

**T.C.**

**YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Klinik Embriyoloji Programı

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ZAYIF OVER YANITLI HASTALARDA UZUN GnRH AGONİST PROTOKOL  
İLE GnRH ANTAGONİST PROTOKOLÜN KARŞILAŞTIRILMASI**

**HASAN AKÇAM**

DANIŞMAN

**PROF. DR. TÜLAY İREZ**

İSTANBUL - 2015

**T.C.**  
**YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/11/2015

Prof. Dr. Tülay İrez  
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Prof Dr. Cem Fıçıcıoğlu  
Yeditepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Üye

Prof Dr. Emir Tan  
İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Üye

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

**HASAN AKÇAM**

## ÖZET

**Amaç:** Zayıf over yanıtı hastalarda uzun GnRH agonist protokol ile GnRH antagonist protokolün karşılaştırılması.

**Materyal ve Metod:** Zayıf over yanıtı tanısı ile Kıbrıs Tüp Bebek Merkezinde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi uygulanan 94 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Minimum 300 IU gonadotropinle over stimülasyonu yapılmış ve toplam  $\leq 3$  oosit elde edilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Zayıf over yanıtı hastalar GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol ile stimülasyon yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** GnRH agonist ve GnRH antagonist protokoller karşılaştırıldığında, tedavi süresi, toplam gonadotropin dozu, HCG günü endometrium kalınlığı ve E2 düzeyleri benzer olarak gözlemlendi. Total embriyo sayısı (antagonist:  $1,12 \pm 0,87$  ve agonist:  $1,44 \pm 1,32$ ) ve transfer edilen embriyo sayıları (antagonist:  $1,46 \pm 0,81$  ve agonist:  $1,56 \pm 0,96$ ) her iki grup için benzer olarak gözlemlendi. Her ne kadar erken gebelik kaybı oranı (%5.4 - %1.8) antagonist protokolde ve siklus iptal oranı (%19.2 - %10.8) agonist protokolde yüksek olarak gözlemlense de, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Sonuç:** Zayıf over yanıtı hasta gruplarında GnRH agonist ve GnRH antagonist protokoller arasında anlamlı fark gözlemlenemedi. Olası üstünlüklerin değerlendirilebilmesi açısından, daha büyük çalışma gruplarında randomize klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## ABSTRACT

**Objective:** To compare long GnRH agonist with GnRH antagonist protocol in poor responders.

**Materials and Methods:** Medical charts of 94 poor responder women undergoing intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle at Kıbrıs Tüp Bebek Merkezi were retrospectively analysed. Those who received at least 300 IU/daily gonadotropin and had  $\leq 3$  oocytes retrieved were enrolled in the study. Poor responders were categorized into two groups as those who received GnRH agonist or GnRH antagonist regimen.

**Results:** Treatment duration, total gonadotropin dosage, endometrium thickness and E2 on HCG day were similar with the long GnRH agonist regimen compared with the GnRH antagonist regimen. Total number of embryos (antagonist:  $1,12 \pm 0,87$  and agonist:  $1,44 \pm 1,32$ ) and the number of transferred embryos (antagonist:  $1,46 \pm 0,81$  and agonist:  $1,56 \pm 0,96$ ) were also similar in the groups. Although the early pregnancy rates (%5.4 - %1.8) were higher in the antagonist regimen and cycle cancellation rates (%19.2 - %10.8) were higher in the agonist regimen, there was no statistically significant difference in both groups.

**Conclusion:** There seems to be no difference between the GnRH agonist and GnRH antagonist regimen. Further randomized clinical studies with large sample size required to elicit significant differences.

## TEŞEKKÜR

Tez alıŐmalarım esnasında olduğu kadar tım ylık lisans eğitim sũrecim boyunca benden desteğini esirgemeyen, sonsuz bir sabır ve anlayıŐ ile her daim yardımcı olan sevgili hocam ve tez danıŐmanım Prof. Dr. Tũlay İrez'e, çalıŐmamda bũyũk katkıları olan Op.Dr. SavaŐ ŐzyiĐit'e, uzmanlık eğitimi sũrecimde çok değerli bilgi ve tecrũbelerinden faydalandığım Op. Dr. Mahmut avuŐ ve Op. Dr. Musa Olgu'ya, gerek tez yazımım gerek ise mesleki hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen Op. Dr. Cahit Cenksoy'a sonsuz teŐekkũrlerimi sunarım.

Ayrıca doğduğum gũnden bu gũne kadar bana her daim destek olan babam Op. Dr. Dt. M.kemal Akam ve annem Op. Dr. AyŐe Akam'a sonsuz teŐekkũrlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gonadotropinler	6
2.2. GnRH Analogları	7
2.3 GnRH Antagonistleri	9
2.4. Alternatif Yaklaşımlar	11
2.4.1. Luteal Fazda Estradiol Eklenmesi	11
2.4.2. Rekombinan LH Eklenmesi	11
2.4.3. Büyüme Hormonu Eklenmesi	12
2.4.4. Androjen Eklenmesi	12
2.4.5. Aspirin Eklenmesi	13
2.4.6. Doğal siklus IVF	14
2.4.7 Oosit kriyoprezervasyonu	15

3. MATERYAL METOT	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ	23
7. KAYNAKLAR	24
8. ÖZGEÇMİŞ	40



## **TABLÖLAR**

Tablo 4.1. Kontrollü over stimölasyonu yapılan grupların temel özellikleri	18
Tablo 4.2. Kontrollü over stimölasyonu yapılan grupların tedavi yanıtları	19
Tablo 4.3. Kontrollü over stimölasyonuna yanıtta embriyolojik	
Sonuçlar	19
Tablo 4.4. Gebelik oranları	20

## **KISALTMALAR**

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

ICSI: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IVF: İn vitro fertilizasyon

KOH: Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon

FSH: Follikül stimüle edici hormon

POR: Poor responder

AMH: Anti mülleryan hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

OHSS: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu

LH: Lüteinize edici hormon

BH: Büyüme hormonu

DHEA: Dihidroepiandesteron

hCG: İnsan koryonik gonadotropin

HP-HMG: Highly purified – Human menopausal gonadotropin

## 1. GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen konsepsiyonun gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır. Diğer yandan 35 yaşın üzerindeki hastalar için bu süre genellikle 6 ay olarak kabul edilmektedir. Çoğu (%85) çift bir yıllık deneme süreci içinde spontan olarak gebelik elde edebilmektedir. İnfertilite, gebelik istemi olan çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkilemektedir. Bu, infertiliteyi 20-45 yaş arasındaki insanlar için en sık görülen hastalıklardan biri yapmaktadır.

İnfertilitenin nedenleri, erkeğe bağlı faktörler, ovulatuvar disfonksiyon, uterin anomaliler, tubal tıkanıklıklar, peritoneal yada servikal faktörler olabilir.

Ovaryan yanıt, bireyler arasında farklılıklar göstermekte ve değişik nedenlere bağlı gerçekleşmektedir. IVF'de zayıf ovaryan yanıt daha az oosit elde edilmesi ve dolayısı ile daha düşük gebelik oranları ile ilişkilidir. Zayıf ovaryan yanıt nedeni ile siklus iptali, hem klinisyen hem de hasta için oldukça güç bir durumdur.

Ovaryan yanıt, overlerin ekzojen uyarıya karşı verdikleri reaksiyon olarak tanımlanabilir. Ovaryan yanıt bireyler arasında farklılıklar göstermekle birlikte aynı bireyde de farklılık gösterebilmektedir. Ovülasyon indüksiyonu ve KOH iyi bir ovaryan yanıt almayı hedeflemektedir. En iyi embriyoları seçebilmek için yeterli sayıda embriyo elde etmek oldukça önemlidir. IVF'de zayıf yanıt, daha az oosite ve dolayısı ile daha az gebelik oranlarına neden olmaktadır.

Yaşlı bireyler ve bazal FSH seviyeleri artmış bireyler azalmış ovaryan rezervleri nedeni zayıf yanıt veren hastalardır. Bununla beraber belirgin bir neden olmaksızın IVF'de zayıf yanıt veren genç hastalara da rastlanmaktadır. Aslında zayıf yanıt verenler, normal ovaryan rezervi olup gonadotropine doğal olarak düşük yanıt

veren bireyler olabilmektedir. Her ne kadar belirgin bir neden atfedilemese de ekzojen FSH metabolizmasındaki değişiklikler, değişken ovaryan yanıtta sorumlu olabilir. Bu nedenle yaş, zayıf prognozlu vakaları tanımlamak için kümülatif gebeliğin tek öngörü faktörü olarak tanımlanamaz. IVF hastalarında zayıf yanıt veren grup % 9-24 arasında değişmektedir (1). Genellikle zayıf yanıt veren hasta grubu yükselmiş bazal FSH değeri, düşük E2 seviyesi ve oosit aspirasyonunda az sayıda folikül elde edilmesi ile tanımlanabilir (2). Genel olarak IVF uygulamalarında zayıf yanıt veren hasta grubunda kabul edilen oosit sayısı 4 ve daha az olduğu kabul edilmiştir (3).

GnRH agonistleri klasik IVF uygulamalarında daha yaygın kullanılmakta, antagonistler ise son yıllarda kullanım alanını genişletmektedir. Antagonist protokoller ovaryum stimülasyon süresini kısaltmakta ve hiperstimülasyonu önleyici etki yapmakta olduğu düşünölmektedir (4). Yüksek lisans tez araştırması esnasında zayıf over yanıtla hasta gruplarında tedavi protokollerinin birbirlerine belirgin bir üstünlüğü gözlenememiştir. Bu nedenle tez çalışmamızda retrospektif olarak GnRH agonist ve GnRH antagonist protokollerin klinik ve embriyolojik sonuçlarını araştırma amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda, özellikle IVF laboratuvarlarında, yardımcı üreme teknolojileri alanında büyük ilerlemeler kaydedildi. Başarıya ulaşmak için en önemli adımlardan biri hala GnRH analoglarının gonadotropinlerle kombinasyonu sonucu elde edilen yumurtaların sayısına bağlıdır. Zayıf yanıt veren hasta grubunda elde edilen sınırlı sayıdaki yumurta hala daha canlı doğum oranlarını etkileyen en büyük problemdir.

İşin aslı, toplanan düşük sayıda oosit, düşük sayıda embriyo seçimi ve transferine bunun sonucunda da transfer başına daha az gebelik oranı ve başlanan siklus başına daha az kümülatif gebelik oranlarına neden olmaktadır. Her ne kadar zayıf over yanıtı konsepti 30 yıl öncesine uzanmakta ise de, 2011 yılına kadar ortak bir tanım mevcut değildi. İşin aslı, Polyzos ve Devroey (5) literatürü taradıklarında zayıf yanıtlı hasta grubu için çok fazla tanıma rastlamışlardır (47 randomize çalışma, 41 ayrı tanım). Bu sonuçlar, bu durumun gerçek insidansını belirlemedeki zorlukları ( %9-24 olduğu düşünülmekte idi fakat son on yılda hafifçe arttığı tahmin edilmekte (5-13) ), ve değişik çalışmaların sonuçları kıyaslanamadığı için en iyi tedavinin belirlenememesinin sebeplerini gözler önüne sermektedir.

2011 de ESHRE çalışma grubu zayıf yanıt veren hasta grubu için ortak bir tanım belirlemiştir; sıralanan üç özellikten en az ikisi olmalıdır: (a) ileri maternal yaş veya zayıf over yanıtı (POR) için herhangi bir risk faktörü; (b) daha önceden POR; ve (c) anormal over rezerv testi (3).

İlerleyen yıllarda bu sınıflamanın kullanılmasının çalışmalar açısından faydalı olacağı düşünülmektedir. 37, 38 yaşından itibaren her kadında zamanla foliküler rezervin azaldığını izlemekteyiz (12). Bu zamandan menopoza yaklaşık 10-13 yıllık bir zaman dilimini kapsamaktadır. Zayıf yanıtlı hastalarda ovaryan yetmezliğin mekanizması hala daha tam olarak anlaşılamamıştır. Ovaryan rezervdeki azalma nedenlerinden bazıları: özellikle endometrioma nedeni ile geçirilmiş ovaryan cerrahi (13-15), genetik defektler, kemoterapi, radyoterapi, otoimmün hastalıklar, tek over,

kronik sigara içimi ve açıklanamayan infertilite (13, 16). Dahası, düşük over rezervi için yeni risk faktörleri öne sürülmüştür: diabetes mellitus Tip 1 (17), transfüzyon bağımlı B-talasemi (18) ve uterin leiomyom tedavisi için uterin arter embolizasyonu (19,20). Diğer yandan, çoğu vakada folliküler azalmanın mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Azalmış oosit sayısının kalitede de azalmaya ve dolayısı ile klinik anlamda implantasyon oranlarında azalmaya ve erken gebelik kayıplarında artışa neden olduğu düşünülmektedir (21). Diğer yandan, nicelik ve nitelik arasında belirgin bir korelasyon olmaması nedeni ile bazı yazarlar zayıf yanıtlı hastaların IVF'de daha düşük şansa sahip olmadıklarını ve canlı doğum oranını etkileyen en önemli faktörün kadın yaşı olduğunu ileri sürmüşlerdir (22,23). Bununla beraber, bu gruplarla yapılan büyük çalışmalar, kullanılan tedavi protokollerinden (24) ve hasta yaşından (25,26) bağımsız olarak normal yanıtlı hasta gruplarına göre daha düşük gebelik oranları olduğunu ortaya koymuştur.

Bu zor hasta grubunda klinik sonuçları daha iyi hale getirmek için sadece over rezervini tahmin etmek değil, aynı zamanda over rezervini en iyi şekilde değerlendirmek ve toplanacak oositlerin sayısını arttırmak için en iyi stimülasyon protokolünün belirlenmesinde fayda vardır. Over rezervini gösteren yeni güvenilir biomarkırlar sayesinde bu hastaların tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde fayda görülmektedir (27).

Ovaryan yanıtı öngörerek hormonal stimülasyona başlamak, etkin ve güvenli bir tedavi için en önemli yoldur. Hormonal tedaviye verilen ovaryan yanıtı öngörmemizi sağlayan en önemli parametreler yaş, biyokimyasal parametreler (FSH, AMH), morfolojik özellikler ve ovaryan hacimdir (28). Her ne kadar over rezervi yaş ile azalsa da (10), ovaryan yanıt için optimal bir parametre değildir (27).

Bazal serum FSH değerleri, senelerdir IVF/ICSI sikluslarında ovaryan yanıtı öngörmede en önemli ve güvenilir parametre olarak düşünülmektedir. Bazal serum

FSH değerleri tipik olarak menopozdan ortalama on yıl önce yükselmeye başlamaktadır (29). Bu genellikle, erken antral foliküllerin azalmasına sekonder inhibin-A ve inhibin-B (30) gibi FSH-regüle edici proteinlerin negatif feedback mekanizmasında azalma sonucu gerçekleşmektedir (31, 32).

Yakın zamanda gösterilmiştir ki, bu sadece çok yüksek (>FSH 12 mIU/mL) seviyelerde azalmış over rezervini düşündürmektedir (28). AMH, preantral ve 7-8 mm'e kadar olan küçük antral foliküller tarafından üretilmektedir. FSH nedenli granüloza hücre proliferasyonunu, foliküler büyümeyi ve aromataz aktivitesini inhibe eder (33). AMH, folikül miktarı hakkında, antral follikül sayısı tarafından belirlenemeyecek niceliksel değerlendirme imkanı tanımaktadır. Bu nedenle menstruel sikluslar sırasında veya arasında AMH seviyeleri çok az değişkenlik gösterir (33,35), fakat sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı (35) gibi faktörler seviyelerde değişikliğe yol açabilir. Dahası, 12 aya kadar, serum AMH ve ovaryan stimülasyona başlama arasındaki süre düşük ovaryan yanıtı hastaları belirleme kapasitesinde bir değişiklik yaratmamaktadır (36). Her ne kadar zayıf over yanıtını belirlemede en ideal test overlerin stimülasyona kendi yanıtları olsa da, yeni bir meta analiz (37) AMH'ü mükemmel bir belirteç olarak görmektedir.

Diğer yandan aynı meta-analiz, AMH ve antral follikül sayısının, teker teker veya beraber olmak üzere klinik gebelik oranlarını öngörmeye hiçbir katkılarının olmadığını ve canlı doğum oranlarında en önemli faktörün anne yaşı olduğunun altını çizmektedir (37). Son olarak, bazı veriler vücut kitle indeksinin (VKİ) fertilité üzerinde etkilerine dikkati çekmektedir; obez zayıf yanıtı hastalar obez olmayanlara nazaran daha düşük gebelik oranlarına sahiptir (38,39).

Araştırmacıların zayıf yanıtlı hastaların tedavileri için seçenek bulmakta karşılaştıkları güçlüklerin nedenleri:

(1) az sayıda hasta ile yapılmış çokca çalışma nedeni ile değişik tedaviler arasında belirgin bir fark saptayamama.

(2) zellikle genç kadınlarda, zayıf over yanıtının nedenleri ve mekanizmasının hala daha tam olarak aydınlatılamamış olması.

(3) bu hasta gruplarının sonuçlarının değerlendirilmesinde farklı parametrelerin ele alınması.

İncelemeler ve meta-analizler doğrultusunda açıkça görülmektedir ki bu grup hastaların klinik sonuçlarını geliştirmek için elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Her ne kadar son 20 yılda literatüre bakıldığında, farklı dozlarda farklı gonadotropin protokolleri zayıf over yanıtlı hastalarda denenmiş olsa da, günümüzde etkili bir tedavi mevcut değildir ve hala daha en büyük soru, zayıf yanıt veren hastalarda ideal protokolün ne olduğudur.

## **2.1.Gonadotropinler**

Standart gonadotropin dozu (225-300 IU) düzgün bir multifolikler büyüme sağlamayınca, klinik yaklaşım genellikle dozu arttırmaya yöneliktir. Bu nedenle klinisyenlerin büyük bir kısmı zayıf yanıtlı hastalarda son bir kaç on yıldır yüksek dozda gonadotropin kullanmaktadır. Diğer yandan literatürde bu yaklaşımın aksine bilgiler mevcuttur: bazı (40,52,53) yazarlar yaptıkları prospektif ve retrospektif çalışmalarında 450 IU gibi yüksek başlangıç dozları uygulanan gruplarda iyileşiş over yanıtı veya artmış gebelik oranlarına rastlamamıştır.



Berkkanoglu ve Oygur (55) yaptıkları çalışmada 300 IU, 450 IU, ve 600 IU başlangıç FSH dozlarının toplanan oosit, elde edilen embriyo ve gebelik oranlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Bugün için bu gruptaki hastalarda over rezervinin azaldığı; toplanabilecek foliküllerin azalmış olduğu ve gonadotropinlerin uygulanan dozdan bağımsız olarak sadece stimülasyona cevap verebilecek folikül grubu üzerinde etkili olduğu, yeni folikül üretimine faydası olmadığı bilinmektedir.

## **2.2.GnRH Analogları**

Doksanların başından beri normal yanıtli hastalarda protokol, gonadotropinler ve gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonistlerin bir önceki siklusun luteal fazında beraber olarak uygulanması olarak benimsenmiştir. Bu yaklaşım, siklus iptallerini azaltıp, preovülatuar folikül sayılarını, toplanan oositleri ve kaliteli embriyo transfer oranlarını arttırıp dolayısı ile de daha fazla gebelik oranlarına neden olmaktadır (56). Diğer yandan bu protokol zayıf yanıtli hasta grubunda aşırı over baskılanmasına bu da follüküler yanıtta azalmaya ya da cevapsızlığa neden olabilmektedir (57,58)

Bu nedenle, zayıf yanıtli hasta grubunda seçenekler:

- a) GnRH agonist süresini azaltarak baskılanma süresinide azaltmak (kısa, ultra-kısa ve mikrodoz flare up, 41,46,59)
- b) Luteal faz esnasında başlanan GnRH agonist dozunun (hipofiz baskılanmasından sonra) azaltılması veya kesilmesi (43,60)
- c) Orta-geç foliküler fazda, erken LH artışını engellemek için GnRH antagonist ve gonadotropinlerin beraber kullanılması (61,62)

Her ne kadar kısa ve ultra-kısa flare up protokolleri zayıf yanıtlı hasta grubunda 20 yıldır uygulanıyor olsa da, yayınlanan hiçbir çalışma (41,46,59,50,63) bu hasta grubunda klinik sonuçlar adına belirgin yarar sağlandığını gösterememiştir. Benzer şekilde, yakın zamanlı bir meta analizde kısa flareup, uzun GnRH agonist veya GnRH antagonist protokol uygulanan hastalarda klinik gebelik ve stimülasyon süreleri arasında belirgin farklılığa rastlanılmamıştır (64). Diğer yandan, kısa flareup protokol ile GnRH antagonist protokole nazaran belirgin şekilde daha fazla oosit toplandığı gözlenmiştir; yine de uzun standart GnRH protokollerine nazaran toplanan oosit sayısı belirgin olarak daha azdır (64). Luteal faz esnasında başlanan GnRH agonist dozunun azaltılması yada kesilmesinin mantığı GnRH agonist'in gonadlar üzerindeki direk baskılayıcı etkisinin azaltılmasıdır (57,58).

Zayıf yanıtlı hastalarda GnRh agonist kesilen protokollü çalışmalarda (prospektif nonrandomize) kullanılan gonadotropin dozunda azalma, klinik ve laboratuvar sonuçlarda gelişim gözlenmiştir (49, 65, 66). Diğer yandan yapılan iki çalışma bu protokol ve standart stimülasyon protokolü arasında klinik bir fark gözlenmediğini ortaya koymuştur (67,68). Benzer şekilde, yapılan bir meta-analizde GnRh agonist kesilen protokol ile standart protokol arasında klinik gebelik oranları açısından bir fark gözlenmediğini dahası stimülasyon süresi, total gonadotropin dozları ve toplanan oositler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (64).

### 2.3.GnRH Antagonistleri

GnRH antagonistlerinin klinik kullanımı 15 sene öncesine uzanmaktadır. GnRH antagonistlerinin gonadotropinlerle kombinasyonunun en önemli avantajları, artmış hasta uyumu, azalmış gonadotropin stimülasyon süresi ve dozu, ve ovaryan hiperstimülasyon sendromunda (OHSS) istatistiksel olarak anlamlı azalmadır. Dahası, GnRH antagonistleri foliküler gelişim esnasında uygulanmadığından ve endojen gonadotropin salınımını engellemediğinden, zayıf yanıtı hasta grubunda, GnRH agonist protokolüne göre muhtemel bir avantaj sağlayabilmektedir.

Diğer yandan Cochrane veritabanına göre, genel popülasyonda GnRH antagonist protokolü, GnRH agonist protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan canlı doğum oranları sağlamaktadır (69). Bunun sebebi muhtemelen stimülasyon protokollerinin uygulandığı hasta gruplarının farklılığından ileri gelmektedir. Bu nedenlerden dolayı birçok klinisyen, GnRH antagonistlerin gonadotropinlerle beraber kullanıldığı protokolleri önermektedir.

Ovaryan stimülasyon sırasında orta-geç foliküler fazda GnRH antagonistleri prematür LH artışını engellerken erken foliküler fazda baskılanma yaratmazlar, böylece GnRH agonistleri tarafından oluşturulabilecek muhtemel bir baskılanma olmadan daha fazla doğal folikül gelişimi sağlarlar (70). Diğer yandan GnRH antagonistlerin gonadotropinlerle kombinasyonunun uzun agonist veya kısa flare up protokolleri ile kıyaslandığı randomize kontrollü bir meta analizde benzer gebelik oranları elde edildiği gözlenmiştir (71). Benzer şekilde 14 randomize kontrollü çalışmadan yapılan bir meta analizde, GnRH antagonist protokolün, GnRH agonist protokole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede az stimülasyon süresine sahip olduğu fakat elde edilen oosit sayılarında, siklus iptali ve klinik gebelik oranlarında bir farka rastlanmamıştır (72).

Zayıf yanıt veren hastalarda klinik sonuçları belirgin olarak iyileştiren bir stimülasyon protokolü olmadığından, GnRH antagonist protokollerin GnRH agonist protokollere karşı bazı avantajları olabilir. Kontrollü ovaryan stimülasyon planlanan hastalarda siklusun 2-3. günlerinde ultrasound ile ovaryan rezerv değerlendirilip iyi bir cevap almak için gonadotropin başlanması mümkündür. Aslında, ortalama folikül sayısı <5 olan hastalarda antral folikül sayısının -2 ile +5 (71) -3 ile +7 (74) arasında değişkenlik gösterebildiği gözlenmiştir. GnRH antagonistlerini kullanarak erken LH artışını engelleyip bununla beraber, folikül gruplarını yedi gün boyunca stimülasyona duyarlı hale getiren, yeni, daha uzun yarılanma süresi olan hibrid bir molekül (corifollitropin alfa) kullanarak daha iyi sonuçlar elde edilebilir (75). Bu uzun etkili gonadotropinlerin kullanımı, azalmış ovaryan rezerv üzerinde serum FSH konsantrasyonlarını hızlı arttırarak etki gösterebilir ve böylece erken foliküler fazda küçük antral foliküllerin belirgin olarak daha fazla FSH'a maruz kalmasını sağlayabilir (76).

Zayıf yanıtı hastalarda yapılan retrospektif pilot bir çalışmada (76) GnRH antagonistleri ile corifollitropin alfa sonrasında rFSH kombinasyonu, geleneksel stimülasyon protokolleri ile karşılaştırılmıştır. Retrospektif bir çalışmada ise GnRH antagonist ile corifollitropin alfa ve hp-HMG protokolünün genç (<40 yaş) zayıf yanıtı hastalarda umut vadeden sonuçlar ortaya koyduğu gözlenmiştir (77).

Bu kendine has molekülün azalmış ovaryan rezervi tam anlamıyla etkileyebildiği düşünülmektedir (75). Dahası, subkutan gonadotropin enjeksiyon sayılarındaki azalma, hastaların fiziksel ve psikolojik yükleri üzerinde de olumlu etki göstermektedir.

## **2.4 Alternatif yaklaşımlar**

Ekzojen gonadotropinlerin etkisini güçlendirmek için bir takım alternatif yaklaşımlar önerilmektedir.

### **2.4.1. Luteal Fazda estradiol eklenmesi**

1227 çalışma taranarak 8 tanesinin seçildiği bir meta-analizde, GnRH antagonist kullanımı olsun olmasın, luteal fazda estradiol eklenmesinin zayıf yanıt veren hasta gruplarında siklus iptal oranlarını azalttığı ve klinik gebelik oranlarını arttırdığı gözlenmiştir (79). Bunun biyolojik açıklaması, luteal estradiol başlanmasının kontrollü ovaryan stimülasyona uygun foliküllerin senkronizasyonunu geliştirebilmesi olabilir (80). Fakat bu meta-analiz metodolojik nedenlerden ciddi şekilde eleştiri almıştır ve luteal fazda estradiol eklenmesinin önerilmesinden önce bu meta-analizin sonuçlarının dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir (81).

### **2.4.2. Rekombinan LH eklenmesi**

Bazı yazarlar zayıf yanıtli hastalarda gonadotropin stimülasyonu esnasında rekombinan LH eklenmesini önermektedir (82). Fakat yapılan iki meta-analiz (83,84) zayıf yanıtli hastalarda rekombinan LH eklenmesinin toplanan oosit, toplam FSH dozu, siklus iptal oranları ve devam eden gebelik oranlarına etkisi olmadığını göstermiştir. Diğer yandan 40 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde (85) zayıf yanıtli hasta gruplarında r-hFSH ve r-hLH protokolü ile r-hFSH protokolüne kıyasla daha fazla oosit toplandığını ve belirgin şekilde daha yüksek gebelik oranları elde edildiğini göstermiştir. Buna dayanarak zayıf yanıtli

hastalarda r-hFSH ilave olarak r-hLH eklenmesinin klinik gebelik oranlarında göreceli olarak %30 artışa neden olduğu ve zayıf yanıtlu grupta kullanılmasının yarar sağlayabileceği düşünülebilir.

#### **2.4.3. Büyüme Hormonu Eklenmesi**

Büyüme hormonunun (BH) insulin-like growth factor 1 (IGF-1) lokal sentezini arttırarak FSH'ın granuloza hücreleri üzerine etkisini arttırabildiği düşünülmektedir (86-88). IGF-1 FSH'ın etkisini hem granuloza hem de teka hücrelerinde arttırmaktadır (89,90). Yakın zamanlı 6 randomize çalışmadan (128 hasta) yapılmış iki meta-analiz (9,64) BH eklenmesinin zayıf yanıtlu hastalarda canlı doğum oranlarını dikkate değer derecede arttırdığını göstermektedir. BH uygulanan nitelikli çalışmalarda doz ve sıklık farklılıklar göstermektedir. Fakat, hasta sayısının azlığı ve BH dozları ve aralıklarının heterojenitesi göz önünde bulundurulduğunda, BH ovaryan stimülasyon esnasında uygulanmasının gebelik oranlarını arttırıp arttırmadığı yapılacak çalışmalarla tespit edilmelidir. Aslında günümüze kadar, zayıf yanıtlu hastalarda ovaryan stimülasyon protokolüne rutin olarak BH eklenmesini destekleyecek güçlü veriler bulunmamaktaydı (91,92).

#### **2.4.4. Androjen Eklenmesi**

Primer olarak teka hücrelerinden üretilen androjenler, yeterli foliküler steroidogenez (93) ve düzgün erken folliküler ve granuloza hücre gelişiminde kritik rol oynamaktadır (94). Androjenleri östrojenlere çeviren granuloza hücrelerindeki aromataz aktivitesi için substrattırlar. Androjenler granuloza hücrelerindeki FSH reseptör aktivitesini arttırarak FSH'ın overler üzerindeki yanıtını potansiyel olarak arttırabilirler (9,94,95).

Dahası, endojen androjen yetersizliği overlerin FSH'a duyarlılığında azalmaya ve IVF sonrası düşük gebelik oranlarına neden olmaktadır (9,96). Casson ve arkadaşlarına (97) göre zayıf yanıtı hastalarda gonadotropin ile ovaryan stimülasyon öncesi dehidroepiandrosterone (DHEA) uygulanması ovaryan cevabı iyi yönde etkileyebilmektedir. Son on yılda ovaryan stimülasyon öncesi oral DHEA uygulanmasının klinik sonuçları olumlu etkilediğine dair bir dizi çalışma yapılmıştır. Dört randomize kontrollü çalışmadan yapılan bir meta-analizde zayıf yanıtı hastalarda androjen (DHEA ve testosteron) kullanılan grupta dikkate değer derecede artmış devam eden gebelik oranlarına rastlanmıştır (98). Fakat, dahil edilen çalışmalar oldukça ufak çaplı ve klinik ve metodolojik olarak heterojenite göstermekte olduğundan klinik kullanımda yürürlüğe sokulmalarında ciddi soru işaretleri mevcut.

Bu nedenle zayıf yanıtı hastalarda ovaryan stimülasyon öncesi DHEA yaygın olarak kullanılması için randomize kontrollü çalışmalarla güçlü veriler elde edilmeli ve DHEA kullanımının maliyet etkinliği çok merkezli geniş çalışmalarla saptanmalıdır (99).

#### **2.4.5. Aspirin Eklenmesi**

Artmış intraovaryan damarlanma, folikülogenez için gerekli gonadotropik hormonların ve diğer büyüme faktörlerinin transportu ile yakından ilişkilidir (100,101). Diğer yandan, ovaryan kan akımındaki bir bozukluk zayıf over yanıtına katkıda bulunabilmektedir (102,103). Bu bilgilerin ışığında aspirin gibi vazoaaktif ajanlarla over kanlanmasının artırılması teorik olarak over yanıtını iyileştirebilir (104). Fakat IVF prosedürü uygulanan kadınlarda düşük doz aspirin kullanımının etkileri ile ilgili yeteri kadar veri literatürde bulunmamaktadır (105).

Her ne kadar bazı çalışmalarda embriyo transfer gününden itibaren aspirin kullanımının yararlı olduğu gösterilmişse de diğer çalışmalar bunu desteklememektedir (107,109). Prospektif randomize çalışmalar aspirin ve prednizolonun kullanımının uterin kan akımı, implantasyon ve gebelik oranlarını etkilemediğini ortaya koymuştur (110). Meta-analizin (111) sonucuna göre düşük doz aspirin alanlar ve kontrol grubu arasında embriyo transferi başına gebelik oranlarında fark bulunamamıştır. Güncellenmiş veriler ışığında IVF uygulanan kadınlarda düşük doz aspirin kullanımının gebelik üzerine pozitif bir etkisi gösterilemediğinden rutin olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir.

#### **2.4.6. Doğal Siklus IVF**

Zayıf yanıtli hastalarda minimal stimülasyon olsun olmasın doğal siklus IVF kolay ve ucuz bir yöntemdir. Bazı yazarlara göre zayıf yanıtli hastalarda doğal IVF siklusları, implantasyon ve gebelik oranları eşit olduğundan, geçerli bir yöntem olarak kabul edilebilir (112). Bazı kritik konulara dikkat çekmek gerekmektedir: başlatılan siklusların yalnızca %50'sinde (%50 siklus iptali) bir embriyo uterin kaviteye yerleştirilebilmektedir; toplamda klinik gebelik oranları, başlanan siklus başına %10 ve hasta ve embriyo transferi başına %18'dir (113). Schimberni ve arkadaşları (114) geniş bir zayıf yanıtli hasta grubunun (500 hasta) IVF sonuçlarını değerlendirdiğinde özellikle genç hastalarda (<35 yaş) oldukça umut vadeden sonuçlara ulaşımlardır.

Bu gruptaki zayıf yanıtli hastalarda gebelik oranları siklus başına %18, transfer başına %29 ve hasta başına %31 olarak gözlenmiştir. Bunun aksi olarak yapılan güncel bir çalışma zayıf yanıtli hasta gruplarındaki doğal IVF sikluslarını analiz ettiğinde şaşırtıcı şekilde hasta başına kümülatif doğum oranı %8'i geçmemektedir (115).



#### **2.4.7. Oosit Kriyoprezervasyonu**

Oosit vitrifikasyonu yardımcı üreme tekniği teknolojilerinde bir mihenk taşıdır, muhtemelen son on yılın bu konudaki en önemli gelişimidir. Son veriler ışığında bu yaklaşımın oldukça etkin olduğu ve infertilite programlarında rutin olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (116). European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American Society for Reproductive Medicine (ASRM), ve American Society of Clinical Oncologists (ASCO) gibi büyük topluluklar oosit kriyoprezervasyonunu deneysel olmayan bir prosedür olarak tanımlamış ve geniş kullanım için yasal ve ahlaki desteğin gerekliliğini belirtmişlerdir (117).

Zayıf yanıtı hastalar için oosit kriyoprezervasyonu dahil değişik stratejiler denenebilmektedir. Bazı yazarlar bu hasta grubunda bir dizi stimülasyon siklusu sonucunda vitrifiye oositlerin bir araya getirilmesi ile geniş oosit grupları elde edilmesi ve dolayısı ile normal yanıtı hasta gruplarına benzer bir durum elde edilmesini önermiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında hasta başına daha fazla canlı doğum oranı elde etme ve potansiyel olarak siklus iptali oranlarını azaltmak mümkün görünmektedir (118). Dahası oosit kriyoprezervasyonu zamanla over potansiyelini kaybetme riski olan kadınların fertilitelerini korumak için kullanılabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma, Kıbrıs Tüp Bebek Merkezi'nin Ocak 2011 ile Temmuz 2014 tarihleri arasındaki verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. ICSI uygulanan 94 olguda, toplanan oosit sayısı  $\leq 3$  olan hastaların dosyaları tarandı, demografik özellikleri ve bilgileri kaydedildi. Hafif stimülasyon siklusları, oosit  $> 3$  elde edilen sikluslar ve uygulanan gonadotropin dozu  $< 300$  IU/gün olan sikluslar çalışmaya dahil edilmedi.

GnRH agonist kolunda 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Bir GnRH agonisti olan leuprolid asetat (Lucrin; Abbott, Cedex, İstanbul, Türkiye) önceki adet 21. gününde başlanarak hipofizer desensitizasyon oluşturuldu. Transvajinal ultrason ile 12mm üstünde kist olmaması ve E2'nin 60 pg/ml nin altında olması yeterli baskılanmayı göstermekteydi. Ardından hastanın yaş, kilo ve over rezervine göre 300 IU-450 IU arasında doz belirlenerek siklusun 3.günü over stimülasyonuna gonadotropinlerden rekombinant FSH (Gonal F, Merck Serono, İsviçre) ile başlandı. Folikül gelişimi monitörizasyonu 3-5 günde bir seri transvajinal ultrason ölçümleri ve 2-3 günde bir E2 ölçümleri ile yapıldı.

Final oosit maturasyonu için hCG uygulama kriteri follikül büyüklüğünün 13mm üzerinde bulunması olarak kabul edildi. Bahsedilen kriterleri sağlayan hastalara hCG (Ovitrelle 6.500 IU/gün; Merck-Serono) intramüsküler olarak uygulanarak ovulasyon ve final maturasyon tetiklendi. Oosit toplanması lokal anestezi altında hCG uygulanmasını takiben 36. saatte transvajinal ultrason eşliğinde yapıldı. Gamet-embriyo işlemlerinde standart prosedürler uygulandı. Luteal faz desteği oosit toplanmasının 1. gününden itibaren günlük vajinal progesteron supozituarları ile yapıldı.

GnRH antagonist kolunda 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu grupta siklusun 2-3.gününde gonadotrpınler hastanın yaşı, kilosu ve over rezervine göre 300IU-450IU olmak üzere uygulanmaya başlandı. GnRH antagonistleri olan ganireliks

0.25mg/gün (Orgalutron, Organon, Dublin, İrlanda) ve cetrorelix 0.25mg /gün (Cetrotide, Merck Serono, Almanya) follikül büyüklüğü 13mm'ye erişince protokole eklendi. Hastalara hCG (Ovitrelle 6.500 IU/gün; Merck-Serono) intramüsküler olarak yapılarak ovulasyon ve final maturasyon tetiklendi. Oosit toplanması lokal anestezi altında hCG uygulanmasının ardından 36 saat sonra transvajinal ultrason eşliğinde yapıldı. Gamet-embriyo işlemlerinde standart prosedürler uygulandı. Luteal faz desteği oosit toplanmasının 1. gününden itibaren günlük vajinal progesteron supozituarları ile yapıldı.

Gebelik, embriyo transferini takiben 12 gün içinde pozitif  $\beta$ -hCG sonucu olarak tanımlandı. Klinik gebelik ultrasound ile fetal kalp atımının tespiti olarak alındı. Erken gebelik kaybı ise pozitif hCG testi ve fetal kalp atımı arasındaki sürede olan kayıpları tanımlamak için kullanıldı.

İstatistiksel analizler 'Statistics Package for Social Sciences version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)' ile gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra, iki gruba ait değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, Mann Whitney U testi ve nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar;  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 94 hastanın demografik ve klinik verileri tablo4.1’de gösterilmektedir. Her iki gruptaki hastaların yaş, VKİ, infertilite süresi gibi bazal parametrelerinin benzer olduğu gözlenmektedir.

**Tablo 4.1. Kontrollü over stimülasyonu yapılan grupların temel özellikleri**

	ANTAGONİST ( Ort.±S.S.)	AGONİST ( Ort.±S.S.)	P
Hasta Sayısı	37	57	
Kadın Yaş ( Yıl )	34,30 ± 5,76	33,84 ± 5,41	0,70
İnfertilite Süresi ( Yıl )	7,99 ± 4,33	8,77 ± 5,68	0,46
VKİ ( kg/m <sup>2</sup> )	26,28 ± 3,81	25,96 ± 4,70	0,73
E2 ( 3. Gün )	43,75 ± 22,31	50,17 ± 38,73	0,40
FSH ( 3. Gün )	8,15 ± 4,49	8,08 ± 4,72	0,95
Siklus İptali	4 ( 10,8% )	11 ( 19,2% )	0,42

Bazal FSH değerleri antagonist grup için 8,15(IU/L) ± 4,49 agonist grup için 8,08(IU/L) ± 4,72 şeklinde saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bazal E2 değerleri antagonist grup için 43,75(IU/L) ± 22,31 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenememiştir (p=0,40). İptale giden siklus sayılarında ise antagonist gruptaki ortalama 4 hasta ile %10.8 iken agonist grupta 11 hasta ile %19.2 olarak gözlendi, oransal olarak gözlenen bu farkta istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,42).

Genel olarak kontrollü over stimülasyonuna yanıt özelliklerine bakıldığında (Tablo 4.2) kullanılan total FSH Dozunun antagonist grupta ( $2858,11 \pm 1121,01$ ) ve agonist grupta ( $2790,79 \pm 1098,76$ ) benzer olduğu gözlenmektedir.

**Tablo 4.2. Kontrollü over stimülasyonu yapılan grupların tedavi yanıtları**

	ANTAGONİST ( Ort.±S.S.)	AGONİST ( Ort.±S.S.)	P
Kullanılan Total FSH Dozu ( IU)	$2858,11 \pm 1121,01$	$2790,79 \pm 1098,76$	0,774
hCG Günü Endometrial Kalınlık ( mm )	$10,68 \pm 1,48$	$9,63 \pm 2,62$	0,183
hCG Günü E <sub>2</sub> Seviyesi ( pg / mL )	$794,25 \pm 267,64$	$1073,40 \pm 714,05$	0,487
Stimülasyon Süresi ( Gün )	$9,13 \pm 1,43$	$9,18 \pm 2,20$	0,901

Her iki grupta incelendiğinde, hCG günü endometrial kalınlık (antagonist  $10,68 \pm 1,48$  ve agonist  $9,63 \pm 2,62$ ) ve hCG günü Estradiol seviyeleri (antagonist  $794,25 \pm 267,64$  ve agonist  $1073,40 \pm 714,05$ ) arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Stimülasyon süreleri içinde, agonist ve antagonist grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

**Tablo 4.3. Kontrollü over stimülasyonuna yanıtta embriyolojik sonuçlar**

	ANTAGONİST ( Ort.±S.S.)	AGONİST ( Ort.±S.S.)	P
Toplanan Oosit Sayısı	$2,83 \pm 1,67$	$3,36 \pm 2,34$	0,236
Toplam Fertilize Olan Oosit Sayısı	$1,15 \pm 0,72$	$1,41 \pm 1,23$	0,239
Total Embriyo Sayısı	$1,12 \pm 0,87$	$1,44 \pm 1,32$	0,188
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	$1,46 \pm 0,81$	$1,56 \pm 0,96$	0,657

Stimülasyon sonucu elde edilen embriyolojik verilere baktığımızda antagonist ve agonist grup için; toplanan oosit sayısı ( $2,83 \pm 1,67 / 3,36 \pm 2,34$ ), fertilize olan oosit sayısı ( $1,15 \pm 0,72 / 1,41 \pm 1,23$ ), total embriyo sayısı ( $1,12 \pm 0,87 / 1,44 \pm 1,32$ ) ve transfer edilen embriyo sayıları ( $1,46 \pm 0,81 / 1,56 \pm 0,96$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

**Tablo 4.4. Gebelik oranları**

	<b>ANTAGONİST</b> ( n = 37 )	<b>AGONİST</b> ( n = 57 )
Gebelik Oranı	5 ( 13,5% )	5 ( 8,8% )
Klinik Gebelik	3 ( 8,1% )	4 ( 7,0% )
Erken Gebelik Kaybı	2 ( 5,4% )	1 ( 1,8% )

Gebelik oranlarını incelediğimizde, klinik gebelik oranları (antagonist %8.1 ve agonist %7) her iki grup içinde benzer gözlenmiştir. Erken gebelik kaybında ise antagonist grubun (%5.4) agonist gruba (%1.8) kıyasla oransal olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

İlk olarak Craft ve ark. (61) GnRH agonist protokol yerine çok-dozlu antagonist protokol kullanılması ile daha iyi oosit sayıları ve daha yüksek gebelik oranlarının elde edildiğini bildirmiştir. Bu veriler ile insan overlerinde ekstra hipofizial GnRH reseptörlerinin keşfi (119) birleşince ortaya yüksek doz GnRH agonist dozlarının bazı IVF hastalarında insan overlerine zararlı etkileri olabileceği sorunsalı ortaya çıkmıştır. Bu da zayıf over yanıtı hastalarda GnRH antagonist protokollerinin bir diğer opsiyon olarak karşımıza çıkmasına neden olmuştur.

Normal yanıtı hasta gruplarının aksine, GnRH antagonist kullanımı bizim çalışmamızda tedavi süresi ve kullanılan gonadotropin dozunda azalma sağlamamıştır. Zayıf yanıtı hastalarda daha yüksek gonadotropin gereksinimi, daha fazla siklus iptal oranı ve elde edilen oosit sayısının daha az olması şaşırtıcı bir sonuç elbette ki değildir. Zayıf yanıtı hasta gruplarında daha önce yapılmış retrospektif çalışmalar (61,120) GnRH antagonist gruplarında daha düşük gonadotropin dozu, daha kısa stimülasyon süresi ve daha iyi oosit sayıları elde edildiğini göstermiştir. Bu cesaret verici sonuçlara rağmen bizim çalışmamızda GnRH antagonist protokolü ile ovaryan yanıt konusunda istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilememiştir.

Yannis ve ark. (121) agonist protokol grubunda klinik gebelik oranlarını antagonist gruba kıyasla istatistiksel olarak belirgin derecede yüksek (%35.8 - %25.6  $p=0.03$ ) tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise klinik gebelik ve erken gebelik kayıp oranları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (%8.1 - %7.0). Yine aynı çalışmada Yannis ve ark. (121) antagonist grupta agonist gruba nazaran daha yüksek (%22.6 - %15.4) siklus iptaline rastlarken, bizim çalışmamızda bunun aksine agonist grupta antagonist gruba kıyasla daha yüksek (%19.2 - %10.8) siklus iptali oranlarına rastlanmıştır. Fakat her iki çalışmadaki oranlarda istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sadık Şahin ve ark. (123) yaptıkları retrospektif çalışmada 531 zayıf over yanıtı hastanın verilerini incelemişler, tedavi süresi ve toplam kullanılan gonadotropin dozunun GnRH antagonist protokolde daha az olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada transfer edilen embriyo sayıları her iki grup için benzer bulunurken, iyi kalite embriyo sayısının GnRH antagonist protokolde daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Lai Ping Cheu ve ark (122) yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışmada agonist ve antagonist gruplarda siklus iptali, stimülasyon süresi ve dozu gonadotropin dozu ve elde edilen embriyo sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



## 6. SONUÇ

Son 20 yılda zayıf over yanıtı hastalarda en etkili tedavi protokolünü araştırmayı hedefleyen çokça çalışma yapılmıştır. Meta-analizler ve sistematik çalışmalar incelendiğinde, zayıf over yanıtı hastalarda gebelik oranlarını arttıracak bir tedavi önermek için elimizde yetersiz veri olduğu gözlenmektedir (3,9,7,14,15). Günümüzde ne agonist ne de antagonist protokollerin birbirlerine bariz olarak üstünlükleri gösterilememiştir.

Bu hasta grubunda en etkili yaklaşımı tespit edebilmek için çalışmalar yapılacak ise zayıf over yanıtı tanımının standardize edilerek homojen bir popülasyon üzerinde çalışmalar yapılmasında fayda vardır (24,26). 2011 senesinde üreme tıbbı uzmanları tarafından yayınlanan ESHRE Bologna kriterleri bunun için iyi bir başlangıçtır (3,51).

Şu anda elde edilen veriler gözden geçirildiğinde GnRH antagonist tedavisine uzun etkili gonadotropin (corifollitropin alfa) ile HP-HMG kombinasyonunun eklendiği bir protokol oldukça umut vadeci görünmektedir (69,71). Fakat bu yaklaşımın olası faydalarının belirlenmesi için prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## **7. KAYNAKLAR.**

- [1] S. D. Keay, N. H. Liversedge, R. S. Mathur, and J. M. Jenkins, "Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation," *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 5, pp. 521–527, 1997.
- [2] Shastri, S.M., Barbieri, E., Kligman, I., Schoyer, K.D., Davis, O.K., and Rosenwaks, Z. Stimulation of the young poor responder: comparison of the luteal estradiol/gonadotropin-releasing hormone antagonist priming protocol versus oral contraceptive microdose leuprolide. *Fertility and Sterility*. 2011; 95: 592–595).
- [3] A. P. Ferraretti, A. La Marca, B. C. J. M. Fauser, B. Tarlatzis, G.Nargund, and L.Gianaroli, "ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization:the Bologna criteria," *Human Reproduction*, vol. 26, no. 7,pp. 1616–1624, 2011.
- [4] Griesinger G, Felberbaum RE, Schultze-Mosgau A, Diedrich K. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques: are there clinical differences between agents? *Drugs*. 2004;64:563–575)
- [5] N. P. Polyzos and P. Devroey, "A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?" *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 5, pp. 1058.e7–1061.e7, 2011.
- [6] Z. Ben-Rafael, D. Bider, U. Dan, M. Zolti, D. Levran, and S. Mashiach, "Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRHa/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG," *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1,pp. 33–36, 1991.
- [7] J. M. Jenkins, D. W. Davies, H. Devonport, F. W. Anthony, S.C. Gadd, and R. H. G. M. Watson Masson, "Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard busserelin/human menopausal gonadotrophin regime for invitro fertilization," *Human Reproduction*, vol. 6, no. 7, pp. 918–921, 1991.

- [8] E. S. Surrey and W. B. Schoolcraft, "Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques," *Fertility and Sterility*, vol. 73, no. 4, pp. 667–676, 2000.
- [9] E. M. Kolibianakis, C. A. Venetis, K. Diedrich, B. C. Tarlatzis, and G. Griesinger, "Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis," *Human Reproduction Update*, vol. 15, no. 6, pp. 613–622, 2009.
- [10] M. J. Faddy, R. G. Gosden, A. Gougeon, S. J. Richardson, and J. F. Nelson, "Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause," *Human Reproduction*, vol. 7, no. 10, pp. 1342–1346, 1992.
- [11] D. de Ziegler, B. Borghese, and C. Chapron, "Endometriosis and infertility: pathophysiology and management," *The Lancet*, vol. 376, no. 9742, pp. 730–738, 2010.
- [12] L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi, G. Ragni, P. Vercellini, and L. Fedele, "Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas," *Human Reproduction*, vol. 25, no. 3, pp. 678–682, 2010.
- [13] I. Streuli, D. de Ziegler, V. Gayet et al., "In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery," *Human Reproduction*, vol. 27, no. 11, pp. 3294–3303, 2012.
- [14] F. Raffi, M. Metwally, and S. Amer, "The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 97, no. 9, pp. 3146–3154, 2012.
- [15] M. de Vos, P. Devroey, and B. C. J.M. Fauser, "Primary ovarian insufficiency," *The Lancet*, vol. 376, no. 9744, pp. 911–921, 2010.

- [16] M. A. Fritz and L. Speroff, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2011.
- [17] N. Soto, G. Gniguez, P. L'opez et al., "Anti-Mullerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus," *Human Reproduction*, vol. 24, no. 11, pp. 2838–2844, 2009.
- [18] H.-H. Chang, M.-J. Chen, M.-Y. Lu et al., "Iron overload is associated with low anti-mullerian hormone in women with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 118, no. 7, pp. 825–831, 2011.
- [19] W. J. K. Hehenkamp, N. A. Volkers, F. J. M. Broekmans et al., "Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy," *Human Reproduction*, vol. 22, no. 7, pp. 1996–2005, 2007.
- [20] G. Tropeano, C. Di Stasi, S. Amoroso, M. R. Gualano, L. Bonomo, and G. Scambia, "Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study," *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 6, pp. 2296–2300, 2010.
- [21] Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, K. Liu, and A. Case, "Advanced reproductive age and fertility," *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC*, vol. 33, no. 11, pp. 1165–1175, 2011.
- [22] U. Ulug, I. Ben-Shlomo, E. Turan, H. F. Erden, M. Ali Akman, and M. Bahceci, "Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 6, no. 4, pp. 439–443, 2003.
- [23] X. M. Zhen, J. Qiao, R. Li, L. N. Wang, and P. Liu, "The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples," *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 25, no. 1, pp. 17–22, 2008.

- [24] S. K. Sunkara, J. Tuthill, M. Khairy et al., “Pituitary suppression regimens in poor responders undergoing IVF treatment: a systematic review and meta-analysis,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 15, no. 5, article 2938, pp. 539–546, 2007.
- [25] T. El-Toukhy, Y. Khalaf, R. Hart, A. Taylor, and P. Braude, “Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve—an eight year study,” *Human Reproduction*, vol. 17, no. 6, pp. 1519–1524, 2002.
- [26] N. P. Polyzos, M. Nwoye, R. Corona et al., “Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 28, no. 4, pp. 469–474, 2014.
- [27] M. Al-Azemi, S. R. Killick, S. Duffy et al., “Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction,” *Human Reproduction*, vol. 26, no. 2, pp. 414–422, 2011.
- [28] F. J. Broekmans, J. Kwee, D. J. Hendriks, B. W. Mol, and C. B. Lambalk, “A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome,” *Human Reproduction Update*, vol. 12, no. 6, pp. 685–718, 2006.
- [29] N. A. A. Ebbiary, E. A. Lenton, and I. D. Cooke, “Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women,” *Clinical Endocrinology*, vol. 41, no. 2, pp. 199–206, 1994.
- [30] N. P. Groome, P. J. Illingworth, M. O’Brien et al., “Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 81, no. 4, pp. 1401–1405, 1996.
- [31] H. G. Burger, N. Cahir, D. M. Robertson et al., “Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women,” *Clinical Endocrinology*, vol. 48, no. 6, pp. 809–813, 1998.
- [32] C. K. Welt, D. J. McNicholl, A. E. Taylor, and J. E. Hall, “Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 84, no. 1, pp. 105–111, 1999.

- [33] A. La Marca, G. Stabile, A. C. Artesio, and A. Volpe, "Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle," *Human Reproduction*, vol. 21, no. 12, pp. 3103–3107, 2006.
- [34] A. laMarca, S. Giulini, A. Tirelli et al., "Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology," *Human Reproduction*, vol. 22, no. 3, pp. 766–771, 2007.
- [35] M. D'olleman, M. J. Faddy, J. van Disseldorp et al., "The relationship between anti-mullerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 98, no. 5, pp. 1946–1953, 2013.
- [36] N. P. Polyzos, S. M. Nelson, D. Stoop et al., "Does the time interval between anti-mullerian hormone serum sampling and initiation of ovarian stimulation affect its predictive ability in in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection cycles with a gonadotropin-releasing hormone antagonist? A retrospective single-center study," *Fertility and Sterility*, vol. 100, no. 2, pp. 438–444, 2013.
- [37] S. L. Broer, M. D'olleman, J. van Disseldorp et al., "Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis," *Fertility and Sterility*, vol. 100, no. 2, pp. 420.e7–429.e7, 2013.
- [38] J. F. Oudendijk, F. Yarde, M. J. C. Eijkemans, F. J. M. Broekmans, and S. L. Broer, "The poor responder in IVF: Is the prognosis always poor? A systematic review," *Human Reproduction Update*, vol. 18, no. 1, Article ID dmr037, pp. 1–11, 2012.
- [39] A. M. H. Koning, W. K. H. Kuchenbecker, H. Groen et al., "Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care," *Human Reproduction Update*, vol. 16, no. 3, pp. 246–254, 2010.

- [40] J. A. Land, M. I. Yarmolinskaya, J. C. M. Dumoulin, and J. L. H. Evers, "High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome," *Fertility and Sterility*, vol. 65, no. 5, pp.961–965, 1996.
- [41] E. S. Surrey, J. Bower, D. M. Hill, J. Ramsey, and M. W. Surrey, "Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization," *Fertility and Sterility*, vol. 69,no. 3, pp. 419–424, 1998.
- [42] H. Lashen, W. Ledger, A. Lopez-Bernal, and D. Barlow, "Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile?" *Human Reproduction*, vol. 14, no. 4, pp. 964–969, 1999.
- [43] B. M. Faber, J.Mayer, B. Cox et al., "Cessation of gonadotropinreleasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders," *Fertility and Sterility*, vol. 69, no. 5, pp. 826–830, 1998.
- [44] L. Rombauts, A. Suikkari, V. MacLachlan, A. O. Trounson, and D. L. Healy, "Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle," *Fertility and Sterility*, vol. 69, no. 4, pp. 665–669, 1998.
- [45] S.R.Lindheim,D.H.Barad,B.Witt, E. Ditkoff, andM. V. Sauer,"Short-termgonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation," *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 13, no. 9, pp. 745–747, 1996.
- [46] W. Schoolcraft, T. Schlenker, M. Gee, J. Stevens, and L.Wagley, "Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose folliclestimulating hormone flare, growth hormone protocol," *Fertility and Sterility*, vol. 67, no. 1, pp. 93–97, 1997.

- [47] Z. H. Z. Ibrahim, P. L. Matson, P. Buck, and B. A. Lieberman, "The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction with buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response," *Fertility and Sterility*, vol. 55, no. 1, pp. 202–204, 1991.
- [48] S.M.Hughes, Z. H. Huang, I. D. Morris, P. L.Matson, P. Buck, and B. A. Lieberman, "A double-blind cross-over controlled study to evaluate the effect of human biosynthetic growth hormone on ovarian stimulation in previous poor responders to in-vitro fertilization," *Human Reproduction*, vol. 9, no. 1, pp. 13–18, 1994.
- [49] K. Vishvanath, R. Morris, J. Rinehart, C. Miller, R. Rao, and N. Gleicher, "Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization," *Fertility and Sterility*, vol. 67, no. 5, pp. 900–903, 1997.
- [50] T. L. Toth, J. T. Awwad, L. L. Veeck, H. W. Jones Jr., and S. J. Muasher, "Suppression and flare regimens of gonadotropinreleasing hormone agonist: use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program," *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician andGynecologist*, vol. 41, no. 5, pp. 321–326, 1996.
- [51] J. S. Younis, "The Bologna criteria for poor ovarian response; has the job been accomplished?" *Human Reproduction*, vol. 27, no. 6, pp. 1874–1875, 2012.
- [52] V. C. Karande, G. S. Jones, L. L. Veeck, and S. J.Muasher, "Highdose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients," *Fertility and Sterility*, vol. 53, no. 3, pp. 486–489, 1990.
- [53] M. H. A. van Hooff, A. T. Alberda, G. J. Huisman, G. H. Zeilmaker, and R. A. Leerentveld, "Doubling the humanmenopausal gonadotrophin dose in the course of



an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study,” *Human Reproduction*, vol. 8, no. 3, pp. 369–373, 1993.

[54] G.E.Hofmann, J.P.Toner, S. J.Muasher, andG. S. Jones, “Highdose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization,” *Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 6, no. 5, pp. 285– 289, 1989.

[55] M. Berkkanoglu and K. Ozgur, “What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders?” *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 2, pp. 662–665, 2010.

[56] E. G. Hughes, D. M. Fedorkow, S. Daya, M. A. Sagle, P. van de Koppel, and J. A. Collins, “The routine use of gonadotropinreleasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Fertility and Sterility*, vol. 58, no. 5, pp. 888– 896, 1992.

[57] Y. Yoshimura, Y. Nakamura,M. Ando, S. Shiokawa, N. Koyama, and T. Nanno, “Direct effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on the rabbit ovarian follicle,” *Fertility and Sterility*, vol. 57, no. 5, pp. 1091–1097, 1992.

[58] A. Kowalik, L. Barmat, M. Damario, H. Liu, O. Davis, and Z. Rosenwaks, “Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate,” *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*, vol. 43, no. 5, pp. 413–417, 1998.

[59] S. L. Padilla, K. Dugan, V. Maruschak, S. Shalika, and R. D. Smith, “Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders,” *Fertility and Sterility*, vol. 65, no. 4, pp. 796–799, 1996.

[60] V. Karande and N. Gleicher, “A rational approach to the management of lowresponders in in-vitro fertilization,” *Human Reproduction*, vol. 14, no. 7, pp. 1744–1748, 1999.

- [61] I. Craft, A. Gorgy, J. Hill, D. Menon, and B. Podsiadly, “Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered “difficult responders” to GnRH agonist protocols?” *Human Reproduction*, vol. 14, no. 12, pp. 2959–2962, 1999.
- [62] M. A. Akman, H. F. Erden, S. B. Tosun, N. Bayazit, E. Aksoy, and M. Bahceci, “Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF,” *Human Reproduction*, vol. 15, no. 10, pp. 2145–2147, 2000.
- [63] M. P. Leondires, M. Escalpes, J. H. Segars, R. T. Scott Jr., and B. T. Miller, “Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization,” *Fertility and Sterility*, vol. 72, no. 6, pp. 1018–1023, 1999.
- [64] D. Kyrou, E. M. Kolibianakis, C. A. Venetis, E. G. Papanikolaou, J. Bontis, and B. C. Tarlatzis, “How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis,” *Fertility and Sterility*, vol. 91, no. 3, pp. 749–766, 2009.
- [65] H. Pinkas, R. Orvieto, O. M. Avrech et al., “Gonadotropin stimulation following GnRH-a priming for poor responders in in vitro fertilization—embryo transfer programs,” *Gynecological Endocrinology*, vol. 14, no. 1, pp. 11–14, 2000.
- [66] M. Schachter, S. Friedler, A. Raziel, D. Strassburger, O. Bern, and R. Ron-El, “Improvement of IVF outcome in poor responders by discontinuation of GnRH analogue during the gonadotropin stimulation phase—a function of improved embryo quality,” *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 18, no. 4, pp. 197–204, 2001.
- [67] M. Dirnfeld, O. Fruchter, D. Yshai, A. Lissak, A. Ahdut, and H. Abramovici, “Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization,” *Fertility and Sterility*, vol. 72, no. 3, pp. 406–411, 1999.
- [68] J. A. Garcia-Velasco, V. Isaza, A. Requena et al., “High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue

administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial,” *Human Reproduction*, vol. 15, no. 11, pp. 2292–2296, 2000.

[69] H.G.Al-Inany, M. A. Youssef, M. Aboulghar et al., “Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5, Article ID CD001750, 2011.

[70] D. Kenigsberg, B. A. Littman, and G. D. Hodgen, “Medical hypophysectomy: I. Dose-response using a gonadotropin-releasing hormone antagonist,” *Fertility and Sterility*, vol. 42, no. 1, pp. 112–115, 1984.

[71] G. Griesinger, K. Diedrich, B. C. Tarlatzis, and E. M. Kolibianakis, “GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a metaanalysis,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 13, no. 5, pp. 628–638, 2006.

[72] D. Pu, J. Wu, and J. Liu, “Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF,” *Human Reproduction*, vol. 26, no. 10, pp. 2742–2749, 2011.

[73] G. J. Scheffer, F. J. M. Broekmans, M. Dorland, J. D. F. Habbema, C. W. N. Looman, and E. R. Te Velde, “Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility,” *Fertility and Sterility*, vol. 72, no. 5, pp. 845–851, 1999.

[74] L. F. J. M. M. Bancsi, F. J. M. Broekmans, C. W. N. Looman, J. D. F. Habbema, and E. R. te Velde, “Predicting poor ovarian response in IVF: use of repeat basal FSH measurement,” *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*, vol. 49, no. 3, pp. 187–194, 2004.

[75] A. van Schanke, S. F. M. van De Wetering-Krebbers, E. Bos, and W. N. Sloot, “Absorption, distribution, metabolism and excretion of corifollitropin alfa, a recombinant hormone with a sustained follicle-stimulating activity,” *Pharmacology*, vol. 85, no. 2, pp. 77–87, 2010.

- [76] N. P. Polyzos, M. Devos, P. Humaidan et al., “Corifollitropin alfa followed by rFSH in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responder patients: an observational pilot study,” *Fertility and Sterility*, vol. 99, no. 2, pp. 422–426, 2013.
- [77] N. P. Polyzos, M. de Vos, R. Corona et al., “Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study,” *Human Reproduction*, vol. 28, no. 5, pp. 1254–1260, 2013.
- [78] M.A.Mahmoud Youssef, M. vanWely, I. Aboufoutouh, W. El- Khyat, F. van der Veen, and H. Al-Inany, “Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis,” *Fertility and Sterility*, vol. 97, no. 4, pp. 876–885, 2012.
- [79] K. A. Reynolds, K. R. Omurtag, P. T. Jimenez, J. S. Rhee, M. G. Tuuli, and E. S. Jungheim, “Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis,” *Human Reproduction*, vol. 28, no. 11, pp. 2981–2989, 2013.
- [80] R. Fanchin, L. Salomon, A. Castelo-Branco, F. Olivennes, N. Frydman, and R. Frydman, “Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists,” *Human Reproduction*, vol. 18, no. 12, pp. 2698–2703, 2003.
- [81] N. P. Polyzos and H. Tournaye, “Poor ovarian responders: to meta-analyse or not, that is the question,” *Human Reproduction*, vol. 29, pp. 634–635, 2014.
- [82] M. J.Hill, E. D. Levens, G. Levy et al., “The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis,” *Fertility and Sterility*, vol. 97, no. 5, pp. 1108.e1–1114.e1, 2012.
- [83] J.K.Bosdou, C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis et al., “The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis,” *Human Reproduction Update*, vol. 18, no. 2, pp. 127– 145, 2012.

- [84] W. Fan, S. Li, Q. Chen, Z. Huang, Q. Ma, and Y. Wang, "Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis," *Gynecological Endocrinology*, vol. 29, no. 4, pp. 278–284, 2013.
- [85] P. Leher, E. M. Kolibianakis, C. A. Venetis et al., "Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis," *Reproductive Biology and Endocrinology*, vol. 12, article 17, 2014.
- [86] J. B. Davoren, B. G. Kasson, C. H. Li, and A. J. W. Hsueh, "Specific insulin-like growth factor (IGF) I- and II-binding sites on rat granulosa cells: relation to IGF action," *Endocrinology*, vol. 119, no. 5, pp. 2155–2162, 1986.
- [87] C. J. Hsu and J. M. Hammond, "Concomitant effects of growth hormone on secretion of insulin-like growth factor I and progesterone by cultured porcine granulosa cells," *Endocrinology*, vol. 121, no. 4, pp. 1343–1348, 1987.
- [88] A. Barreca, P. G. Artini, P. Del Monte et al., "In vivo and in vitro effect of growth hormone on estradiol secretion by human granulosa cells," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 77, no. 1, pp. 61–67, 1993.
- [89] E. Y. Adashi, C. E. Resnick, A. J. D'Ercole, M. E. Svoboda, and J. J. Van Wyk, "Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function," *Endocrine Reviews*, vol. 6, no. 3, pp. 400–420, 1985.
- [90] X.-C. Jia, J. Kalmijn, and A. J. W. Hsueh, "Growth hormone enhances follicle-stimulating hormone-induced differentiation of cultured rat granulosa cells," *Endocrinology*, vol. 118, no. 4, pp. 1401–1409, 1986.
- [91] J. Dor, D. S. Seidman, E. Amudal, D. Bider, D. Levran, and S. Mashiach, "Adjuvant growth hormone therapy in poor responders to in-vitro fertilization: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study," *Human Reproduction*, vol. 10, no. 1, pp. 40–43, 1995.

- [92] M. Eftekhar, A. Aflatoonian, F. Mohammadian, and T. Eftekhar, "Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 287, no. 5, pp. 1017–1021, 2013.
- [93] K. J. Ryan, Z. Petro, and J. Kaiser, "Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and thecal cells," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 28, no. 3, pp. 355–358, 1968.
- [94] S. J. Weil, K. Vendola, J. Zhou et al., "Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 83, no. 7, pp. 2479–2485, 1998.
- [95] K. A. Vendola, J. Zhou, O. O. Adesanya, S. J. Weil, and C. A. Bondy, "Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101, no. 12, pp. 2622–2629, 1998.
- [96] J. L. Frattarelli and E. H. Peterson, "Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles," *Fertility and Sterility*, vol. 81, no. 6, pp. 1713–1714, 2004.
- [97] P. R. Casson, N. Santoro, K. Elkind-Hirsch et al., "Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial," *Fertility and Sterility*, vol. 70, no. 1, pp. 107–110, 1998.
- [98] S. K. Sunkara and A. Coomarasamy, "Androgen pretreatment in poor responders undergoing controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization treatment," *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 8, pp. e73–e75, 2011.
- [99] S. K. Sunkara, A. Coomarasamy, W. Arlt, and S. Bhattacharya, "Should androgen supplementation be used for poor ovarian response in IVF?" *Human Reproduction*, vol. 27, no. 3, pp. 637–640, 2012.
- [100] Z. Weiner, I. Thaler, J. Levron, N. Lewit, and J. Itskovitz-Eldor, "Assessment of ovarian and uterine blood flow by transvaginal color Doppler in ovarian-

stimulated women: correlation with the number of follicles and steroid hormone levels,” *Fertility and Sterility*, vol. 59, no. 4, pp. 743–749, 1993.

[101] S. Bassil, C. Wyns, D. Toussaint-Demyelle, M. Nisolle, S. Gordts, and J. Donnez, “The relationship between ovarian vascularity and the duration of stimulation in in-vitro fertilization,” *Human Reproduction*, vol. 12, no. 6, pp. 1240–1245, 1997.

[102] A. Pellicer, M. J. Ballester, M. D. Serrano et al., “Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone levels,” *Human Reproduction*, vol. 9, no. 5, pp. 806–811, 1994.

[103] C. Battaglia, A. D. Genazzani, G. Regnani, M. R. Primavera, F. Petraglia, and A. Volpe, “Perifollicular Doppler flow and follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations in poor responders,” *Fertility and Sterility*, vol. 74, no. 4, pp. 809–812, 2000.

[104] M. Rubinstein, A. Marazzi, and E. Polak de Fried, “Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay,” *Fertility and Sterility*, vol. 71, no. 5, pp. 825–829, 1999.

[105] L.G. Nardo, I. Granne, and J. Stewart, “Medical adjuncts in IVF: evidence for clinical practice,” *Human Fertility*, vol. 12, no. 1, pp. 1–13, 2009.

[106] U. Waldenström, D. Hellberg, and S. Nilsson, “Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study,” *Fertility and Sterility*, vol. 81, no. 6, pp. 1560–1564, 2004.

[107] J. L. Frattarelli, G. D. E. McWilliams, M. J. Hill, K. A. Miller, and R. T. Scott Jr., “Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders,” *Fertility and Sterility*, vol. 89, no. 5, pp. 1113–1117, 2008.

- [108] B. Urman, K. Yakin, and B. Balaban, "Recurrent implantation failure in assisted reproduction: How to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 11, no. 3, pp. 382–391, 2005.
- [109] B. S. Hurst, J. T. Bhojwani, P. B. Marshburn, M. A. Papadakis, T. A. Loeb, and M. L. Matthews, "Low-dose aspirin does not improve ovarian stimulation, endometrial response, or pregnancy rates for in vitro fertilization," *Journal of Experimental and Clinical Assisted Reproduction*, vol. 2, no. 8, 2005.
- [110] A. Revelli, E. Dolfin, G. Gennarelli et al., "Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study," *Fertility and Sterility*, vol. 90, no. 5, pp. 1685–1691, 2008.
- [111] T. A. Gelbaya, M. Kyrgiou, T. C. Li, C. Stern, and L. G. Nardo, "Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis," *Human Reproduction Update*, vol. 13, no. 4, pp. 357–364, 2007.
- [112] F. M. Ubaldi, L. Rienzi, S. Ferrero et al., "Management of poor responders in IVF," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 10, no. 2, pp. 235–246, 2005.
- [113] F. M. Ubaldi, L. Rienzi, E. Baroni et al., "Hopes and facts about mild ovarian stimulation," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 14, no. 6, pp. 675–681, 2007.
- [114] M. Schimberni, F. Morgia, J. Colabianchi et al., "Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: a survey of 500 consecutive cycles," *Fertility and Sterility*, vol. 92, no. 4, pp. 1297–1301, 2009.
- [115] N. P. Polyzos, C. Blockeel, W. Verpoest et al., "Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria," *Human Reproduction*, vol. 27, no. 12, pp. 3481–3486, 2012.
- [116] F. Ubaldi, R. Anniballo, S. Romano et al., "Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program," *Human Reproduction*, vol. 25, no. 5, pp. 1199–1205, 2010.



- [117] Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, "Mature oocyte cryopreservation: a guideline," *Fertility and Sterility*, vol. 99, pp. 37–43, 2013.
- [118] A. Cobo, N. Garrido, J. Crespo, R. Jos´e, and A. Pellicer, "Accumulation of oocytes: a new strategy for managing lowresponder patients," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 24, no. 4, pp. 424–432, 2012.
- [119] Janssens, R.M., Brus, L., Cahill, D.J., Huirne, J.A., Schoemaker, J., and Lambalk, C.B. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Human Reproduction Update*. 2000; 6: 505–518
- [120] Nikolettos, N., Al-Hasani, S., Felberbaum, R. et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2001; 97: 202–207
- [121] Yannis Prapas, Stamatios Petousis, Themistoklis Dagklis, Yannis Panagiotidis, Achilleas Papatheodorou, Iuliano Assunta, Nikos Prapas (2014) GnRH Antagonist Versus Long GnRH Agonist Protocol In Poor IVF Responders: A Randomized Clinical Trial. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology* - January 2013 (Vol. 166, Issue 1, Pages 43-46, DOI: 10.1016/J.Ejogrb.2012.09.008)
- [122] Lai Ping Cheung, Po Mui Lam, Ingrid Hung Lok, et al. GnRH-antagonist versus long GnRH agonist p rotocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial[J]. *Hum Rep rod*, 2005,20(3):616.
- [123] Sadık Şahin, Selçuk Selçuk, Belgin Devranoğlu, Tayfun Kutlu, Melda Kuyucu, Mustafa Eroğlu. Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders (*J Turk Soc Obstet Gynecol* 2014; 11: 203-206)

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**1.Adı Soyadı:** Hasan Akçam

**2.Doğum Tarihi:** 30.12.1981

**3.Ünvanı:** Tıp Doktoru

**4.Öğrenim durumu:**

Kadıköy Anadolu Lisesi	1992-2000
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2000-2006
Dr.Burhan Nalbantoğlu EAH	2013-2015
Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları EAH	2015-

**5.İş Tecrübesi:**

2006-2007 Adeka İlaç Sanayi A.Ş.

2007-2008 Bb Mediks

2008-2013 Kadıköy Belediyesi Çocuk Hastalıkları Polikliniği

**6.Sertifika ve Programlar:**

2005 Yale Üniversitesi Beyin Cerrahisi ABD Observership

2009 T.C. Sağlık Bakanlığı Aile Hekimliği Sertifikası

2015 Üreme Tıbbı Derneği Jinekolojik Mikrocerrahi Kursu

**7. Milletlerarası Kitap Çevirileri:**

‘Lange, Current Diagnosis and Treatment’

Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi

Bölüm: 18-19-20