonuç olarak pratikte ovülasyon indüksiyonunda GnRH-a kullanımı yüksek OHSS riski olan kadınlarda, multipl gebelik riskinde ve daha önce pitüiter desensitizasyon uygulanmamış sikluslarda avantajlıdır (107).

## **2.6.LUTEAL FAZ DESTEĞİ**

Doğal sikluslarda ovülasyondan yaklaşık 4 gün sonra tepe noktasına ulaşan steroid hormonlar 1 hafta bu seviyede kalır ve menstrüel periyottan 5 gün önce düşmeye başlar. Uyarılmış sikluslarda luteal faz hormon üretimi multipl korpus luteum varlığından dolayı suprafizyolojiktir, ancak daha kısa sürelidir. Stimüle edilmiş IVF sikluslarında oosit toplanmasından sonraki ilk haftada steroid üretimi yeterli görülmektedir. Ancak, KOH sikluslarında GnRH'ın kullanılması ile korpus luteum fonksiyonunun anormal olduğu görülmüş ve luteal faz desteğinin önemi açığa çıkmıştır. Progesteron olduğu kadar östrojen de direkt olarak luteinizasyonu sağlamasa da progesteron reseptörü yenilenmesinde gerekli olduğu için önemlidir. Bu nedenle korpus luteumdan hem östrojen hem de progesteron salınımı üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı hCG kullanımı ileri sürülmüştür. Teorik olarak korpus luteum devamlılığını sağladığı için GnRH-a sikluslarında hCG'nin progesterondan daha etkili olması beklenir. Ancak yapılan klinik çalışmalara göre GnRH-a kısa ya da uzun

protokollerinde, tek başına veya östrojenle kombine i.m. progesteron ya da vaginal yolla verilen progesterona göre hCG'nin üstünlüğü olmadığı sonucuna varılmıştır. İntramüsküler progesteron vaginal yolla karşılaştırıldığında klinik gebelik oranı ve doğum oranı açısından daha etkili olduğu ve tüm tedavi formlarına göre oral progesteronun en etkisiz olduğu görülmüştür. İM ya da vajinal progesterona 2-6 mg oral östrojen eklenmesiyle implantasyon oranının arttığı tespit edilmiştir (97,108).

## **2.7.TEDAVİDE MONİTORİZASYON**

Monitorizasyondaki amaç folliküler matürasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. KOH takibinde serum östradiol ölçümü ve USG kullanılır.

Serum östradiol seviyesi her zaman follikül büyümesi ile korele değildir (97). Ayrıca YÜT sikluslarındaki değişken protokollerden dolayı optimal östrojen paterni tanımlanmamıştır. Yine de hangi protokol kullanılırsa kullanılsın E<sub>2</sub> seviyesinde üç günden fazla sürede devam eden plato siklustaki zayıf sonuçla ilintilidir. Tedavinin 4. günündeki E<sub>2</sub> seviyesi overin ekzojen gonadotropinlere sonraki cevabını tahmin ettirebilir (109). Hem E<sub>2</sub> paterni, hem de GnRH-a'nın ilk dozundan sonraki maksimal E<sub>2</sub> cevabı KOH'da sonraki over cevabı ile koreledir (97). Uzun dönem GnRH-a protokolünde pituitar desensitizasyonun değerlendirilmesinde de E<sub>2</sub> seviyesi kullanılmaktadır ( USG'de 10 mm'den büyük follikül olmaması ile birlikte E<sub>2</sub>'nin <50 pg/mL olması). GnRH antagonistlerinin kullanımı E<sub>2</sub> cevap paternini değiştirebilir.

Follikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E<sub>2</sub> düzeyi 250 pg/mL seviyesine yükseldiğinde LH pikinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplama saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır (18). Folliküler büyümeyi USG ölçümü ile değerlendirerek folliküler matürasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinilebilir. USG'de en az 3 adet  $\geq 17$ mm follikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. USG ile endometrial kalınlık ölçümü E<sub>2</sub> sekresyonu hakkında indirekt bilgi sağlayabilir. Bir çalışmada, hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı görülmüştür (37). Bu iki parametrenin birlikte kullanıldığı minimal monitorizasyonun gebelik oranında düşüşe neden olmadan etkili olduğu belirtilmektedir (110).

## **2.8.KÖTÜ YANITLI HASTALARDA TEDAVİ**

YÜT uygulamalarında son yıllarda gerçekleşen önemli klinik gelişmelere rağmen hala gonadotropinlerle stimülasyona yeteri kadar yanıt vermeyen, normal yanıtı kadınlarla

kıyaslandığında azalmış over rezervi ve düşük gebelik oranları ile karakterize, kötü yanıtli hasta (poor responder) olarak kategorize edilen tedavisi zor bir hasta grubu söz konusudur (1,2). Kötü over yanıtının (Poor response) bilimsel çevrelerde genel kabul görmüş, evrensel bir tanımlaması henüz ortaya koyulamadığından %9-26 gibi geniş aralıklı bir prevalansı olduğu bildirilmektedir (1). Dolayısı ile bu hasta grubu için önerilen yönetim stratejilerinin sonuçlarının da objektif olarak karşılaştırılıp konsensusa ulaşılabilmesi şimdilik pek mümkün gözükmemektedir.

Kötü yanıt tanımlaması, ileri kadın yaşı varlığı, stimülasyon öncesi klinik değerlendirmede tespit edilen anormal over rezervi testleri sonuçları, kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH) sonucu gelişen follikül sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve elde edilen oosit sayısına dayandırılmaktadır (3).

Kötü over yanıtı, Bologna 2011 ESHRE konsensusunda tanımlanmıştır. Aşağıda belirtilen 3 kriterden en az ikisinin var olması durumunda hastalar kötü yanıtli kabul edilmektedir:

1. İleri kadın yaşı (40 yaş ve üzeri) veya kötü over yanıtı için bilinen herhangi bir risk faktörü varlığı (genetik veya sonradan edinilmiş, kromozom anomalisi veya pelvik enfeksiyon gibi, endometrioma varlığı, geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi almış olmak)
2. Daha önce kötü over yanıtı elde edilen en az 1 siklus (konvansiyonel KOH protokolü ile 3 veya daha az sayıda oosit elde edilmesi)
3. Tedavi öncesi yapılan tetkiklerde anormal bir over rezervi testi sonucu varlığı (AFS< 5-7, AMH: 0.5-1.1 ng/mL, FSH>12 mIU/mL gibi)

Ayrıca maksimum stimülasyon uygulanması sonrasında kötü yanıt alınan 2 siklus varlığı da ileri kadın yaşı veya anormal over rezervi testi sonucu olmasa bile kötü yanıt kabul edilmektedir.

40 yaş üzeri olmaya ek olarak anormal test sonucu olan hastalar da olası kötü yanıtli hastalar olarak kabul edilmektedir.

Yardımla üreme tekniklerinin uygulandığı populasyonun %10'unu oluşturan kötü yanıtli hastalar, kontrollü over hiperstimülasyonuna yetersiz yanıt, yüksek oranda siklus iptalleri ve düşük gebelik oranları ile karakterize olup genel IVF başarı oranlarına ve maliyet etkinliğe olumsuz etkide bulunarak klinikte ümit kırıcı sonuçlara yol açmaktadır (4). İdeal KOH protokolleri arama, kullanılan gonadotropin dozlarını arttırma, farklı gonadotropin preparatlarını deneme, tedavi sikluslarına büyüme hormonu ekleme, mikrodoz flare up veya stop GnRH agonist gibi tedavi alternatiflerini uygulama, CC-HMG kombinasyonlarını

deneme, doğal sıkluslara dönüş gibi girişimlerle bu hastalarda başarı sağlanmaya çalışılmaktadır (3,5,6).

Kötü yanıtı hastaların yönetiminde farklı KOH protokolleri tercih edilmektedir. IVF tedavisi sırasında meydana gelen prematür LH yükselmelerini önlemeye yönelik GnRH analoglarının ve GnRH antagonistlerinin kullanıldığı sıkluslar söz konusudur (2,7). Prematür LH artışlarını önleme amacıyla GnRH analoglarının kullanıldığı sıkluslarda meydana gelen ekstra ovarian supresyonu engellemek için ise GnRH analog dozunu ve kullanım süresini azaltmaya yönelik girişimler öne sürülmüştür (mikrodoz GnRH analog flare up protokolü) (8). GnRH analoglarının bu şekilde mini dozda kullanılmasının bile over fonksiyonlarının aşırı şekilde supresyonuna, daha başarılı klinik sonuçlar elde etmeksizin uzamış sıkluslara ve artmış tedavi masraflarına yol açtığı, analogların over reseptörlerine direkt bağlanarak olası bir direkt olumsuz etkiye neden olduğu bildirilmiştir (4). Son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan GnRH antagonistleri ise tedaviye geç folliküler fazda eklenerek hem prematür LH artışlarını engellerler, hem de azalmış over rezervi olan hastalarda kritik bir periyod olan erken folliküler fazda supresyona yol açmadan kötü yanıtı olgularda GnRH analoglarına bir tedavi alternatifi oluşturmaktadırlar (8,9).

Letrozol, bir aromataz inhibitörüdür, östradiol sentezini bloke ederek negatif feedback'i azaltır ve endojen gonadotropin sekresyonunu artırır. Ayrıca intraovarian androjenlerde artmaya yol ve granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu artırarak kötü yanıtı olgularda overlerin FSH'ya yanıtını yükseltir. Bu olgularda, GnRH antagonistlere Letrozol'ün eklenmesi, IVF sıkluslarında gebelik oranlarını yükseltmeye yönelik alternatif bir girişim olabilir (6,10).

## **2.9.PCOS'LU HASTALARDA TEDAVİ**

PCOS'lu hastalarda klomifen sitrat, gonadotropinler ve hCG ile ovulasyon indüksiyonu sağlanamazsa IVF tedavisi için multifolliküler gelişim sağlanır. Bu olgularda hasta için uygun dozla başlayıp uygun zamanda doz azaltılması ile yeterli sayı ve kalitede oositler elde edilmesi en doğru yaklaşımdır. Bazı hastalarda doz azaltılmasına rağmen yine de masif overyan büyüme olabilir. Çeşitli boyutlarda birçok follikül ve belirgin derecede artmış E<sub>2</sub> seviyeleri ( E<sub>2</sub> >3000 pg/ml) ile kendisini gösterir.

### **Tedavisi:**

a) Siklusu iptal etmek

b)Coasting uygulamak.(Agonist-antagonist tedavisine devam edilse de gonadotropinlere 1-3 gün ara verilir. E<sub>2</sub> seviyeleri normale dönünce hCG uygulanır. Coasting ile büyük folliküller büyüme devam ederken, küçük ve orta boyuttaki folliküllerin gelişimi



engellenmiş olur). Coasting uygulanan siklusların sadece %20-30'u iptal edilmektedir, ayrıca OHSS ( overyan hiperstimulasyon sendromu) riski de azaltılmış olur.

c) Siklusun tamamlanıp oosit toplanması ve fertilizasyon işlemlerinin uygulanması sonrası embryoların saklanması hem siklustan yararlanılmasını sağlar hem de OHSS riskini azaltır.

d) Transferin geciktirilip oosit toplanmasından 5 gün sonraya bırakılması, bu arada OHSS semptomları takip edilir.

PCOS'lu hastaların bir sonraki siklusta prognozları genelde iyidir. PCOS'lu hastalarda hiperandrojenemik mikroçevrenin baskılanması ve insülin rezistansının yenilmesi için ovulasyon indüksiyonu tedavilerinde de bahsedilen 0.5-0.375 mg Deksetazon ve obez olgularda 500-850 mg 2x1 Metformin tedaviye eklenmesi ile olumlu sonuçlar alınmıştır (18,38,97).

## **2.10.ERKEK GAMET KAYNAĞI VE MANİPÜLASYONU**

WHO'ya göre çiftlerin % 51.2'sinde erkek faktör infertilitesi mevcut olup, bunların % 39'unda idiopatik nedenlerle semen analizi anormal bulunmuştur. İkinci büyük kategori hastaların %23'ünü etkileyen varikoseldir ve varikosektomi bu durumun spesifik tedavisi olsa da randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde bu yaklaşımın faydalı olmadığı görülmüştür. Üçüncü kategoride aksesuar bez enfeksiyonu bulunmaktadır.

## **2.11.ERKEK GAMETİ VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)**

### **2.11.1.Ejakülattaki spermatozoa**

Ejakülattaki spermatozoa IUI, konvansiyonel IVF ya da ICSI'de kullanılır, IUI'daki amaç kateter yoluyla servikal mukusu bypass ederek binlerce motil spermatozoanın intrauterin kaviteye verilmesidir. IVF için ise sadece birkaç bin motil spermatozoa yeterlidir. IVF'de normozoospermik spermlerle oositlerin %60-70'i fertilize olurken OAT'lı hastalarda bu oran %50'nin altındadır. IVF ile her dört çiftten birinde fertilizasyon başarısızlığı oluşabilmektedir (109). ICSI'de ise ejakülat spermi kullanıldıktan sonraki fertilizasyon başarısızlığı %3'tür. Fertilizasyon başarısızlığı vakaların yarısında sperm faktörüne (motil spermatozoa olmaması ya da anormal morfolojili sperm ile enjeksiyon) bağlıdır (112) .

### **2.11.2.Anejakülatuar hastalardan elde edilen ejakülatlar**

**Retrograd ejakülasyon :** Ejakülasyonun direkt olarak mesaneye olduğu bu durumda spesifik tedavi yoksa spermatozoalar mastürbasyon sonrası idrardan elde edilir, sayı ve motilite durumuna göre IUI, IVF ya da ICSI uygulanır (111).

**Anejakülasyon:** Akut erektil disfonksiyonlu bazı hastalarda sildenafil asetat kullanımı faydalı olabilir. Nöropati ya da spinal kord yaralanması olan, YÜT gerektiren hastalarda penil

vibrostimulasyon ya da elektrostimulasyon ejakülat elde etmede kullanılan yöntemlerdir (111).

### **2.11.3.Ejaküle olmayan spermatozoa**

**Epididimal spermatozoa:** Obstrüktif azospermili, cerrahinin başarısız olduğu ya da bilateral vaz deferens yokluğu gibi cerrahi endikasyonun olmadığı durumlarda mikrocerrahi epididimal sperm aspirasyonu (MESA) ya da perkütanöz sperm aspirasyonu (PESA) gibi yöntemlerle toplanan spermatozoa YÜT için kullanılır. Bu durumda ICSI yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları sağlar (sırası ile %39-65 ve %12-39/ICSI siklusu)(111).

**Testiküler spermatozoa:** Epididimal fibrozis gibi nedenlerle motil spermatozoa elde edilemediğinde testislerden sperm elde edilmesi alternatif olabilir. Bunun için açık eksizyonel biyopsi (testiküler sperm ekstraksiyonu-TESE), perkütan sperm aspirasyonu (testiküler sperm aspirasyonu-TESA) ya da ince iğne aspirasyonu gibi yöntemler kullanılır. Azospermi ile sonuçlanan primer testiküler disfonksiyonlu olgularda aktif spermatogenezin bulunduğu birkaç seminifer tübül bulunabilir. Eksizyon tekniği ile normal spermatogenezli hastalarda %100 sperm elde edilirken değişik derecelerde matürasyon arresti, germ hücre aplazisi ve tübüler atrofi gösterenlerde bu oran %50-70 tir (113). TESE ve TESA yöntemleri benzer sonuçlara sahip olmakla beraber TESE ile daha fazla sperm elde edilir.

### **2.11.4.İmmatür testiküler gametler**

Spermatozoa elde edilemeyen azospermik hastalarda uzun ve yuvarlak spermatid kullanımı 10 yıldan daha fazla bir zamandan beri kullanılmakla beraber gebelik oranları sınırlıdır (111,114).

## **2.12.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ**

Fekundabiliteyi ve gebelik sonuçlarını arttırmak için oosit, sperm ve embryonun manipüle edilebileceği birçok teknik tanımlanmıştır. Bunlar GIFT, ZIFT, IVF-ET ve ICSI prosedürlerini içermektedir. Bunlardan en çok kullanılanları ilk kez 1970 yılında gerçekleştirilen IVF-ET, ilk kez 1992'de bildirilen ve son yıllarda ağırlık kazanan ICSI prosedürleridir. IVF'e alternatif olarak geliştirilen sırası ile oosit ve spermatozoa ya da fertilize ovumun fallop tüpüne laparoskopik transferi olarak tanımlanan GIFT ve ZIFT yöntemlerinin IVF'e üstünlükleri gösterilememiştir ve bu prosedürler terk edilmiştir.(111,113).

### **2.12.1.İn vitro fertilizasyon (IVF)**

#### **Endikasyonları:**

-Tubal faktör infertilitesi: Pelvik rekonstrüktif cerrahi ile IVF'in karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen mevcut çalışmalarda IVF-

ICSI'nin tubal hastalıktaki rolü bekleme tedavisi ile karşılaştırılmış, tedavisiz 12 aylık kümülatif gebelik oranı %2.4 iken, ilk IVF- ICSI siklusunda bu oran %21 bulunmuştur (47).

-Endometriozis: Erken evre endometrioziste IVF'in bekleme tedavisi, hMG+IUI ya da cerrahi tedaviye üstünlüğü randomize klinik çalışmalarda net olarak gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada, endometriozisli 31 yaş üstü hastalarda IVF ile kontrol grubuna göre daha fazla gebelik oranı elde edilmiştir (%59'a karşı %29) . Gebelik oranına bakıldığında endometriozisli hastalarda IVF tedavisi tubal hastalıktaki IVF başarısına benzer bulunmuştur (%31'e karşı %32) (49).

-Erkek faktörü: Geri dönüşümsüz minimal ya da orta derecede anormal semen parametrelerine sahip hastalar IVF için adaydırlar. Ancak, total motil sperm sayısı 1.5 milyondan az (ya da a+b <500000) ve normal morfolojide sperm sayısı az (<%4) olanlarda IVF başarısı zayıftır.

-İdiopatik infertilite: Bu hastalarda ampirik gonadotropin+IUI tedavisine cevap alınmadığında IVF başarılı olabilir. Bir klinik çalışmada IVF ile siklus başına klinik gebelik oranı tubal faktör infertiliteli hastalara benzer bulunmuş (%21 e karşı %22), ancak fertilizasyon oranı daha düşük bulunmuştur (%44'e karşı %56) (50).

-PCOS: Klomifen ve gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu sağlanamamış PCOS'lular için IVF alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Tubal faktör infertiliteli hastalarla karşılaştırıldığında fertilizasyon oranı daha az (%57'ye karşı %66) ancak, klinik gebelik oranları (%23 e karşı %26) ve çoğul gebelik oranları (%19'a karşı %16) benzer bulunmuştur (76).

-İmmünolojik infertilite: Bir çalışmada IVF ile %32 oranında klinik gebelik oranları bulunmuştur. Antikorlar yoğun olduğunda ICSI daha başarılı olabilir (76,111).

-Multipl faktörlü infertilite

-Kanserli hastalarda

1986'dan 1998'e kadar IVF siklusu başına doğum oranlarında %9'dan %25'e kadar artış olmuştur. IVF prosedürü için toplanan semen, swim up ya da gradient sentrifugasyon yöntemleri ile işleme tabii tutulur. Düşük sperm konsantrasyonu durumlarında gradient santrifugasyon yöntemi ile fertilizasyon kapasitesi daha fazladır. Ardından proteinle desteklenmiş ortamda kapasitasyonu gerçekleştirilmesi için sperm 4 saate kadar inkübe edilir. Ovum başına yaklaşık en az 100000 kapasite olmuş sperm ovumla beraber inkübe edilir ve 18 saat kadar sonra oositler fertilizasyon için incelenir (76).

Sperm sayısı düşük (ejakülatta 2 milyondan az), motilitesi az ve morfolojisi bozuk olduğunda konvansiyonel IVF başarısız olur (113). Bu durumda, bir ovumun fertilizasyonu

için sadece fonksiyonel bir genomu ve sentrozomu olan bir spermatozanın yeterli olduğu ICSI işlemi kullanılır. Böylece kapasitasyon, hiperaktivasyon, zona pellucida ve oolemanın tanınması ve geçilmesi safhaları atlanmış olur. ICSI'de immotil ve vital olmayan spermatozoa ile fertilizasyon oranları düşüktür. Bunun dışında konsantrasyon, morfoloji (globozoospermi dışında) ve yüksek antisperm antikor konsantrasyonları ICSI başarısını etkilemez. Parsiyel zona diseksiyonu (PZD) ve subzonal sperm enjeksiyonu (SUZI) yöntemleri, fertilizasyon ve gebelik oranları ICSI'den daha düşük olduğu için terk edilmiştir (113,115).

### **2.12.2.İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)**

#### **Endikasyonları:**

-Ejakülattaki spermatozoa

Sperm konsantrasyonu  $<2 \times 10^6$  spermatozoa/mL, astenozoospermi ( $<5\%$  motil spermatozoa), teratozoospermi (kesin kriterlerle  $<4\%$  normal morfoloji), yüksek titrede antisperm antikorlar, konvansiyonel IVF-ET ile tekrarlayan başarısızlık, remisyondaki kanser hastalarında korunmuş olog sperm kullanılması gerektiğinde, ejakülatuar hastalıklar (elektroejakülasyon, retrograd ejakülasyon)

-Epididimal spermatozoa

-Testiküler spermatozoa

İşleme öncelikle toplanan kumulus-oosit komplekslerinin enzimatik ve mekanik prosedürlerle kumulus ve korona hücrelerinden ayrıştırılması ile başlanır. Çıplak bırakılmış oositlerin zona pellusidaları, germinal vezikül ve ilk polar cisimcikleri incelenir. ICSI işleminde haploid kromozoma sahip, 1. polar cisimciği gözlenebilen metafaz II oositler kullanılır. İşleme tabii tutulmuş bu oositler mikroenjeksiyon zamanına kadar inkübe edilir. Diğer taraftan semen örneklerine dansite gradient santrifugasyon uygulayarak motilite ve morfolojik olarak normal olan spermlerin zenginleştirme işlemi yapılır. Ancak aşırı oligozoospermi durumunda sperm hücrelerini kaybetmemek için basit yıkama işlemi yapılır. Epididimal örnekler ise santrifüj edildikten sonra ortasında polivinilpirolidon (PVP) damlacığı bulunan enjeksiyon tabağına konur ve TESE pipeti ile spermatozoonlar toplanarak PVP damlacığına transfer edilir. Testiküler biyopsi örneği alındığı durumlarda mikroskop ile spermatozoa varlığı tespit edildikten sonra, doku uzaklaştırılır ve ortam santrifüj edilerek epididimal örneklere uygulanan işlem yapılır. PVP içinde motiliteleri azalan spermatozoonun önce enjeksiyon pipeti yardımı ile kuyruk yapıları kırılır, ardından aynı pipet yardımı ile oolemma delinerek spermatozoon oosit sitoplazmasının içine verilir. İşlemin ardından yıkanan oositler  $37$  derecede  $5\% O_2$ ,  $5\% CO_2$  ve  $90\% N_2$  'lik atmosferde kültüre edilir. Oositler iki ayrı ya da fragmante polar cisimcik taşıyorsa ve nukleolus içeren iki pronukleus

içeriyorsa fertilize kabul edilir. Normal gelişimli embryolar 2. günde 4; 3. günün sabahında 8 hücre aşamasına gelir. Grade A (iyi kaliteli) embryolarda anükleer fragman oranı 0 iken, Grade B'de %20, Grade C'de %21-50 ve Grade D'de (kötü kaliteli) %50'den fazladır. Grade A, B ve C transfer için uygundur (113,114,116).



Resim 1: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

ICSI sikluslarının değerlendirmesinde, 2431 olgunun %88.9'unda ejaküle sperm, %1.8'inde epididimal sperm ve %9.4 ünde testiküler sperm kullanılmış, elde edilen kumulus oosit komplekslerinin %95'inde intakt oosit olduğu ve bunların %88.6'sının metafaz II oosit olduğu izlenmiştir. ICSI, matür oositlerin %99.8'ine uygulanmış, fertilizasyon oranı %74.2 bulunmuştur. İkinci günde fertilize oositlerin %80.3'ü, 3. günde %72.9'u iyi kalitede embryo aşamasına gelebilmiş, transfer başına implantasyon oranları %15.1 ve gebelik oranları %32.4-%35.7 bulunmuştur (117). Dünya çapında yürütülen bir başka çalışmada 1995'te ejaküle, epididimal ve testiküler spermatozoa kaynaklarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde sırası ile fertilizasyon oranları %64, %62, %52 ve gebelik oranları %21, %22, %19 bulunmuş ve gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (117).

### 3.MATERYAL-METOD

Bu prospektif randomize çalışma, 01.01.2012-01.12.2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Ünitesi'nde gerçekleştirildi. 01.01.2012-01.12.2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Ünitesi'ne başvuran, ICSI işlemi uygulanacak, 18-44 yaş arası toplam 155 kötü yanıtı, primer infertil hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve hastalardan yazılı onam belgeleri alındı.

Kötü yanıtı olgu tanımlaması, Bologna 2011 ESHRE konsensus kriterlerine göre yapıldı (119). Buna göre aşağıda belirtilen 3 kriterden en az 2'sinin var olması durumunda olgu çalışmaya dahil edildi:

1. İleri kadın yaşı (40 yaş ve üzeri) veya kötü over yanıtı için bilinen herhangi bir risk faktörü varlığı (genetik veya sonradan edinilmiş, kromozom anomalisi veya pelvik enfeksiyon gibi, endometrioma varlığı, geçirilmiş over cerrahisi, kemoterapi almış olmak)

2. Daha önce kötü over yanıtı elde edilen en az 1 siklus varlığı (konvansiyonel KOH protokolü ile 3 veya daha az sayıda oosit elde edilmesi)

3. Tedavi öncesi yapılan tetkiklerde anormal bir over rezervi testi sonucu varlığı (AFS< 5-7, AMH: 0.5-1.1 ng/mL, FSH>12 mIU/mL gibi).

Ayrıca maksimum stimülasyon uygulanması sonrasında kötü yanıt alınan 2 siklus varlığı da ileri kadın yaşı veya anormal over rezervi testi sonucu olmasa bile olgunun çalışmaya dahil edilmesi için yeterli kabul edildi.

40 yaş üzeri olmaya ek olarak anormal test sonucu olan hastalar da olası kötü yanıtı hastalar olarak çalışmaya dahil edildi.

Anormal uterin kavite, mental ve fiziksel sağlık problemleri, eşinde azospermi tanısı, DM ve PCOS ve diğer endokrin hastalıklardan biri, uterin fibroid, endokrin, metabolik veya başka bir hastalık, >35 kg/m<sup>2</sup> vücut kitle indeksi (VKİ), overleri yumurta toplama işlemi (oocyte pick up, OPU) için ulaşılamayacak durumda, >15 mm perzistan over kistleri, tedavi edilmemiş hidrosalpenks mevcudiyeti söz konusu olan, gebelik için herhangi bir kontrendikasyonu olduğu gösterilen, nedeni bilinmeyen genital kanama, neoplazi, renal ve hepatik yetmezlik anamnezi olan, çalışma sonuçlarını değiştirebilecek hormonal ilaç kullandığı öğrenilen, ilaç hipersensitivitesi tespit edilen olgular çalışma dışında bırakıldı.

Toplam 155 kötü yanıtı olgu, 3 gruba randomize edildi. 51 olgu içeren 1. gruba GnRH agonist mikrodoz flare up 450, 55 olgu içeren ikinci gruba GnRH antagonist 450, 49

olgu içeren 3. gruba Letrozol-GnRH antagonist 450 protokolleri ile KOH uygulaması yapıldı. Tüm gruplarda gonadotropin olarak Follitropin  $\alpha$  (Gonal-f<sup>®</sup>, Serono, İsviçre), GnRH antagonist olarak Cetrotide<sup>®</sup> (Serono, İsviçre), GnRH agonisti olarak Leuprolide acetate (Lucrin<sup>®</sup>, Abbott, ABD), aromataz inhibitörü olarak Letrozole (Femara<sup>®</sup>, Novartis, İsviçre) kullanıldı. Tedavi öncesi tüm olgular USG ile değerlendirildi, over kisti saptanmayan ve endometriyum kalınlığı <5mm olan olgulara tedavi başlandı. GnRH agonist mikrodoz flare up protokol uygulanan olgularda siklusun 1. günü Leuprolide acetate (Lucrin<sup>®</sup>, Abbott, ABD) 40 mcg 2x1/gün , siklusun 2. ya da 3. günü Follitropin  $\alpha$  (Gonal-f<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) 450 IU/gün dozlarında başlandı ve her iki ilaç da hCG uygulama gününe kadar kullanılmaya devam edildi. GnRH antagonist protokolü uygulanan olgularda siklusun 2. ya da 3. günü Follitropin  $\alpha$  (Gonal-f<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) 450 IU/gün başlandı, GnRH antagonisti (Cetrotide<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) enjeksiyonları multidoz esnek protokol şeklinde ultrasonografi ile 14 mm'lik follikül izlendiğinde 0.25mg/gün dozunda tedaviye eklendi ve her iki ilaç da hCG uygulama gününe kadar kullanılmaya devam edildi. Letrozol-GnRH antagonist protokolü uygulanan olgularda siklusun 2. ya da 3. günü Letrozol (Femara<sup>®</sup>, Novartis, İsviçre) 2,5mg 2x1/gün ve Follitropin  $\alpha$  (Gonal-f<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) 450 IU/gün dozlarında başlandı, GnRH antagonisti (Cetrotide<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) enjeksiyonları multidoz esnek protokol şeklinde ultrasonografi ile 14 mm'lik follikül izlendiğinde 0.25mg/gün dozunda tedaviye eklendi, Letrozol toplam 5 gün kullanılırken Follitropin  $\alpha$  (Gonal-f<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) ve GnRH antagonisti (Cetrotide<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) hCG uygulama gününe kadar kullanılmaya devam edildi. Over yanıtı, ultrasonografik follikülometri ve östradiol düzeyleri ile takip edilerek hastanın yanıtına göre doz azaltılması veya artırılması gerçekleştirildi. Ultrasonografi ile 3 veya daha fazla  $\geq 17$  mm'lik follikül izlendiğinde ve östradiol düzeyi <4000 pg/mL ise tek doz 250 mcg Rekombinant hCG (Ovitrelle<sup>®</sup>, Serono, İsviçre) ovulasyonu tetiklemek maksadı ile uygulandı. hCG uygulamasından 36 saat sonra USG eşliğinde anestezi altında OPU işlemi gerçekleştirildi. 1 veya 2 pronükleer skoru en yüksek ve morfolojik grade'i en yüksek embryo 3. veya 5. günde USG rehberliğinde transfer edildi. Luteal faz, günlük 8% progesterone jel (Crinone<sup>®</sup> %8 gel, Serono, İsviçre) ile OPU gününde başlamak üzere ve transdermal östrojen (Climara TTS<sup>®</sup>, Bayer, Almanya) ile transfer gününde başlamak üzere desteklendi. Ayrıca OPU sonrası hastalara Doksisisiklin, Asetil salisilik asit ve Folik asit oral preparatları da kullanıldı. Embryo transferinden 12 gün sonra kanda gebelik testi ( $\beta$  hCG) istendi. Transvaginal USG ile gestasyonel kesenin görülmesi klinik gebelik olarak tanımlandı.

Yaş, infertilite nedeni, infertilite süresi, vücut kitle indeksi, menstrüel siklusun 3. gününde bakılan hormon (TSH, FSH, LH, E<sub>2</sub>, PRL) değerleri, antral follikül sayısı, YÜT stimülasyon protokolü, stimülasyon süresi, kullanılan toplam FSH miktarı, follikül gelişimi, hCG günü, hCG günü östradiol düzeyi, hCG günü endometriyum kalınlığı, hCG günü follikül sayısı, elde edilen oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilizasyon oranları, embryo kalitesi, transfer edilen embryo sayısı, implantasyon ve klinik gebelik oranları (transvaginal USG ile gestasyonel kesenin görülmesi), OHSS ve çoğul gebelik oranları, siklus iptal oranları, tedavi masrafları gibi siklus özellikleri, embriyolojik veriler ve tedavi sonuçları kaydedildi. Grupların verileri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 16 programı, gruplar arasındaki parametrik bağımlı değişkenlerde ANOVA ve Post hoc Tukey testleri, sınıflayıcı (nominal) verilerde X<sup>2</sup> testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.





#### 4.BULGULAR

01.01.2012-01.12.2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Ünitesi'ne başvuran, ICSI işlemi uygulanan, 18-44 yaş arası toplam 155 kötü yanıtlı, primer infertil hastaya GnRH agonist mikrodoz flare up 450 (n=51), GnRH antagonist 450 (n=55), Letrozol GnRH antagonist 450 (n=49) protokolleri uygulanarak KOH yapıldı. Üç çalışma grubu, olguların sosyodemografik özellikleri, bazal hormon değerleri, stimülasyon özellikleri, embryolojik bulgular ve gebelik oranları açısından karşılaştırıldı.



Tablo III. GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının sosyodemografik özellikleri ve bazal hormon değerleri

	Grup 1 (GnRH agonist mikrodoz flare up 450) (n=51) (ort.+std.sapma)	Grup 2 (GnRH antagonist 450) (n=55) (ort.+std.sapma)	Grup3 (Letrozol GnRH antagonist 450) (n=49) (ort.+std.sapma)	p
Ortalama Yaş (yıl)	35.80+/-5.44	35.45+/-5.32	35.02+/-5.20	p>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.79+/-3.34	25.86+/-6.25	25.28+/-3.66	p>0.05
İnfertilite süresi (yıl)	7.31+/-4.86	7.21+/-5.41	7.63+/-6.21	p>0.05
Bazal FSH Değeri (IU/L)	12.38+/-4.76	10.96+/-3.67	10.58+/-4.08	p>0.05
Bazal LH Değeri (IU/L)	8.08+/-4.91	5.86+/-3.44	6.80+/-4.09	p>0.05
Bazal E <sub>2</sub> Değeri (pg/mL)	52.15+/-22.94	51.13+/-23.82	51.98+/-24.75	p>0.05
PRL (ng/mL)	12.27+/-5.84	15.08+/-8.22	12.66+/-6.88	p>0.05
AMH (ng/mL)	0.30+/-0.28	0.51+/-0.40	0.39+/-0.35	p=0.010* p1-2<0.05*
TSH (mIU/mL)	1.94+/-1.08	1.96+/-1.02	2.01+/-1.09	p>0.05
Toplam antral follikül sayısı	3.43+/-2.60	4.18+/-2.42	4.57+/-1.97	p>0.05

**VKİ:** Vücut kitle indeksi, **FSH:** Follikül stimulan hormon, **LH:** Luteinizan hormon, **E<sub>2</sub>:** Östradiol, **AMH:** Anti-müllerian hormon, **PRL:** Prolaktin, **TSH:** Tiroid stimulan hormon  
\*p<0.05: gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut

Tablo III'de GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının sosyodemografik özellikleri ve bazal hormon değerleri

görülmektedir. Her üç grup arasında yaş, VKİ, infertilite süresi, bazal FSH-LH-E<sub>2</sub>-PRL-TSH konsantrasyonları ve toplam antral follikül sayısı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. AMH konsantrasyonu üç grup arasında GnRH antagonist 450 protokolde anlamlı olarak yüksek saptanırken bu fark GnRH agonist mikrodoz flare up 450 ve GnRH antagonist 450 protokolleri arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı (p<sub>1-2</sub><0.005 iken p<sub>2-3</sub> ve p<sub>1-3</sub>>0.05).

Tablo IV. GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının stimülasyon özellikleri

	Grup 1 (GnRH agonist mikrodoz flare up 450) (n=51) (ort.+std.sapma)	Grup 2 (GnRH antagonist 450) (n=55) (ort.+std.sapma)	Grup3 (Letrozol GnRH antagonist 450) (n=49) (ort.+std.sapma)	p
Kullanılan toplam gonadotropin dozu (IU)	3935.29+/-1253	4164.54+/-1276	3737.75+/-837.8	p>0.05
Stimülasyon süresi (gün)	8.74+/-2.78	9.25+/-2.83	8.30+/-1.86	p>0.05
hCG günü	11.00+/-1.93	10.93+/-2.11	10.86+/-1.64	p>0.05
hCG günü E <sub>2</sub> seviyesi (pg/mL)	1138.90+/-843.4	955.55+/-688.11	548.07+/-271.76	p=0.001* p <sub>1-3</sub> <0.05* p <sub>2-3</sub> <0.05*
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	9.84+/-2.17	9.99+/-2.02	9.75+/-2.11	p>0.05
hCG günü follikül sayısı	3.68+/-2.76	4.10+/-2.53	3.36+/-1.73	p>0.05
Siklus iptali oranı	19 (%37.3)	8 (%14.5)	11 (%22.4)	p=0.023* p <sub>1-2</sub> <0.05*
Masraf (TL)	3161.6+/-971.58	3481.0+/-1089.1	3213.1+/-753.83	p>0.05

**hCG:** Human koryonik gonadotropin, **E<sub>2</sub>:** Östradiol

\*p<0.05: gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut

Tablo IV’de GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının stimülasyon özellikleri sunulmuştur. Her üç grup arasında kullanılan toplam gonadotropin dozu, stimülasyon süresi, hCG günü, hCG günü endometriyum kalınlığı, hCG günü follikül sayısı ve masraf açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. hCG günü E<sub>2</sub> seviyesi üç grup kıyaslandığında GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (p1-3<0.05), Letrozol GnRH antagonist 450 grubunda GnRH agonist mikrodoz flare up 450 ve GnRH antagonist 450 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p1-3<0.05 ve p2-3<0.05) . Siklus iptal oranı ise üç grup kıyaslandığında GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubunda GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p1-2<0.05).

Tablo V. GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının embriyolojik bulguları

	Grup 1 (GnRH agonist mikrodoz flare up 450) (n=51) (ort.+std.sapma)	Grup 2 (GnRH antagonist 450) (n=55) (ort.+std.sapma)	Grup3 (Letrozol GnRH antagonist 450) (n=49) (ort.+std.sapma)	p
Toplanan oosit sayısı	4.00+/-2.73	4.40+/-2.68	2.52+/-1.89	p=0.002* p1-3<0.05* p2-3<0.05*
MI oosit	0.7+/-0.93	0.59+/-0.74	0.42+/-0.85	p>0.05
MII oosit	2.77+/-2.27	3.23+/-2.46	1.86+/-1.63	p=0.017* p2-3<0.05*
GV	0.25+/-0.68	0.38+/-0.70	0.13+/-0.41	p>0.05
Fertilize olan oosit sayısı	2.03+/-2.15	2.70+/-2.15	1.57+/-1.67	p=0.038* p2-3<0.05*
Fertilizasyon oranı	0.69+/-0.39	0.88+/-0.53	0.81+/-0.45	p>0.05
Toplam embryo sayısı	2.06+/-2.17	2.78+/-2.25	1.50+/-1.52	p=0.015* p2-3<0.05*
Kaliteli embryo sayısı (G1+G2)	0.90+/-0.97	1.40+/-1.46	0.89+/-0.72	p>0.05
Transfer edilen embryo sayısı	0.87+/-0.75	1.23+/-0.66	0.94+/-0.56	p=0.037* p1-2<0.05*

**MI:** Metafaz I, **MII:** Metafaz II, **G1:** Anükleer fragman %0, **G2:** Anükleer fragman %0-%20

\*p<0.05: gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut

Tablo V’de GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının embriyolojik bulguları sunulmuştur. Toplanan oosit sayısı,

MII oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, toplam embryo sayısı ve transfer edilen embryo sayısı GnRH antagonist 450 grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Toplanan oosit sayısı Letrozol GnRH antagonist 450 grubunda GnRH agonist mikrodoz flare up 450 ve GnRH antagonist 450 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p_{1-3}$  ve  $p_{2-3} < 0.05$ ). MII oosit sayısı GnRH antagonist 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{2-3} < 0.05$ ). Fertilize olan oosit sayısı GnRH antagonist 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{2-3} < 0.05$ ). Toplam embryo sayısı GnRH antagonist 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{2-3} < 0.05$ ). Transfer edilen embryo sayısı GnRH antagonist 450 grubunda GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{1-2} < 0.05$ ). MI oosit sayısı, GV sayısı, kaliteli embryo sayısı ve fertilizasyon oranları açısından ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Tablo VI. GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının ICSI sonuçları

	Grup 1 (GnRH agonist mikrodoz flare up 450)	Grup 2 (GnRH antagonist 450)	Grup3 (Letrozol GnRH antagonist 450)	p
İmplantasyon oranı	0.25+/-0.90	0.34+/-1.01	0.13+/-0.63	$p > 0.05$
Transfer başına gebelik	4 (%12.4)	7 (%14.9)	3 (%7.9)	$p > 0.05$
Siklus başına gebelik	4 (%7.9)	7 (%12.7)	3 (%6.1)	$p > 0.05$
Klinik gebelik	3 (%5.9)	5 (%9.1)	1 (%2.0)	$p > 0.05$
Biyokimyasal gebelik	1 (%2.0)	2 (%3.6)	2 (%4.1)	$p > 0.05$
Devam eden gebelik	3 (%5.9)	5 (%9.1)	1 (%2.0)	$p > 0.05$
Eve bebek götürme	2 (%3.9)	4 (%7.3)	1 (%2.0)	$p > 0.05$

\* $p < 0.05$ : gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut

Tablo VI'da GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 gruplarının ICSI sonuçları sunulmuştur. Gebelik oranları açısından üç grup kıyaslandığında gebelik oranları mikrodoz flare up grubunda %7.9 (4 hasta), antagonist grubunda %12.7 (7 hasta), Letrozol-antagonist grubunda %6.1 (3 hasta) saptandı. Mikrodoz flare up grubunda 1 hastada biyokimyasal gebelik, 3 hastada devam eden gebelik, 2 hastada eve bebek götürmeyle sonuçlanan gebelik saptandı. Antagonist grubunda 2 hastada biyokimyasal gebelik, 5 hastada devam eden gebelik, 4 hastada eve bebek götürmeyle sonuçlanan gebelik saptandı. Letrozol antagonist grubunda 2 hastada biyokimyasal gebelik, 1 hastada eve bebek götürmeyle sonuçlanan gebelik saptandı. Bu sonuçlara göre üç grup arasında biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik ve eve bebek götürme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca siklus başına gebelik oranları, transfer başına gebelik oranları ve implantasyon oranları açısından da her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

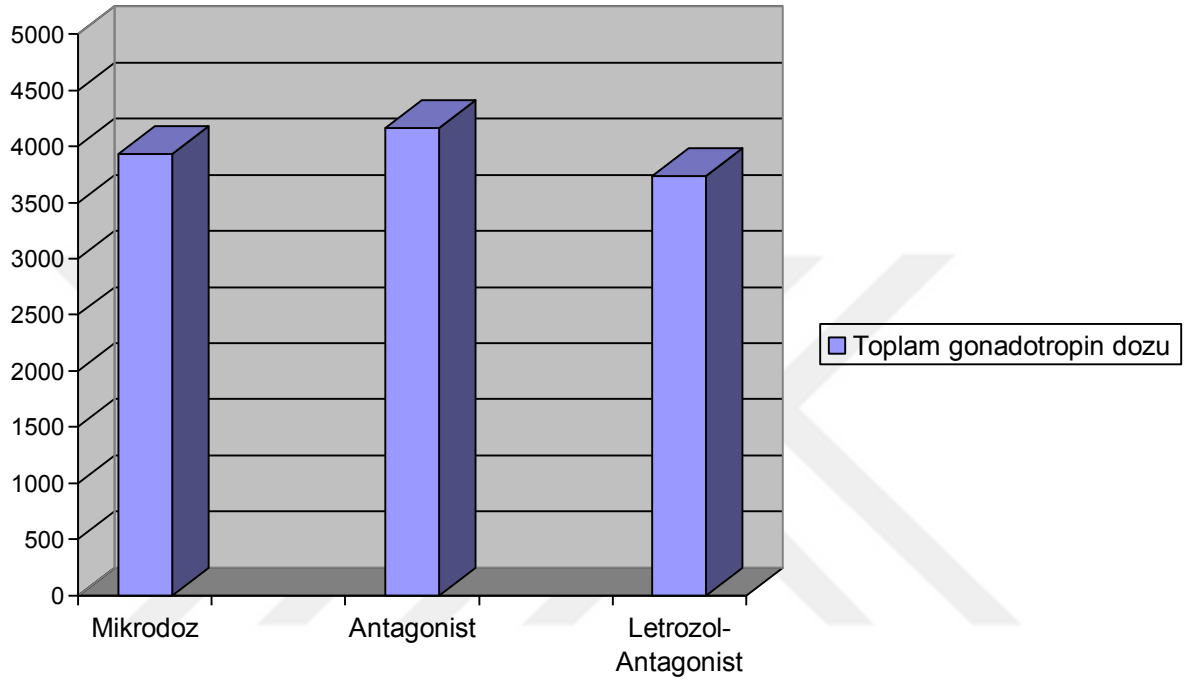
Tablo VII. Siklus iptalleri

İptal nedeni	Mikrodoz	Antagonist	Letrozol- Antagonist
Dominant follikül gelişmemesi	17 (%33.3)	5 (%9.06)	11 (%22.4)
Spontan ovulasyon	0 (%0)	1(%1.81)	0 (%0)
Hasta uyumsuzluğu	2 (%3.9)	2(%3.62)	0 (%0)

Mikrodoz flare up grubunda 19 (%37.3), antagonist grubunda 8 (%14.5), Letrozol-antagonist grubunda 11 (%22.4) hastada siklus iptal edildi. Mikrodoz flare up grubunda 17 hastada dominant folikül gelişmemesi, 2 hastada hastaların tedaviye uyumsuzluğu nedeniyle siklus iptal edilmiştir. Antagonist grubunda 5 hastada dominant folikül gelişmemesi, 1 hastada spontan ovulasyon olması, 2 hastada hastaların tedaviye uyumsuzluğu nedeniyle siklus iptal edilmiştir. Letrozol-antagonist grubunda 11 hastada dominant folikül gelişmemesi nedeniyle siklus iptal edilmiştir. Her üç grupta da OHSS görülmemiştir. Buna göre mikrodoz flare up grubunda siklus iptalinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterildi ( $p=0.023$ ). Siklus iptal oranı üç grup kıyaslandığında mikrodoz flare up grubunda antagonist grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{1-2}<0.05$ ).

## GRAFİK 1:

### Toplam gonadotropin dozu

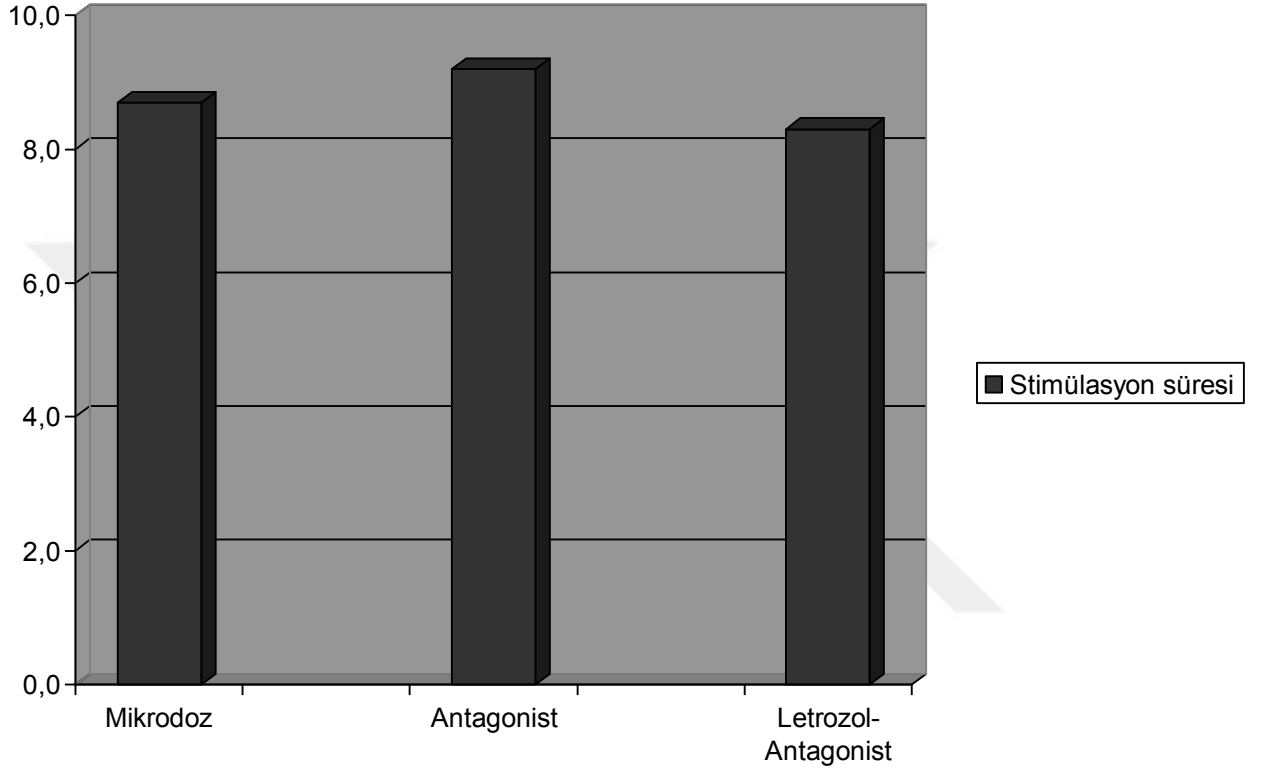


Kullanılan toplam gonadotropin dozu mikrodoz flare up protokolü uygulanan hastalarda  $3935.29 \pm 1253.04$  IU/L, antagonist protokol uygulananlarda  $4164.54 \pm 1276.37$  IU/L, Letrozol-antagonist protokolü uygulananlarda  $3737.75 \pm 837.87$  IU/L idi. Üç grup arasında kullanılan toplam gonadotropin dozu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo IV, Grafik 1).



## GRAFİK 2:

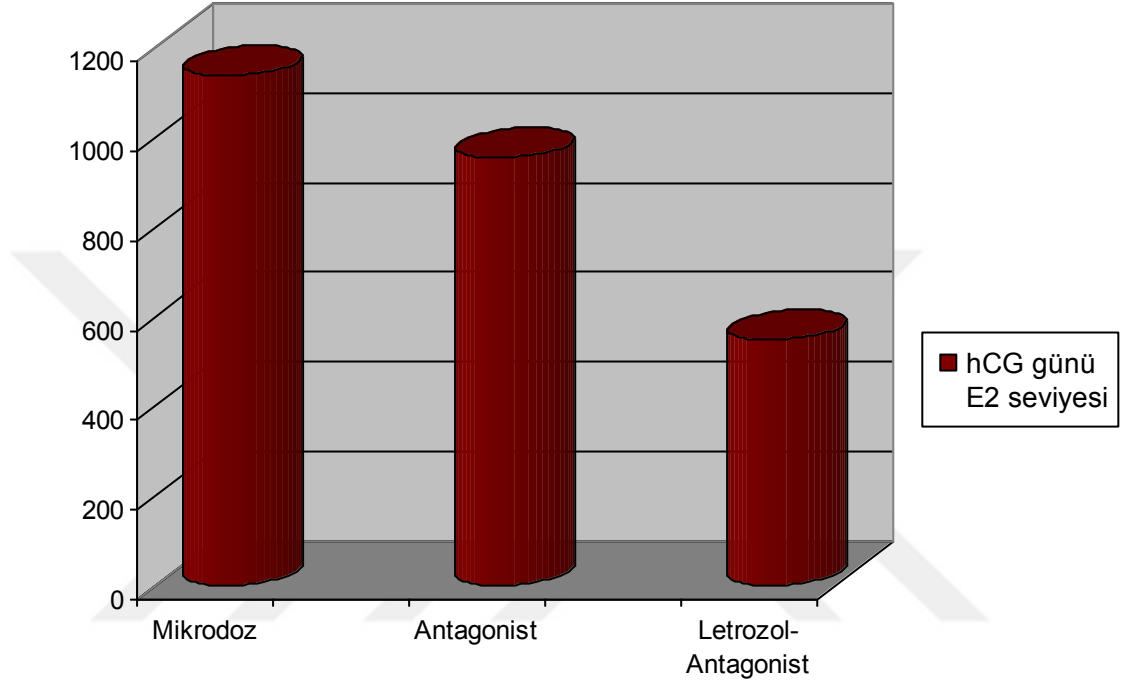
### Stimülasyon süresi



Gonadotropin kullanım süresi mikrodoz flare up protokolü uygulanan hastalarda 8.74±2.78 gün, antagonist protokol uygulananlarda 9.25±2.83 gün, Letrozol-antagonist protokolü uygulananlarda 8.30±1.86 gün idi. Gonadotropin kullanım süreleri açısından üç grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo IV, Grafik 2).

### GRAFİK 3:

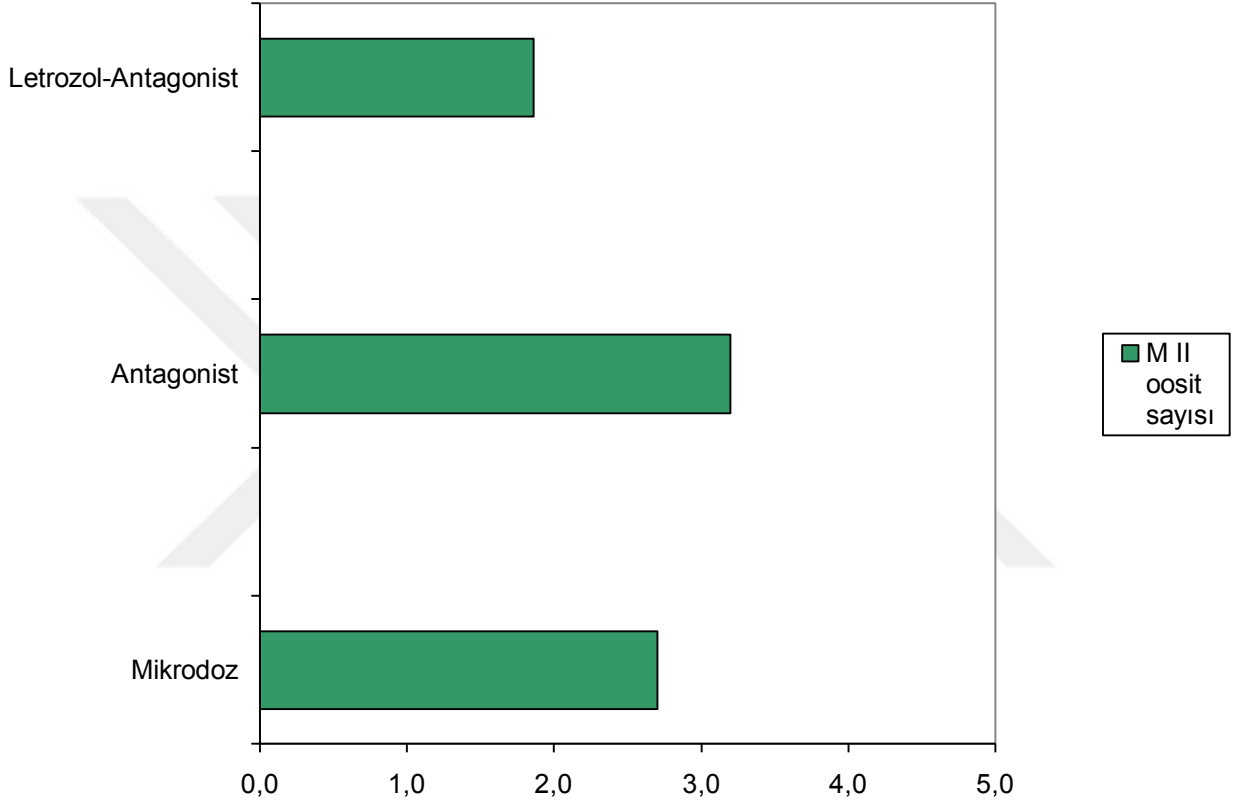
#### hCG günü E<sub>2</sub> seviyeleri



hCG günü E<sub>2</sub> seviyesi üç grup kıyaslandığında GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ( $p_{1-3} < 0.05$ ), Letrozol GnRH antagonist 450 grubunda GnRH agonist mikrodoz flare up 450 ve GnRH antagonist 450 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p_{1-3} < 0.05$  ve  $p_{2-3} < 0.05$ ) (Tablo IV, Grafik 3).

#### GRAFİK 4:

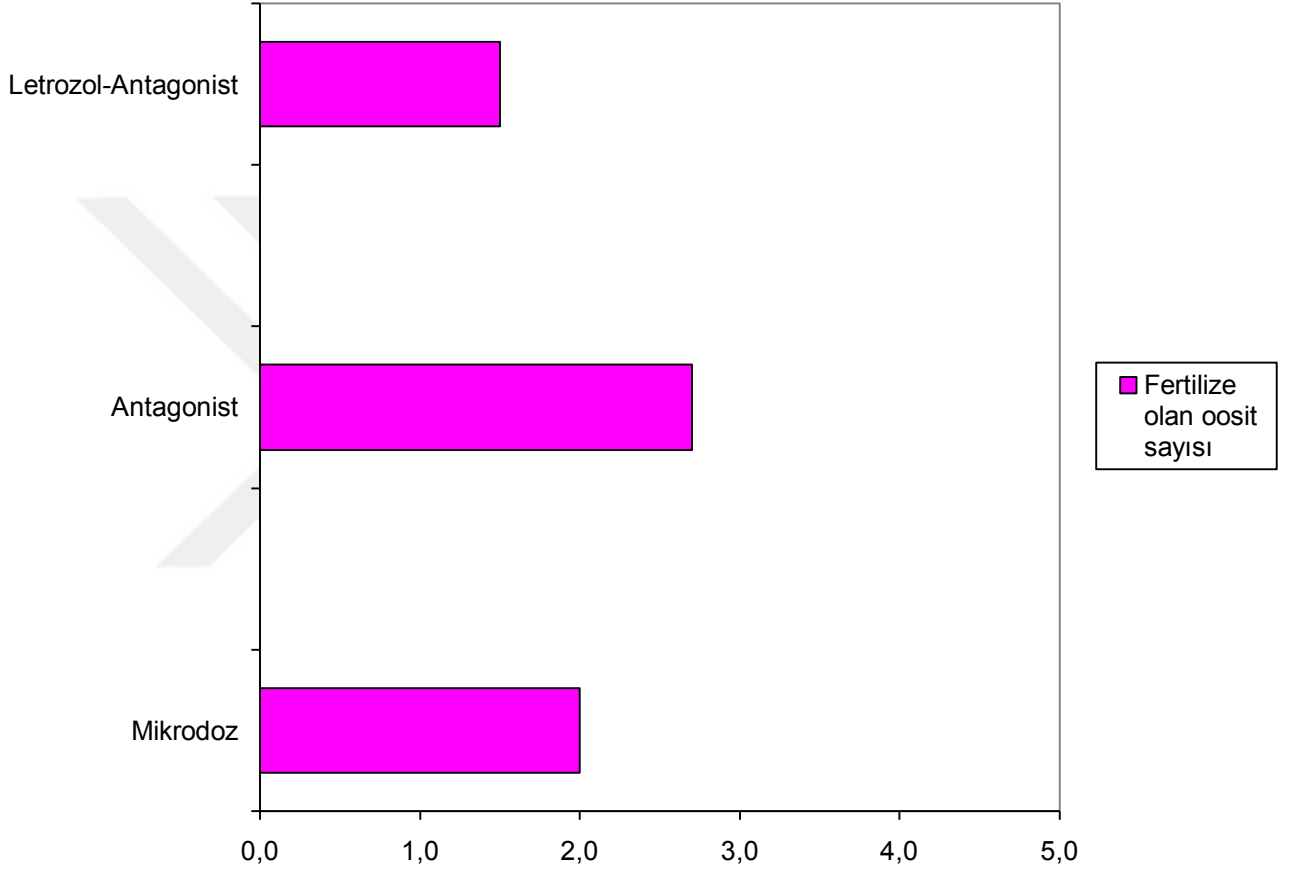
#### M II oosit sayısı



MII oosit sayısı GnRH antagonist 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{2-3} < 0.05$ ) (Tablo V, Grafik 4).

## GRAFİK 5:

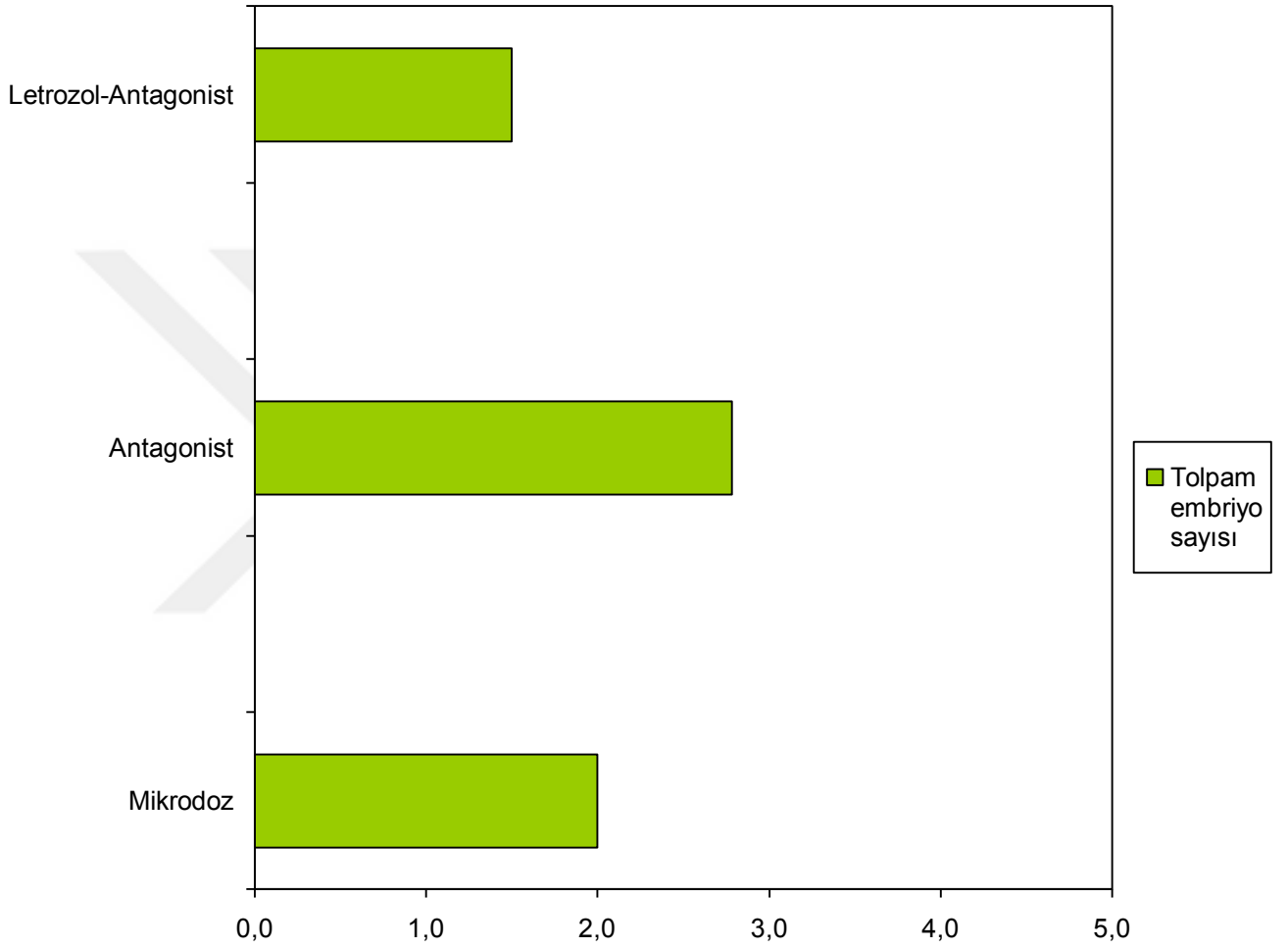
### Fertilize olan oosit sayısı



Fertilize olan oosit sayısı GnRH antagonist 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{2-3} < 0.05$ ) (Tablo V, Grafik 5).

## GRAFİK 6:

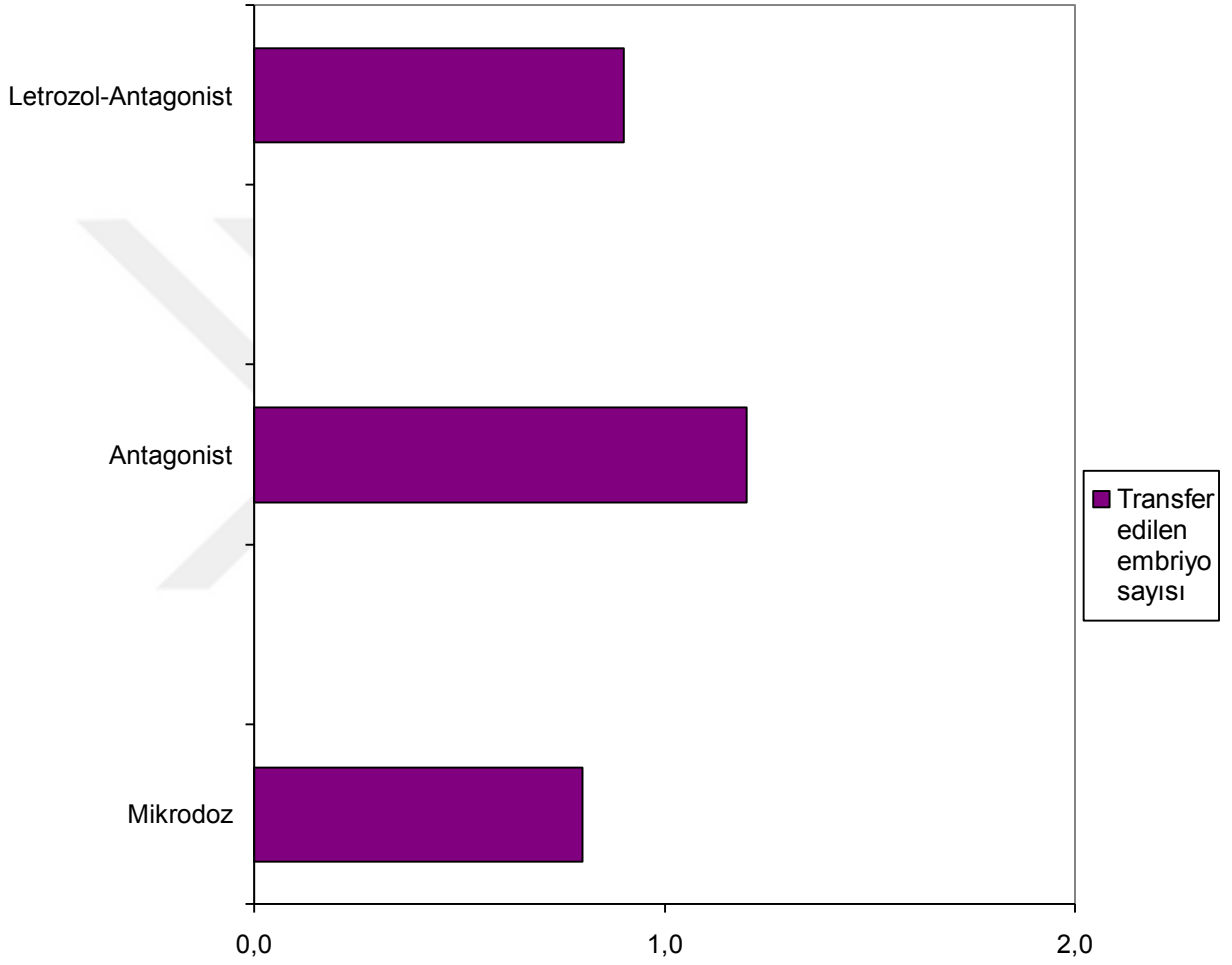
### Toplam embriyo sayısı



Toplam embriyo sayısı GnRH antagonist 450 grubunda Letrozol GnRH antagonist 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{2-3} < 0.05$ ) (Tablo V, Grafik 6).

## GRAFİK 7:

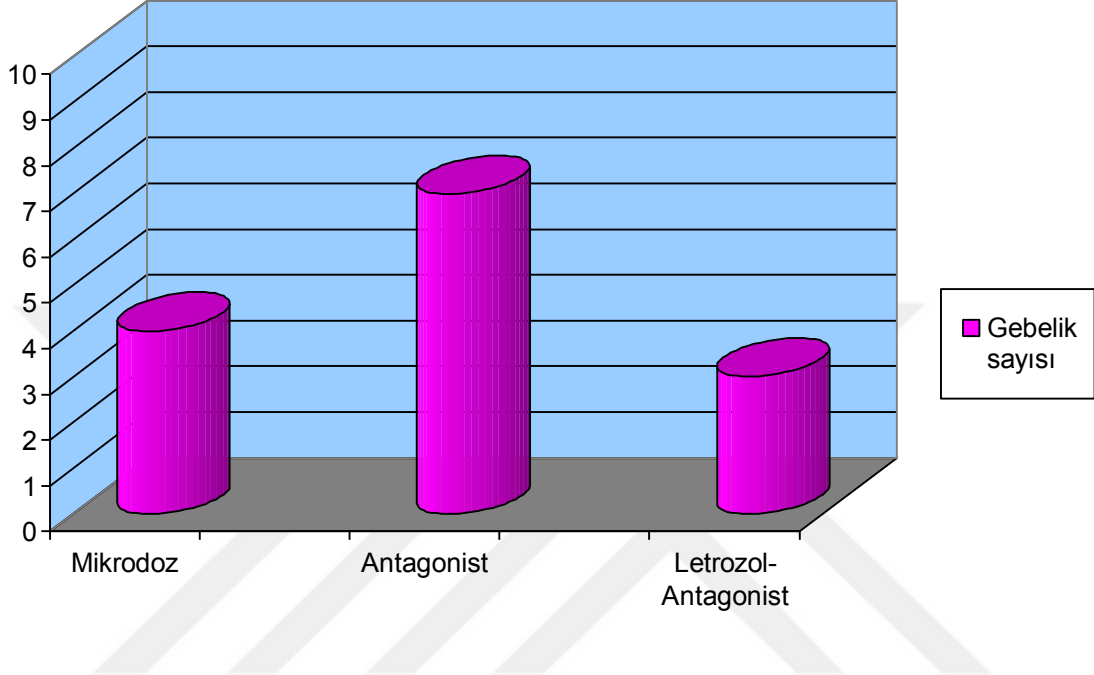
### Transfer edilen embriyo sayısı



Transfer edilen embriyo sayısı GnRH antagonist 450 grubunda GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p_{1-2} < 0.05$ ) (Tablo V, Grafik 7).

## GRAFİK 8:

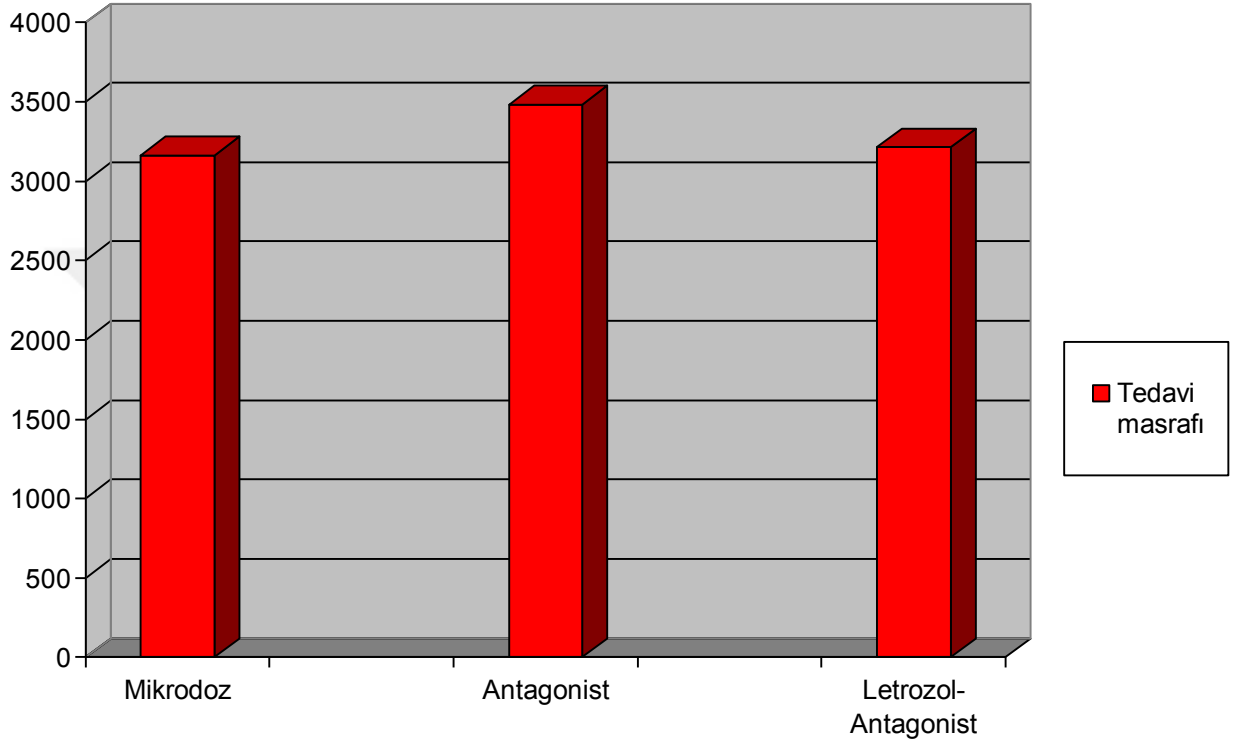
### Gebelik oranları



Gebelik oranları açısından üç grup kıyaslandığında gebelik oranları mikrodoz flare up grubunda %7.9 (4 hasta), antagonist grubunda %12.7 (7 hasta), Letrozol-antagonist grubunda %6.1 (3 hasta) saptandı. Mikrodoz flare up grubunda 1 hastada biyokimyasal gebelik, 3 hastada devam eden gebelik, 2 hastada eve bebek götürmeyle sonuçlanan gebelik saptandı. Antagonist grubunda 2 hastada biyokimyasal gebelik, 5 hastada devam eden gebelik, 4 hastada eve bebek götürmeyle sonuçlanan gebelik saptandı. Letrozol antagonist grubunda 2 hastada biyokimyasal gebelik, 1 hastada eve bebek götürmeyle sonuçlanan gebelik saptandı. Bu sonuçlara göre üç grup arasında biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik ve eve bebek götürme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca siklus başına gebelik oranları, transfer başına gebelik oranları ve implantasyon oranları açısından da her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p=0.798) (Tablo VI, Grafik 8).

## GRAFİK 9:

### Tedavi masrafları



Tedavi masrafları açısından üç grup kıyaslandığında tedavi masrafı mikrodoz flare up grubunda 3161.6 $\pm$ 971.5 TL, antagonist grubunda 3481.0 $\pm$ 1089.1 TL, Letrozol-antagonist grubunda 3213.1 $\pm$ 753.8 TL saptandı. Bu sonuca göre tedavi masrafları açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo IV, Grafik 9).



## 5.TARTIŞMA

Doğal sikluslarda %20'lere varan prematür endojen LH artışı, GnRH agonistlerinin kullanılmaya başlanması ile %2'ye düşmüştür (119). Agonist kullanılmasıyla embryo kalitesini arttırmaktan ziyade total oosit sayısının ve embryo sayısının artması ile gebelik oranlarında artış izlenmiştir (120). Buna karşın agonistlerin uzun pituiter desensitizasyon periyodu nedeniyle tedavi uzamış, hastalar östrojen yoksunluk semptomları yaşamış, kullanılan gonadotropin miktarı artmış ve dolayısı ile OHSS riski de yükselmiştir (120,121). Agonistlerin istenmeyen etkilerini taşımayan ancak aynı oranda endojen LH supresyonu yapabilecek ürünlere ihtiyaç duyulmuştur. Pituiter GnRH reseptörlerine endojen GnRH'dan daha yüksek afinite ile bağlanıp, LH salınımını inhibe eden ilk GnRH antagonistleri 25 yıldan daha uzun bir zaman önce sentezlenmiştir. Ancak bu ürünlerin histaminik yan etkileri, klinik kullanımlarını engellemiştir. Histaminik yan etkisi olmayan ilk üçüncü jenerasyon antagonist olan Cetorelix ile insan dahil çeşitli canlı türlerinde gonadotropin salgılanmasının güvenli ve etkin bir şekilde inhibe edildiği görülmüştür. Bu etki sırasında reseptörler fonksiyonelliğini yitirmemekte, böylece yeterli doz GnRH ya da agonistleri ile gonadotropin salınımı tekrar oluşabilmekteydi. Fare deneylerinde 2.5 mcg'lık doz ile 4 saat gibi kısa bir sürede serum LH seviyesinde >%80 düşme tespit edilirken, bu etkinin 24 saat gibi bir süre sonrası geri döndüğü görülmüştür (120). Aynı dozla insanlarda da benzer etki görülmüştür (122). Faz I çalışmaları antagonist etkisinin doza bağımlı olduğunu ve bu etkinin tedavide esneklik sağlayabileceğini göstermiştir (121,78). Böylece, GnRH agonistlerine iyi bir alternatif olabileceği varsayılan Cetorelix'in, agonist protokolü kadar etkin olup olmadığını araştıran gerek randomize kontrollü, gerekse retrospektif çok sayıda çalışma yapılmıştır (120,121).

GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolü, kötü yanıtı hastalarda en sık kullanılan KOH protokolüdür. Düşük doz GnRH agonisti kullanımı erken folliküler fazda endojen gonadotropin salınımını artırarak ovaryen cevabı arttırmaktadır. Bu protokol kullanımında overyan cevabın ve klinik sonuçların iyileştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. (123-126).

Letrozol güçlü ve oldukça spesifik bir nonsteroidal aromataz inhibitörü olup ilk olarak postmenopozal kadınlarda meme kanserinde östrojen üretimini baskılamak amaçlı kullanımı onaylanmıştır (127). Letrozol, östradiol sentezini bloke ederek negatif feedback'i azaltır ve endojen gonadotropin sekresyonunu artırır. Letrozolün, overyan estrojen sentezinde prekürsör olarak ve overyan follikül üretiminde granüloza hücrelerinde FSH reseptörünü artırarak temel bir rol oynayan intraovaryen androjenlerin etkinliğini artırarak kötü over

yanıtlı hastalarda başarıyı arttırdığı gösterilmiştir (128). Ön çalışmalar letrozol kullanımıyla kullanılan gonadotropin miktarının ve toplanan oosit sayısının azaldığını göstermiştir (129, 130).

Yaralı ve arkadaşlarının yapmış oldukları toplam 885 olguyu kapsayan retrospektif bir çalışmada 673 hastaya GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolü, 212 hastaya GnRH antagonist-letrozol protokolü uygulanmıştır (130). Bu çalışmada Letrozol-GnRH antagonist protokolünde stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu ve hCG günü E<sub>2</sub> düzeyinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Letrozol-GnRH antagonist kullanılan hastalarda GnRH agonist mikrodoz kullanılan hastalara göre toplam oosit ve MII oositlerin sayısının da anlamlı farklılık arzedecek şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Bu fark Yaralı ve arkadaşlarının çalışmasının retrospektif bir çalışma olması ve grupların randomize edilememiş olmasından dolayı overyan yanıtı daha kötü olan hastaların GnRH antagonist-Letrozol protokolüne alınmış olmasından kaynaklanabilir. Oktay ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise GnRH antagonist-Letrozol protokolünde MII oosit/ oosit oranının düşük olması nedeniyle hCG uygulamasının follikül çapının 20mm'ye ulaşmasıyla yapılması önerilmiştir (132). Bizim çalışmamızda, kullanılan toplam gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi açısından gruplar arasında fark izlenmedi. hCG günü E<sub>2</sub> seviyesi GnRH agonist mikrodoz flare-up grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, Letrozol-GnRH antagonist grubunda anlamlı düzeyde düşük saptandı. Elde edilen oosit sayısı ve MII oositleri de antagonist grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Scott ve Navot ilk kez zayıf over yanıtı hastalarda GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolü long GnRH agonist protokolle karşılaştırmışlar, hCG günü peak E<sub>2</sub> seviyelerinin, matür oosit sayısının GnRH agonist mikrodoz flare-up protoklünde daha yüksek olduğunu saptamışlardır (125). Schoolcraft ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada da GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolün hem overyan cevap hem de gebelik oranları açısından başarılı olduğu gösterilmiştir (124). Akman ve arkadaşlarının yaptığı ve Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı iki randomize kontrollü çalışmada GnRH agonist mikrodoz flare-up ve GnRH antagonist protokolleri karşılaştırılmış, sonuçta benzer siklus iptal ve gebelik oranları saptanmış (133-134). Bizim çalışmamızda ise, siklus iptal oranları GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolünde anlamlı düzeyde yüksek saptanırken gebelik oranları açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Garsia-Valesco ve arkadaşlarının yapmış olduğu 147 hastayı içeren bir çalışmada GnRH antagonist-Letrozol protokolüyle long GnRH agonist protokolü karşılaştırılmıştır. Antagonist-Letrozol protokolünde elde edilen oosit sayısı ve gebelik oranı diğer gruba göre

anlamli olarak yu'kse'k bulunmu'stur (130). Bizim 'alışmamızda toplanan oosit ve MII oosit sayısı GnRH antagonist protokol uygulanan grupta diğer gruplara g'ore anlamli d'uzeyde yu'kse'k saptandı.

Humaidan ve arkadaşlarının 2005'de yaptıkları 'alışmada, poor responder hastalarda Long GnRH agonist down regulyonu protokol' u ile karşılaştırıldığında CRASH (Siklusun 23. g'unu sc 3 mg Cetorelix asetate, takip eden siklusun 2. g'un'nde 300IU rFSH 8 g'un ve 14 mm'lik follik'ul gelişimi sonrası 0.25 mg Cetorelix'in hCG g'un'ne kadar uygulanması.) protokol' u ile istatiks'el olarak anlamli d'uzeyde daha fazla sayıda follik'ul, oosit ve transfer edilebilecek embryo elde edildiği g'osterilmiştir (23).

Toplanan total oosit sayısı ve MII oosit sayısının, ortalama embryo transfer sayısını ve gebelik oranlarını indirekt olarak etkilediği d'uşun'lmektedir (139). Daha fazla sayıda MII oosit varlığı ile daha yu'kse'k kalitede embryoların oluşma şansının da artacağı beklenmektedir. Nitekim KOH'un da amacı budur. Bizim 'alışmamızda toplanan ortalama oosit sayısı ve MII oosit sayısı GnRH antagonist protokol uygulanan grupta diğer iki gruba g'ore anlamli d'uzeyde yu'kse'k saptandı. Toplam embryo sayısı ve transfer edilen embryo sayısı da yine GnRH antagonist protokol uygulanan grupta diğer iki gruba g'ore anlamli d'uzeyde yu'kse'k saptandı. 'alışmaların 'oğunda gruplar arasında total oosit sayısı a'ısından fark izlenmezken (139,140,141), Ludwig'in metaanalizinde GnRH antagonist grubunda ortalama 2.6 oosit daha az toplandığı belirtilmektedir ( $p < 0,05$ ) (136). Yine Albano ve arkadaşlarının 'ok merkezli 'alışmasında da GnRH antagonist grubunda anlamli d'uzeyde az sayıda oosit elde edildiği g'or'lm'uştur (137).

Akman ve arkadaşlarının yapmış oldukları toplam 48 k'otu yanıtli hastanın dahil edildiği prospektif bir 'alışmada 24 hastaya GnRH agonist mikrodoz flare-up protokol' u uygulanırken diğer 24 hastaya da GnRH antagonist protokol' u uygulanmıştır. Bu 'alışmada hCG g'unu E<sub>2</sub> d'uzeyi GnRH antagonist protokol uygulanan grupta anlamli d'uzeyde d'uşuk saptanırken gebelik oranları a'ısından her iki grup arasında anlamli fark bulunmamıştır (133). Bizim 'alışmamızda da hCG g'unu E<sub>2</sub> d'uzeyi GnRH agonist mikrodoz flare-up protokol uygulanan hastalarda diğer gruplara g'ore anlamli d'uzeyde yu'kse'k saptanırken gebelik oranları a'ısından gruplar arasında istatiks'el olarak anlamli fark saptanmadı.

Fasouliotis ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif bir 'alışmada GnRH agonist mikrodoz flare-up protokol uygulanan k'otu yanıtli 56 hastadan oluşan grupla GnRH antagonist protokol uygulanan k'otu yanıtli 53 hastadan oluşan grup karşılaştırılmıştır. Bu 'alışmada, GnRH antagonist protokol uygulanan grupta gebelik oranları GnRH agonist mikrodoz flare-up protokol uygulanan gruba g'ore istatiks'el olarak anlamli olmamakla

birlikte daha yüksek saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda da GnRH antagonist protokol uygulanan grupta gebelik oranları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek saptandı.

Berin ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, GnRH antagonist protokol uygulanan 68 kötü yanıtli hastadan oluşan grupta, GnRH agonist mikrodoz flare-up protokol uygulanan 45 kötü yanıtli hastadan oluşan grup karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, iki grup arasında peak E<sub>2</sub> seviyesi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, her iki grupta gebelik oranları da benzer bulunmuştur (143). Pu ve arkadaşlarının yayınladıkları 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde ise kötü yanıtli hastalarda GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolüyle GnRH antagonist protokolü arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (144). Bizim çalışmamızda, toplanan oosit ve transfer edilen embryo sayısı GnRH antagonist protokol uygulanan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Mohsen ve arkadaşlarının yapmış oldukları prospektif bir çalışmada 30 kötü yanıtli hastadan oluşan bir gruba Letrozol-GnRH antagonist protokolü uygulanırken diğer 30 kötü yanıtli hastaya GnRH agonist mikrodoz flare-up protokolü uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, kullanılan gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi Letrozol-GnRH antagonist protokol uygulanan grupta GnRH agonist mikrodoz flare-up protokol uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken, hCG günü E<sub>2</sub> seviyeleri, toplanan oosit sayıları, fertilize olan oosit sayıları ve transfer edilen embryo sayıları her iki grupta benzer bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda ise kullanılan gonadotropin dozu ve stimülasyon süresi açısından gruplar arasında fark bulunmadı ve HCG günü E<sub>2</sub> seviyeleri letrozol-GnRH antagonist protokol uygulanan grupta diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken, toplanan oosit sayıları, fertilize olan oosit sayıları ve transfer edilen embryo sayıları GnRH antagonist grupta diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 grupları karşılaştırıldığında elde edilen oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, toplam embryo sayısı ve transfer edilen embryo sayısı açısından GnRH antagonist 450 grubunun diğer gruplara göre üstün olduğu gözükmemektedir. Siklus iptali GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu üç grup gebelik oranları açısından

karşılaştırıldığında GnRH antagonist 450 protokolü uygulanan grupta gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla birlikte diğerlerine göre daha yüksek bulundu.



## 6.SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarını bir bütün olarak değerlendirdiğimizde ICSI uygulaması yapılan GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 protokolleri uygulanan kötü yanıtı hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin benzer olması tedavi protokollerinin karşılaştırmasında olgu seçimimizin dengeli olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda GnRH agonist mikrodoz flare up 450, GnRH antagonist 450, Letrozol GnRH antagonist 450 grupları karşılaştırıldığında elde edilen oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı, toplam embryo sayısı ve transfer edilen embryo sayısı açısından GnRH antagonist 450 grubunun diğer gruplara göre üstün olduğu gözükmemektedir. Siklus iptali GnRH agonist mikrodoz flare up 450 grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu üç grup gebelik oranları açısından karşılaştırıldığında GnRH antagonist 450 protokolü uygulanan grupta gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla birlikte diğerlerine göre daha yüksek bulundu. Buna göre gelecekte yapılacak olgu sayısının daha fazla olduğu kontrollü randomize prospektif çalışmalar, GnRH antagonist protokol lehine anlamlı olarak daha yüksek gebelik oranları ortaya koyabilir.

## 7.ÖZET

**AMAÇ:** ICSI tedavisi uygulanan kötü yanıtı primer infertil kadınlarda kullanılan GnRH agonist mikrodoz flare up, GnRH antagonist ve Letrozol-GnRH antagonist protokollerini etkinlik ve emniyet açısından karşılaştırmak

**MATERYAL VE METOD:** ICSI uygulaması yapılacak toplam 155 kötü yanıtı olgu, 1. gruba GnRH agonist mikrodoz flare up (n=51), 2. gruba GnRH antagonist (n=55), 3. gruba Letrozol-GnRH antagonist (n=49) protokolleri ile KOH uygulaması yapılmak üzere üç gruba randomize edildi. Toplanan matür oosit sayısı, embryo kalitesi ve gebelik oranları çalışmanın primer sonuç parametreleri idi. Stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, fertilizasyon oranları, implantasyon oranları, siklus iptal oranları ve toplam tedavi masrafları ise çalışmanın sekonder sonuç parametreleri olarak belirlendi. İstatistiksel analiz, ANOVA, Post hoc Tukey ve  $X^2$  testleri kullanılarak yapıldı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR:** Toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve embryo sayısı GnRH antagonist grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanırken (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.038$ ,  $p=0.015$ ) hCG günü östradiol seviyesi ve siklus iptal oranı mikrodoz GnRH agonist flare up grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.023$ ). Gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte GnRH antagonist grupta daha yüksek olduğu gösterildi (sırasıyla GnRH antagonist, mikrodoz GnRH agonist flare-up ve letrozol-GnRH antagonist gruplarında %12.7 (n=7), %7.9 (n=4), %6.1 (n=3)  $p=0.79$ ). Stimülasyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, implantasyon oranları ve toplam tedavi masrafları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**SONUÇ:** Bizim çalışmamızda ICSI uygulanan kötü yanıtı hastalarda GnRH antagonist protokolünün toplanan oosit ve matür oosit sayısı, fertilize olan oosit sayısı ve embryo sayısı açısından mikrodoz GnRH agonist ve Letrozol-GnRH antagonist protokollerine göre daha üstün olduğu izlenmektedir. Aynı grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen diğer gruplara göre daha yüksek gebelik oranları elde edilmiştir. Buna göre gelecekte yapılacak olgu sayısının daha fazla olduğu kontrollü randomize prospektif

alışmalar, GnRH antagonist protokol lehine anlamlı olarak daha yüksek gebelik oranları ortaya koyabilir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Kötü yanıt, yardımla üreme teknikleri, mikrodoz GnRH agonist flare up protokol, GnRH antagonist protokol, Letrozol-GnRH antagonist protokol





## **8.ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To compare efficacy of microdose GnRH agonist flare-up, GnRH antagonist and Letrozole-antagonist protocols in patients with poor ovarian response undergoing ICSI cycles

**MATERIAL AND METHODS:** A total of 155 patients with poor ovarian response undergoing ICSI were randomly assigned to receive either microdose GnRH agonist flare-up (n=51) or GnRH antagonist (n=55) or Letrozole-antagonist (n=49) protocols. The primary outcome measures were the number of mature oocytes retrieved, embryo quality and pregnancy rates. Secondary outcome measures were duration of stimulation, total dose of gonadotropins used, fertilization rates, embryo cleavage rates, implantation rates, cancellation rates and overall therapy costs. ANOVA, Post hoc Tukey and Chi square tests were used for statistical analysis.

**RESULTS:** The number of oocytes retrieved, the number of mature oocytes, the number of fertilized oocytes and the number of embryos were found to be significantly higher in GnRH antagonist group ( $p=0.002$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.038$ ,  $p=0.015$  respectively) while the estradiol levels on hCG day and cycle cancellation rates were significantly higher in microdose GnRH agonist flare-up group ( $p=0.001$ ,  $p=0.023$  respectively). Pregnancy rates were shown to be higher in GnRH antagonist group although not statistically significant (12.7% (n=7), 7.9% (n=4), 6.1% (n=3) in GnRH antagonist, microdose GnRH agonist flare-up and Letrozole-GnRH antagonist groups respectively  $p=0.79$ ). The duration of stimulation, the total dose of gonadotropins used, implantation rates and overall therapy costs did not differ significantly between groups.

**CONCLUSION:** GnRH antagonist protocol is shown to be superior than microdose GnRH agonist flare-up and Letrozole-GnRH antagonist protocols by means of the number of oocytes and mature oocytes retrieved, fertilization rates and the number of embryos in poor responders undergoing ICSI cycles. Higher pregnancy rates were obtained in the same group although not significant. Further controlled randomized prospective studies with larger sample sizes may reveal significantly higher pregnancy rates in the future.

**KEY WORDS:** Poor responders, assisted reproductive technologies, microdose GnRH agonist flare-up protocol, GnRH antagonist protocol, Letrozole-GnRH antagonist protocol



## 9.KAYNAKLAR

- 1- Speroff L, Glass NH, Kase RG. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6 th edition. 1999:84-236,1013-1133.
2. Lainas TG, Sfontouris IA, Papanikolaou EG, Zorzovilis JZ, Petsas GK, Lainas GT, et al. Flexible GnRH antagonist versus flare-up GnRH agonist protocol in poor responders treated by IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2008 Jun;23(6):1355-1358.
3. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. Hum Reprod Update 2003;9:61-76.
4. Tazegül A, Görkemli H, Ozdemir S, Aktan TM. Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2008 Nov;278(5):467-472.
5. Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. J Assist Reprod Genet 2003 Nov;20(11):455-460.
6. Karacan M, Erkan H, Karabulut O, Sarikamis B, Camlibel T, Benhabip M. Clinical pregnancy rates in an IVF program. Use of the flare up protocol after failure with long regimens of GnRH –a. J Reprod Med 2001;46:485-489.
7. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. Taiwan J Obstet Gynecol 2010 Sep;49(3):297-301.
8. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, et al. Management of poor responders in IVF. Reprod Biomed Online 2005;10:235-246.
9. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of

poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001 May;16(5):868-870.

10. Franco JG Jr, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Cornicelli J, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in poor ovarian responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006 Nov;13(5):618-627.

11. Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:76-80.

12- Scott RT, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1994;62:1-11.

13- Bongso A. *Handbook on Blastocyst Culture*. National University Hospital Singapore. 1999:13-21.

14- Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957;8:89.

15- Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, McDermott A. The age related decline in female fecundity:a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:783.

16- Ziebe S, Loft A, Petersen JH, Andersen AG, Lindenberg S, Petersen K, et al. Embryo quality and developmental potential are compromised by age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:169.

17- Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE, 2001 Assisted reproductive technology success rates, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2003.

18- Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon indüksiyonu. İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Reprodüktif Endokrinoloji Merkezi. 2000.

19- The ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Hum Reprod 2000; 15(3): 723-732.

20- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S , Matta J, Ellis LM, Liu HC, et al. The value of basal and /or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1988;50:298.

21- Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3 : Impact on follicular development and IVF outcome . J Assist Reprod Genet 2001;18 :499.

22-Seifer DB, Maclaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2002 Mar;77(3):468-471.

23-Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Hald F, Agerholm I, Blaabjerg J, et al. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetrotorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. Reprod Biomed Online 2005 Dec;11(6):679-684.

24- Carmina E, Lobo RA. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive Endocrinology. Pennsylvania:Elsevier Inc, 5th ed, 2004, pp 939-961.

25- Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbell S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standart' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. Hum Reprod 2003;18(4):781-787.

26- Günalp S, Aktan E, Yücel A (eds). WHO laboratuvar el kitabı: insan semeni ve spermservikal mukus etkileşimi değerlendirilmesi. Ankara: Tıp Teknik Yayınevi, 4. baskı, 2002, sf 60-61.

- 27-WHO: Laboratory manual for examination and processing of human semen, 5th edition  
Geneva: WHO Press, 2010
- 28- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Postovulatory aging of the human oocyte and embryo failure. *Hum Reprod* 1998;13:394.
- 29- Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994;62:54.
- 30- Miller PB, Soules MR. The usefulness of urinary LH kit for ovulation prediction during menstrual cycles of normal women. *Obstet Gynecol* 1996;87:13.
- 31- Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Time schedules of intrauterine insemination after urinary luteinizing hormone surge detection and pregnancy results. *Gynecol Endocrinol* 1994;8:1.
- 32- Meyer WR, Smith PM, Clark MR, Cusmano LL, Fritz MA. Therapeutic cup insemination with cryopreserved donor sperm: prognostic value of cervical mucus score at insemination and the number of motile sperm in mucus at 24 hours. *Fertil Steril* 1996;66:435.
- 33- Barbieri RL. Female infertility. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reprod Endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc, 5th ed, 2004, pp 633-668.
- 34- Wentz AC. Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22:169.
- 35- Wentz AC. Endometrial biopsy in the evaluation of infertility. *Fertil Steril* 1980;33:121.
- 36- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiol* 1994;5(2):247-250.
- 37- Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update* 1996;2(6):483-506.

- 38- Amin M, Abdel-Kareem O, Takekida S, Moriyama T, Abd el-Aal G, Maruo T. Up-date management of non-responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Kobe J Med Sci* 2003;49(3):59-73.
- 39- Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18(8): 1588-1597.
- 40- George SS, George K, Irwin C, Job V, Selvakumar R, Jeyaseelan V. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomised, controlled trial. *Hum Reprod* 2003;18(2):299-304.
- 41- Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75(2): 305-309.
- 42- Hillier SG. The Parkes's Lecture Controlled Ovarian Stimulation in Women. *J Reprod Fertil* 2000;120:201-210.
- 43- Balasch J, Fabregues F, Creus M, Puerto B, Penarrubia J, Vanrell JA. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for ovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomised comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod* 2001;16(4):652-656.
- 44- Christin-Maitre S, Hugues N. A comparative randomized, multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(8):1626-1631.
- 45- Tuarnaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 83-101.

- 46- Lidor AL, Goldenberg M, Cohen SB, Seidman DS, Mashiach S, Rabinovici J. Management of women with polycystic ovary syndrome who experienced premature luteinization during clomiphene citrate treatment. *Fertil Steril* 2000;74(4):749-752.
- 47- Evers JL, Haas HW, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Treatment independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Hum Reprod* 1998;13(5):1206-1209.
- 48- Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(129): 4177-4188.
- 49- Cahil DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? *Hum Reprod* 2002;17(5):1135-1140.
- 50- Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Faik RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207.
- 51- Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging accelerated ovarian follicular development associated with monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1038.
- 52- Seifer DB, Scott RT, Jr. Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999;72:63.
- 53- Reame NE, Wyman TL, Philips DJ, de Kretser DM, Padmanabhan V. Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin a may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cycling women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3302.
- 54- Santarano N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. *Fertil Steril* 1999;71:658.



- 55- Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997;12:1028.
- 56- Vollman RF. The menstrual cycle. In: Friedman E, ed. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*. W.B: Saunders Co, Philadelphia 1977.
- 57- Klein NA, Harper AJ, Houmard BS, Sluss PM, Soules MR. Is the short follicular phase in older women secondary to advanced or accelerated dominant follicular development? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5746.
- 58- Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, Blankenstein MA, de Jong FH, Looman CW, et al. Do cycle disturbances explain the age related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Hum Reprod* 2003;18:495.
- 59- Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1946.
- 60- Donnez J, Joudel P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002:1424.
- 61- Mastrominas M, Pistofidis GA, Dimitropoulos K. Fertility outcome after outpatient hysteroscopic removal of endometrial polyps and submucous myomas. *Gynecol Laparos* 1996;3:29.
- 62- Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 102-125.
- 63- Hugues JN, Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod* 1998;4(1):83-101.

- 64- Fitzgerald PA. Hypothalamic and pituitary hormones. In Katzung BG (ed), Basic and clinical pharmacology. California: Mcgraw-Hill, 8th ed, 2001, pp 625-643.
- 65- Hughes EG, Federkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer meta-analysis of randomised controlled trial, *Fertil Steril* 1992;58:888.
- 66- Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065.
- 67- Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 1989;44:314.
- 68- Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers- Mombarg LT, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF : a prospective randomized, double blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2000;15:2333.
- 69- Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* CD 2000;00:1299.
- 70- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988;50:400.
- 71- Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:966.

- 72- Ron-El R, Hermann A, Golan A, Nachum H, Soffer Y, Caspi E. Gonadotropins and combined gonadotropin-releasing hormone agonist—gonadotropins protocols in a randomized prospective study , *Fertil Steril* 1991;55:574.
- 73- Thatcher SS, Jones EE, Decherney AH. Ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;52:812.
- 74- Karande VC, Scott RT, Jones GS, Muasher SJ. Non-functional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1990;5:431.
- 75- Rizk B, Tan SL, Kingsland C, Steer C, Mason BA, Campbell S. Ovarian cyst aspiration and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;54:661.
- 76- Barbieri RL, Hornstein MD. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), *Reproductive endocrinology*. Pennsylvania:Elsevier Inc. 5th ed, 2004, pp 839-873.
- 77- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2002;8(3):279-290.
- 78- Reissmann T, Schally AV, Bouchard P. The LHRH antagonist Cetrorelix: a review. *Hum Reprod* 2000;6(4):322-331.
- 79- Teresa Wiesak. Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reprod Biol* 2002;2(3):215-227.
- 80- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2002;8:279.
- 81- Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with hMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol : a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod* 2000;15:1015.

82- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2001;265:175.

83- The Ganirelix Dose-Finding Study Group, A double - blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). Hum Reprod 1998;13:3023.

84- de Jong D, Macklon NS, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ, Fauser BC. Dynamics of the development of multiple follicles during ovarian stimulation for in vitro fertilization using recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) and various doses of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (orgalutran/antagon). Fertil Steril 2001;75:688.

85- Albano CJ, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Siebert-Weigel M, Diedrich K, Van Steirteghem AC, et al. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 1997;67:917.

86- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation: a treatment regimen of clinician's second choice? Data from the German national IVF registry. Hum Reprod 2005;20(9):2373-2375.

87- Ludwig M , Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, et al. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients needs in ovarian stimulation for IVF : results of a prospective , randomized study. Hum Reprod 2002;17:2842.

88- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, Fanchin R, Salat-Baroux J, Frydman R. The use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist (cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer : a dose-finding study of 3mg versus 2 mg. Hum Reprod 1998;13:2411.

- 89- Mochtar MH. On behalf of The Dutch Ganirelix Study Group. The effect of an individualized GnRH antagonist protocol on folliculogenesis in IVF/ ICSI. *Hum Reprod* 2004;19(8):1713-1718.
- 90- Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smitz J, Van Steirteghem A, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone, gonadotropin-releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril* 2002;78:1025-1029.
- 91- Escudero E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization - embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004;81:562-566.
- 92- Efstratios M, Kolibianakis E, Zikopoulos K, Smitz J, Camus M, et al. Administration of gonadotropin releasing hormone antagonist from day 1 of stimulation in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82:1.
- 93- Ron-EI R, Lazrel A, Schachter M. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000;6(4):318-321.
- 94- Olivennes F, Alvarez J, Bouchard P. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Hum Reprod* 1998;13(9):2411-2414.
- 95- Olivennes F, Belcisch-Allart J, Emperaire JC. Prospective, randomised, controlled study of in-vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) antagonist (Cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (Triptorelin). *Fertil Steril* 2000;73(2):314-320.
- 96- Wikland M, Bergh C, Borg K, Hillensjo T, Howles CM, Knuttson A, et al. A prospective, randomised comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2001;6:1676.

97- Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds). Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 102-125.

98- Schats R, Sutter PD, Bassil S. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. Hum Reprod 2000;15(8):1691-1697.

99- Frydman R, Howles CM, Truans F. A double-blind, randomised study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH, Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 2000;15(3):520-525.

100- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001;16(6):1086-1091.

101- Loh S, Wang JX, Mathevvs CD. The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotropin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. Hum Reprod 2002;17(5):1207-1211.

102- Lashen H, Ledger W, Bernal AL. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. Hum Reprod 1999;14:712-715.

103- Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. Hum Reprod 2000;6(2):122-131.

104- Burgues S. Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotropic Hypogonadism. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. Hum Reprod 2001;16(12):2525-2532.

105- The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction

for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. *Hum Reprod* 2000;15(7):1446-1451.

106- Driscoll GL, Tyler JPP, Hangan JT. A prospective, randomised, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000;15(6):1305-1310.

107- Hskowitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report. *Hum Reprod* 2000;15(9):1965-1968.

108- Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002;17(9):2287-2299.

109- Phelps JY, Levine AS, Hickmany TN. Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil Steril* 1998;69(6):1015-1019.

110- Wikland M, Borg J, Hambeyer L. Simplification of IVF: minimal monitoring and the use of subcutaneous highly purified FSH administration for ovulation induction. *Hum Reprod* 1994;9(89):1430-1436.

111-Tournaye H. Gamete source and manipulation. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds). *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: WHO, 2002, pp 83-101.

112- Liv J, Nagy Z, Jaris H. Analysis of a 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 1995;10(10):2630-2636.

113- Schlegel PN, Girardi SK. In vitro fertilization for male factor infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):709-716.

114- Malter HE, Cohen J. Intracytoplasmic sperm injection: technical aspects. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 126-133.

115- Nagy ZP, Liu J, Joris H. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. Hum Reprod 1995;10(5):1123-1129.

116- De Vos A, Van Steirteghem A. Gamete and embryo manipulation. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds). Reproductive endocrinology. Pennsylvania:Elsevier Inc. 5th ed, 2004, pp 875-898.

117- Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection: micromanipulation in assisted fertilization. In Vayana E, Rowe PS, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002, pp 134-141.

118- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod 2011 Jul;26(7):1616-1624.

119- Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). Hum Reprod 2001;16(12):2533-2539.

120- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R. The use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation. Hum Reprod 2002;8(3):279-290.

121- Shapiro DB. An overview of GnRH antagonists in infertility treatments. Introduction. Fertil and Steril 2003;80(1):1-7.

122- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. Arch Gynecol Obstet 2005;1:1-8.



123- Detti L, Williams DB, Robins JC, Maxwell RA, Thomas MA. A comparison of three downregulation approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;84:1401–1405.

124- Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997;67:93–97.

125- Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994;61:880–885.

126- Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419–424.

127- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20:3317–3327.

128- Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: Cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2479–2485.

129- Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod* 2004;19:2031–2035.

130- Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:82–87.

131- Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdog G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. *Fertil Steril* 2009 Jul;92(1):231-235.

132- Oktay K, Cil A, Oktem O, Bang H. Continuous combined letrozole-FSH stimulation requires less FSH with similar outcomes compared to standard ovarian stimulation regimens for IVF. *Fertil Steril* 2005;84:94.

133- Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16:868–870.

134- Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril* 2005;83:1568–1571.

135- Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20(9):2421-2425.

136- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive Technologies compared to the long protocol. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:175-182.

137- Albano C, Felberbaum RE, Smitz J. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomised phase III European study comparing the luteinising hormone releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *Hum Reprod* 2000;15(3):526-531.

138- Ludwig M, Katalinic A, Banz C. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patient's needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17(11):2842-2845.

139- Lautradis D. A modified gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertil Steril* 2004;82(5):1446-1448.

140- Xavier P, Gamboa C, Calejo L. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (buserelin) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:185-189.

141- Del Gadillo JC, Siebzehnrb1 E, Dittrich R. Comparison of GnRH agonist and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:179-183.

142- Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet* 2003 Nov;20(11):455-460.

143- Berin I, Stein DE, Keltz MD. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):360-363.

144- Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011 Oct;26(10):2742-2749.

145- Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecol Endocrinol* 2013 Feb;29(2):105-108.

## 10.EKLER

### 10.1.VERİ FORMU: ICSI UYGULAMASI YAPILAN KÖTÜ YANITLI HASTALARDA (POOR RESPONDERS) GnRH AGONIST MİKRODOZ FLARE UP, GnRH ANTAGONIST ve LETROZOL-GnRH ANTAGONIST PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastanın Adı-Soyadı:

Dosya No:

Telefon:

Yaş:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Meslek:

İnfertilite tipi: 1. Primer

2. Sekonder

İnfertilite süresi (ay):

İnfertilite nedeni:

Önceki tedaviler ve sayıları: CC

CC+IUI

Gonadotropin

Gonadotropin+IUI

IVF-  
ICSI

Önceki tedavilerin sonuçları:

G:

P:

A:

D/C:

Y:

EXU:

Özgeçmiş:

Soygeçmiş;

HSG: 0-normal 1. tek tüp tıkalı 2. bilateral tıkalı HS/SİS kavite: 1. normal 2. diğer açık:

LS/LT: 0- yok 1. normal 2.Salpenjektomi 3.Kistektomi 4. Myomektomi 5. Adezyoliz  
6.diag

Hidrosalpenks: 0- yok 1. unilateral 2. Bilateral

Adezyon derecesi:

Endometriozis: 0-yok 1. Varsa evresi: Endometrioma: 0-yok 1. unilateral 2. bilateral

Endometrioma operasyonu: 0-yok 1. var Polipektomi: 0-yok 1. var

Sağda endometrioma: 0- yok 1. varsa boyut ve sayı:

Solda endometrioma 0-yok 1. varsa boyut ve sayı

Uterus anomalisi 0-yok 1. var açık: septum rezeksiyonu: 0- yok 1. var

Bazal hormon düzeyleri:

FSH:

LH:

E<sub>2</sub>:

PRL:

TSH:

AMH düzeyi:

USG: 0.normal 1. polip 2. myom 3. diğer açık:

Solda antral follikül sayısı: sağda antral follikül sayısı:

Myom: 0. yok 1. var myom lokalizasyonu: 1. submüköz 2. intramural 3. subseröz

Myom sayısı ve boyutları:

Tiroid hastalığı: 0. yok 1. varsa açık:

Tiroidektomi: 0. yok 1. subtotal 2. total TFT paneli: TSH sT3: sT4:

Tiroid tanısı: 0. ötroid 1. hipotiroid 2. subklinik hipotroidi 3. hipertroidi 4. subklinik hipertroidi

Levotiron: 0. yok 1. varsa dozu: Propisil: 0. yok 1. varsa dozu

HBs: 0. neg 1. poz HCV: 0. neg 1. poz Toxo: 0. neg 1. poz Rub: 0. neg 1. poz

PAP smear: CIN: 0. Yok 1 2 3

Kültürde üreme: 0 yok 1. varsa açık:

Erkek yaşı: meslek: Kimyasal maruziyet: 0. yok 1. var

Erkek Tanı: 0. normal 1. oligospermi 2. astenospermi 3. teratospermi 4.OAT 5. Azoospermi

Spermiyogram: Hacim(ml): Konsantrasyon: Mil/ ml:

Total motilite: (%) A (%) B (%) C (%) D (%)

Kruger: normal (%) baş (%) boyun (%) kuyruk (%)

Yuvarlak hücre: ( mil/ml) lokosit: (mil/ml) aglütinasyon: 0. yok 1. var

Erkek problemi: 0. yok 1. obstruktif 2. non-obstruktif 3. genetik açık: 4. Varikozel operasyonu

Sperm elde etme 0. doğal 1.TESE 2.TESA 3.PESA

Hazırlanmış sperm konsantrasyonu: ( mil/ml) Total motilite:(%)

Oİ öncesi OK: 0. yok 1. var kist aspirasyonu: 0. Yok 1. var

Protokol: 0. GnRH analog mikrodoz flare up 1. GnRH antagonist 2. Letrozol-GnRH antagonist 3.Agonist-antagonist

GnRH analogu : 1. Lucrin 2. Nazal 3. Decapeptyl

GnRH a dozu: baslama günü: kullanım süresi:

GnRH antagonisti: 0. yok 1. Cetrotide 2.Orgalutran

Antagonist dozu: baslama günü: kullanım süresi:

Gonadotropin 1. Menogon 2. Puregon 3. Gonal F 4. Metrodin HP 5. diğer:

Gonadotropin stimölasyon süresi: toplam doz: Coasting: 0.yok 1. var

Siklus iptali 0. yok 1. var

Siklus iptali nedeni:

Ovulasyon için kullanılan: 1. Rec hCG 250mcg 2. hCG 10000 3.hCG 5000 4. LH 5. GnRH a

hCG günü: hCG günü endom kalınlığı: hCG günü E<sub>2</sub> düzeyi:

hCG günü follikül sayısı (12-14 mmden büyük):

OPU günü: Tetrasiklin: 0. yok 1. var babyprin: o yok 1. var

Folbiol: 0. yok 1. var Kortikosteroid 0. yok 1. var kortikosteroid süresi:

Luteal faz desteği: 0 yok 1. Vaginal progesteron 2. hCG 3.Vaginal Crinone

Toplanan oosit sayısı: MI sayısı: MII sayısı (n): GV(n):

Fertilize olan oosit sayısı: (1.gün 2 pn sayısı) ikinci gün bölünen sayısı:

Fertilizasyon oranı:

Toplam embryo sayısı:

Kaliteli embryo sayısı:

2. gün embryoları: EM2h1(n): EM2h 6-10(n): EM2h>\_11 (n):

EM2g1(n) EM2g2 (n): EM2g3 (n): EM2g4 (n):

3. gün embryoları: EM3h1(n): EM3h 6-10(n): EM3h>\_11 (n):

EM3g1(n) EM3g2(n): EM3g3(n): EM3g4(n):

Embryo transfer günü: 1. 48 saat 2. 72 saat 3. blastokist Transfer edilen embryo sayısı

Embryo kaliteleri: EMT1 hücre: EMT1 grade:

EMT2 hücre: EMT2 grade:  
EMT3 hücre: EMT3 grade:

Embryo transferi: 0. kolay 1. zor tenakulum 0. yok 1. var

Transfer kateterinin ucunda mukus 0. yok 1. var kan: 0. yok 1. var

Transfer günü endometrial kalınlık:

Dondurulan embryo sayısı:

OHSS: 0. yok 1. hafif 2. ağır

Gebelik: 0. yok 1. Kimyasal 2. Klinik 3. Devam eden gebelik  
4. Eve bebek götürme 5. ektopik

Gebelik kesesi sayısı ( implantasyon):

Gebelik sonucu: 1. abort 2. preterm 3. term

Gebeliğin devam ettiği süre (hafta):

Çoğul gebelik: 0. yok 1. var doğum şekli: 0. vaginal 1. C/S

Serklaj: 0. yok 1. var fetal anomali: 0. yok 1. var

Tedavi masrafı: