

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU UYGULANAN  
KÖTÜ YANITLI OLGULARDA ORAL KONTRASEPTİF VE  
MİKRODOZ ALEVLENDİRMELİ PROTOKOLDE  
HİPERSTİMÜLASYONA BAŞLAMA GÜN DEĞİŞİKLİKLERİNİN  
İNDÜKSİYON PARAMETRELERİ VE GEBELİK HIZINA ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. GÜVEN GÜNAYDIN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ONUR KARABACAK**

**ANKARA – 2007**

## **TEŞEKKÜR**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' ndaki asistanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haldun GÜNER' e, bana her konuda destek olan hocalarım Prof. Dr. Bülent TIRAŐ ve Prof. Dr. Onur KARABACAK' a, büyük sabır gerektiren bu zorlu maratonda her an yanımda olan sevgili aileme ve acı, tatlı günleri beraber göğüslediğimiz değerli asistan arkadaşlarıma ve kendisine çok önem verdiğim nevi şahsına münhasır Dr. Fevzi YILMAZ' a teşekkür ederim.

Dr. Güven GÜNAYDIN

29/06/2007

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
I- GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	4
II- GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
III- BULGULAR.....	27
IV- TARTIŞMA.....	39
V- KAYNAKLAR.....	51

## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Herhangi bir üremeye yardımcı tekniğin başarısı dikkatli hasta seçimi ve yeterli oosit toplanmasına bağlıdır. Yeterli oosit elde edilmesi de hastanın özellikleri dikkate alınarak seçilmiş kontrollü over hiperstimülasyon (KOH) protokolünün doğru uygulanması ile mümkündür. Bir yanda doğal siklus (stimülasyon olmaksızın) diğer tarafta klomifen, üriner ve rekombinant gonadotropinlerin ve bunlara ek olarak GnRH agonist ve antagonistlerin kullanıldığı KOH siklusları olmak üzere değişik derecelerde başarısı olan çok sayıda yaklaşım bildirilmiştir. Araştırmacılar bu yöntemleri çoğunlukla iyi prognozu olan genç hastalara uygulamışlardır. Standart protokollere iyi yanıt alınamaması yetersiz oosit üretimi ve siklus iptaline neden olabilmektedir. Bu standart protokollere kötü yanıt veren hastalar (poor responder) için gün geçtikçe yeni stratejiler oluşturulmakta ve oluşturulmaya çalışılmaktadır (75).

### **Hangi hastalar ‘kötü yanıtı’ (poor responder) olarak değerlendirilir?**

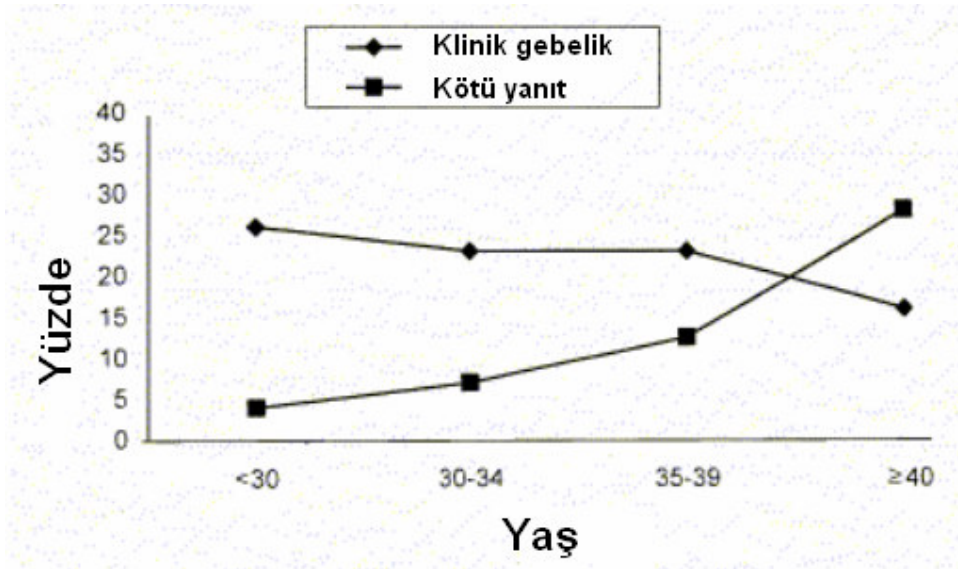
Literatürde kötü yanıtı hasta grubunu tanımlayan genel kabul görmüş tek bir tanım olmamakla beraber çok sayıda kötü yanıtı olgu tanımı yapılmıştır (75).

1. Birçok yazar ultrasonografide matür folikül sayısı 2 – 5’ den az olan hastaları kötü yanıtı olarak kabul etmiştir (6,21,24,43,44,47,59,65,68,74).
2. Diğer yazarlar kötü yanıtı tanımını erken foliküler fazda minimum serum FSH değerlerinin 6,5 – 15 mIU/mL üzerinde olmasına dayandırmışlardır (5,15,19,37,38,54,63,78).
3. Önceki KOH sikluslarında ulaşılabilen maksimum estradiol (E2) değerleri de kötü yanıtı hastaların belirlenmesinde kullanılmıştır (5,19,21,34,35,47,63,65,67,74).

4. Bazı yazarlar da kötü yanıtı olguları tanımlarken bir önceki siklusta kullanılmış olan minimum kümülatif dozu veya indüksiyon süresini kullanmışlardır (6,29,32,34,35,38,63).
5. İki araştırmacı, kriter olarak toplanan matür oosit sayısını ( $\leq 4$  veya  $\leq 6$ ) kullanmıştır (19,61).
6. Hasta yaşının  $\geq 40$  olması da kullanılabilir over folikül sayısında azalma ve oosit kalitesinde azalmaya yol açması nedeni ile olguyu kötü yanıtı gruba sokabilir (Şekil I ve II)(10,52,53).

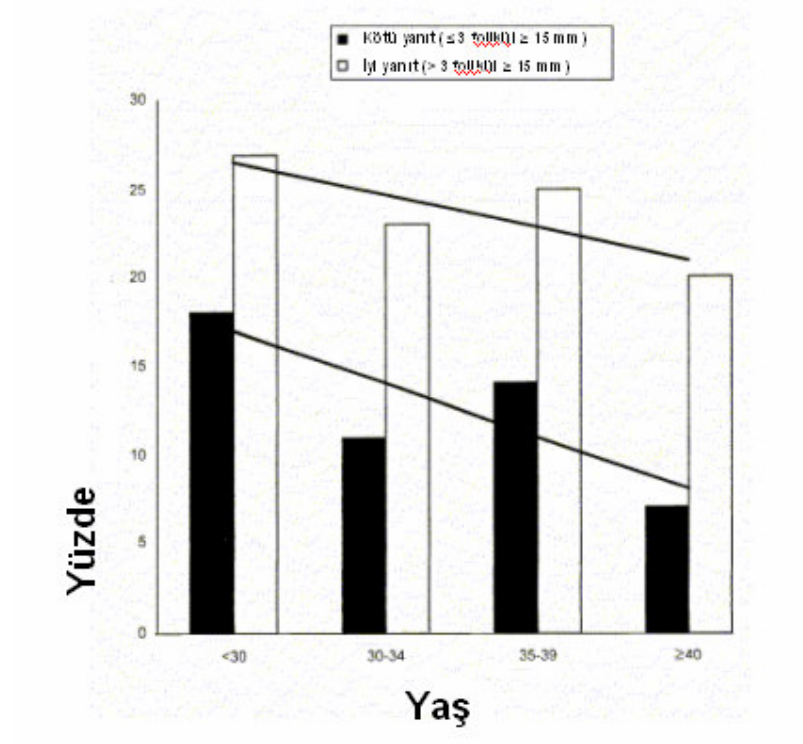
Buna karşın KOH' a iyi yanıt veren yaşlı olguların prognozu iyi olmaktadır (60). Bu nedenle over rezervinin belirlenmesi tedavi başarısını öngörmeye yaştan daha önemli bir parametredir (10).

**Şekil I. Yaş, gebelik hızları ve kötü over yanıt arasındaki ilişki.**



7. Overin sonografik görünümü de kötü yanıtı olgunun belirlenmesinde yararlıdır. Over hacmi tek başına over rezervi hakkında bilgi verebilir. Total over hacmi over rezervini yansıtsa da en küçük overin hacmi daha belirleyicidir (76).

Şekil II. IVF' de yaş ve over yanıtına bağlı klinik gebelik hızları.



## Kötü Yanıtlı Olgu Kriterleri.

<u>Kriter</u>	<u>Referans</u>
<b>Matür Folikül Sayısı</b>	
< 2	6, 21
< 3	24, 47, 68, 74
≤ 4	59, 65
< 5	43, 44
<b>Erken Foliküler Faz FSH Düzeyleri (mIU/mL)</b>	
> 6.5	15
> 9	19
> 12	38
> 15	5, 21, 37, 78
<b>Artmış FSH/LH oranı</b>	15
<b>Maksimum E2 Düzeyi (pg/mL)</b>	
< 100 (5. gün)	65
< 300	47
< 400	63, 78
< 500	21, 35, 74
< 660	49
<b>Yaş &gt; 40</b>	38
<b>Ortalama günlük gonadotropin dozu</b>	
> 300 IU	6, 19, 29, 32
<b>Toplam gonadotropin dozu</b>	
> 25 ampül	38
> 44 ampül	69
<b>Gonadotropin Tedavi Süresi</b>	6, 38, 78
<b>Toplanan Matür Oosit Sayısı</b>	
≤ 3	74
≤ 4	61
< 6	8
<b>Tek Dominant Folikül</b>	74
<b>Spontan LH artışı</b>	47
<b>Konsepsiyon başarısızlığı</b>	49

## Kötü yanıt veren olgularda over stimülasyonu nasıl yapılmalıdır ?

Kötü yanıtı olgularda yanıtı arttırabilmek için çeşitli protokoller öne sürülmüştür. Bu protokoller aşağıda gösterilmektedir (75).

## **Kötü yanıtli olguların tedavisinde önerilen stimölasyon protokolleri**

- A. Artmış gonadotropin dozları**
- B. Tek başına FSH**
- C. Adjuvan olarak GH (büyüme hormonu)**
- D. GnRH agonist uzun luteal protokol**
- E. GnRH agonist düşük doz uzun luteal protokol**
- F. GnRH agonist stop protokol**
- G. GnRH agonist alevlendirme protokolü**
- H. Oral kontraseptif ile öntedaviyi takiben GnRH agonist alevlendirme protokolü**
- İ. Oral kontraseptif ile öntedaviyi takiben mikrodoz GnRH agonist alevlendirme protokolü**

Kötü yanıtli olguların standart bir tanımını olmadığı için bu protokollerden elde edilen sonuçların karşılaştırılması zor olmaktadır. Bu çalışmaların bir diğer zayıf noktası da olgu seçiminin taraflı olmasıdır. Çünkü çoğu çalışmada olgular prospektif randomize olarak değil önceki başarısız sikluslarına bakılarak seçilmektedir. Örneğin standart KOH protokollerine kötü yanıt veren fakat yine de gebelik elde edilen olgular çoğunlukla çalışma dışı kalmaktadır.

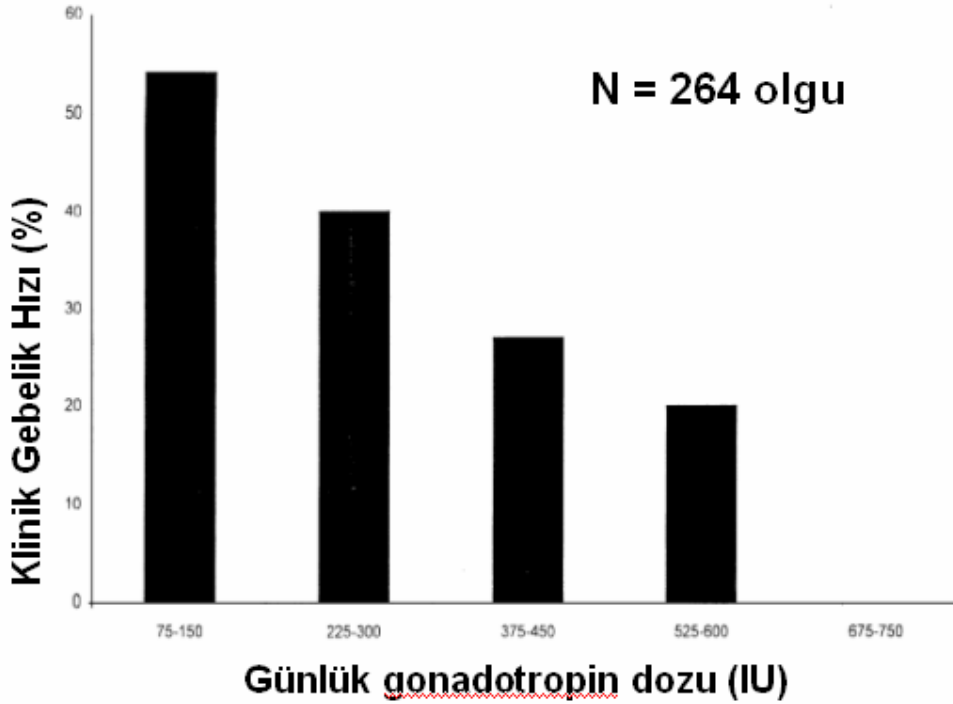
### **1. Yüksek Doz Gonadotropinler**

Standart gonadotropin stimölasyon protokollerine yanıt vermeyen hastalar için en mantıklı yaklaşım gonadotropin dozlarını arttırmak olacaktır. Crosignani ve ark., kötü yanıtli olduğu bilinen 116 olguluk bir çalışmada indüksiyona yüksek doz üriner FSH ile başlanmasının olguların % 70' inde foliküler büyümeği sağladığını göstermişlerdir (12).

Benzer olarak Hofman ve arkadaşları, kötü yanıtlı olduğu bilinen olguların dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, üriner FSH dozlarının 300'den 450 IU/gün' e çıkılmasının siklus iptalini azalttığını ve siklus başına gebelik hızını arttırdığını bildirmişlerdir (29).

Gonadotropin dozlarının arttırılmasının herhangi bir fayda sağlamayacağını savunan yayınlar da mevcuttur (37,43). Aslında günlük 450 IU üzerine çıkılan olgularda olasılıkla over rezervi anlamlı derecede azalmış olup dozdan bağımsız olarak indüksiyon sonuçları kötü olacaktır. Günlük 600 IU gonadotropin dozları ile gebelikler bildirilmesine rağmen klinik gebelik hızları kullanılan gonadotropin miktarı ile ters orantılı bulunmuştur (29,43,73).

**Şekil III. Yüksek doz gonadotropinler ve klinik gebelik hızları.**



Bu iki çalışmada da maksimum E2 düzeylerinde, elde edilen oosit ve embryo sayısında ve klinik gebelik hızlarında düzelme gözlenmemiştir. Yine daha önce kötü yanıtı olduğu bilinen olguların dahil edildiği bir üçüncü çalışmada maksimum 600 IU/gün' e kadar çıkılan hMG dozlarının da bu parametreleri düzeltmediği izlenmiştir (Şekil 3)(49).

Ben-Rafael ve ark., kötü yanıtı olmayan normal yanıt veren hastalarda gonadotropin dozlarının arttırılmasının oosit kalitesini kötü yönde etkilediğini göstermişlerdir (3). Bugüne kadar tek bir maksimum etkin gonadotropin dozu belirlenememiş olup çalışmalar kötü yanıtı olgularda başlangıç dozunun > 450 IU/gün olmasının bir miktar fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bazı yazarlar saflaştırılmış ürünler ya da rekombinant FSH kullanımının geleneksel hMG' ye kıyasla daha iyi over yanıtı ile sonuçlanabileceğini göstermişlerdir (55). Raga ve ark., bir önceki denemelerinde ürünler FSH' ya kötü cevap veren (< 4 matür folikül) ≤ 35 yaş 30 kadının dahil edildiği prospektif randomize bir çalışmada rekombinant FSH kullanımının sonuçları iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada olgular 150 IU hMG ile kombine edilmek üzere 300 IU ürünler ya da rekombinant FSH' ya randomize edilmişlerdi (59). Gonadotropin preparatları arasında herhangi bir fark gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (16).

Kötü yanıtı olduğu bilinen olgularda folikül gelişimini güçlendirmeye yönelik bir başka çaba da FSH' nin erken foliküler faz yerine geç luteal fazda başlanması olmuştur. Fakat Rombauts ve ark. 'nın yaptığı prospektif randomize bir çalışmada bu tekniğin faydası gösterilememiştir (61).

## 2. GnRH Agonistleri: Uzun Protokoller

Ovülasyon indüksiyon protokollerine GnRH agonistlerinin eklenmesi siklus sonuçlarının düzelmesinde ana rol oynamıştır. Bu ajanların yaptığı pitüiter gonadotropin baskılanması (down-regülasyon), endojen LH artışlarını ve bunun neden olduğu oositlerin prematür lüteinizasyonunu baskılayarak bir yandan siklus iptalini azaltmakta öte yandan siklus ve transfer başına klinik gebelik hızlarını arttırmaktadır (31,33,51). Tam olarak kanıtlanmamış olsa da GnRH agonistlerinin over steroidogenezi ve oosit matürasyonunu etkileyerek direkt over etkilerinin de olabileceği öne sürülmektedir (58,79).

Kötü yanıtı olgularda bir önceki siklusun midluteal fazında GnRH agonistlerin başlanması ve standart KOH protokolleri ile devam edilmesi bildirilmiş olup E2 seviyelerinde, elde edilen oosit sayısında, fertilizasyon ve gebelik hızlarında artışlar da saptanmıştır (13,15,68). Horvath ve ark., stimülasyondan önce GnRH agonisti ile baskılanan olgularda gonadotropin ihtiyacının anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (30).

Bu çalışmaların çoğunda tek başına hMG' ye yeterli yanıt vermeyen olgulara luteal faz GnRH agonisti eklenmesinin faydalı olacağından bahsedilmektedir. Fakat bu protokole de yanıt vermeyen hastalar için ne yapılabilir?

Pitüiter gonadotrop baskılanma süresini azaltmaya yönelik bir yaklaşım da GnRH agonist kullanım süresini kısaltmaktır. Faber ve ark., 182 kötü yanıtı hastanın dahil olduğu bir prospektif çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada 3. gün FSH değeri  $\geq 9$  mIU/ml veya önceki KOH protokolüne yanıtı kötü olan (maksimum serum E2 düzeyi  $\leq 600$  pg/ml ve/veya 4 veya daha az matür oosit elde edilmesi) olgular kötü yanıtı olarak kabul edilmiştir. GnRH agonisti (leuprolid asetat), 0,5 mg/gün subkütan olarak luteal fazda başlanmış olup en az 7 gün veya mens başlangıcına kadar devam edilmiştir. Takiben GnRH agonisti kesilmiş FSH tek başına ya da hMG ile kombine olarak başlanmıştır. Kontrol grubunun kullanılmadığı bu

çalışmada transfer başına klinik gebelik hızı % 32 gibi iyi bir rakama ulaşırken implantasyon hızı % 9' da kalmıştır (19).

Alternatif bir yaklaşım da luteal fazda başlanan GnRH agonisti dozunun düşürülmesidir. Kowalik ve ark., kendi merkezlerinde en az iki siklus uygulanmış hastalarda, günlük leuprolid asetat dozunun 1 mg' dan 0,5 mg' a düşülmesinin baskılamayı etkilemediğini fakat daha yüksek E2 düzeylerinin elde edildiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak elde edilen oosit sayısı ve implantasyon oranları değişmemiştir (42).

Olivennes ve ark., daha önce GnRH agonistinin kullanıldığı bir uzun protokole yanıt vermeyen ve 3. gün FSH değeri > 6,5 IU/L olan 98 olguluk bir prospektif çalışmada, GnRH agonistini (leuprolid asetat, 0,5 mg/gün subkütan) midluteal fazda başlamış ve indüksiyonun başladığı gün 0,25 mg/gün' e düşmüştür. Bu protokol ile total gonadotropin dozu anlamlı olarak azalmış, stimülasyon daha kısa sürmüş ve daha az siklus iptal edilmiştir. Daha yüksek E2 düzeyleri, daha fazla sayıda oosit ve daha iyi kalitede embryo elde edilmiştir (54).

Feldberg ve ark., daha önce > 500 pg/ml maksimum E2 düzeylerine ulaşamayan veya ikiden fazla folikül gelişimi olmayan veya 3. gün FSH değeri > 15 mIU/ml olan 106 olguluk bir retrospektif çalışmada, başlangıç GnRH agonisti (Decapeptyl) dozunu menstruasyon gününe kadar 0,1 mg/gün' e düşürmüş ve KOH sırasında da 0,05 mg/gün' e düşürmüştür. Bunun sonucu olarak daha düşük siklus iptal oranları, daha yüksek E2 düzeyleri, artmış oosit ve embryo sayısı bildirmişlerdir. İmplantasyon ve gebelik hızlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış da tespit edilmiştir (21).

### 3. GnRH Agonistleri: Alevlendirme Protokolleri

GnRH agonistinin luteal fazda başlandığı uzamış baskılamaya alternatif bir yaklaşım da agonistin foliküler fazda başlandığı alevlendirme protokolleridir. Bu yaklaşım ile teorik olarak aşırı over baskılanması engellenmekle beraber agonistik etkinin sağlayacağı ek gonadotropin uyarısından da faydalanılmış olacaktır. Garcia ve ark., prospektif ve randomize olmayan 189 siklusun dahil edildiği bir çalışmada, GnRH agonistinin luteal ya da foliküler fazda başlanmasının etkilerini karşılaştırmışlardır. Foliküler faz alevlendirme protokolü uygulanan olgularda gonadotropin dozunda ve düşük hızında anlamlı bir azalma ve gebelik hızında artış tespit edilmiştir (25).

Katayama ve ark., daha önce kötü yanıtı olduğu bilinen olgularda benzer bir protokol ile daha iyi siklus sonuçları bildirmişlerdir (39). Toth ve ark., bazal serum FSH değerleri  $\geq 15$  mIU/ml olan olgulara alevlendirme protokolü uyguladıkları retrospektif bir çalışmada, anlamlı olarak artmış implantasyon ve gebelik hızları ve azalmış siklus iptali bildirmişlerdir (78).

Padilla ve ark., 'leuprolid asetat tarama testi' ne başarısız yanıt veren ve kötü yanıtı olduğu düşünülen 53 olguya yüksek doz FSH ve hMG ile birlikte alevlendirme protokolü uygulamışlardır. Devam eden gebelik hızı % 29 olarak hesaplanmış olup bu oran 'kötü yanıtı' olmayan hastalarınki ile benzerdir. Fakat bu çalışmada siklus iptal oranı yüksek kalmıştır ve olguların homojen bir kötü yanıtı grup olduğu söylenemez (56).

Tüm bu çalışmalara karşın foliküler faz alevlendirme protokolü ile luteal faz protokolü kötü yanıtı olmayan olgularda karşılaştıran çalışmalar sonuçların benzer ya da alevlendirme protokolün daha kötü olduğu kararına varmışlardır (2,11,27,40,48,62).

Brzyski ve ark., GnRH agonistinin pürifiye üriner FSH ile aynı anda başlanmasının daha kötü siklus sonuçları ve atretik folikül sayısında artışa yol açtığını bildirmişlerdir (5). Diğer araştırmacılar da benzer hasta gruplarında benzer sonuçlara varmışlardır (2,27,38).

Alevlendirme protokollerin getirdiği kötü sonuçlar pitüiter over aksın GnRH agonistine verdiği ilk cevabın incelenmesi ile açıklanabilir. San Roman ve ark., GnRH agonistinin luteal fazda başladığı olgularda görülmeyen agonistin foliküler fazda verildiği ilk andan itibaren serum LH seviyelerinde anlamlı bir artış saptamışlardır. Bu artış hCG gününe kadar devam etmiştir. Bu grupta foliküler faz boyunca serum progesteron ve testosteron seviyelerinde anlamlı artışlar saptanmıştır (64).

LH ve progesteron seviyelerinde benzer bir artış da Brzyski ve ark. tarafından bildirilmiştir (5). Bu durum GnRH agonistinin direk LH arttırıcı etkisine bağlı olabileceği gibi önceki siklusun korpus luteumunu devam ettirmesine de bağlı olabilir. Her iki neden de kombine etki ediyor olabilir. Folikülogenez sırasında oluşan lokal hiperandrojenik çevrenin granüloza hücre aromataz aktivitesini inhibe ederek oosit üzerine istenmeyen bir dejeneratif etki oluşturduğu gösterilmiştir (5,17). Bu da daha önce bu protokol ile elde edilen atretik oosit sayısındaki artışı açıklayabilir.

Gonadotropin stimülasyonu olmaksızın siklusun değişik fazlarında verilen GnRH agonistinin kısa süreli pitüiter ve ovaryen etkilerini belirleyebilmek için Gelety ve ark., düzenli adet gören beş kadının dahil olduğu prospektif randomize bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Her kadına siklusun 3. günü, LH pikinden 8 gün ve 13 gün sonra 1 mg/gün subkutan 5 gün boyunca leuprolid asetat verilmiştir. Erken foliküler faz grubunda midluteal gruba oranla serum estradiol, estron, androjen ve progesteron seviyelerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir (26).

Bir önceki siklusun korpus luteumunun persistansı ön tedavi olarak progestin ya da oral kontraseptif verilmesi ile engellenebilir. Kötü yanıtı olmayan olgulara stimülasyon öncesi progestin ya da oral kontraseptif verilmesinin over yanıtını arttırdığı, prematür LH artışlarını engellediği, gonadotropin doz ihtiyacını azalttığı, kist oluşumunu engellediği ve gebelik hızlarını kötü yönde etkilemeksizin gonadotrop baskılanması için gerekli süreyi kısalttığı gösterilmiştir (4,28,70).

Lindheim ve ark., önceki siklusta üç ya da daha az oosit toplanan, maksimum E2 düzeyi  $\leq 300$  pg/ml olan veya spontan LH artışı olan 22 kötü yanıtı olguyu dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada, 150 IU/gün FSH ve 150 IU/gün hMG kombine gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce ön tedavi olarak oral kontraseptif vermiştir. Sonuçlar, alevlendirme protokolü verilen, luteal faz GnRH agonisti ile baskılama yapılan ve tek başına gonadotropin stimülasyonu verilen üç grup kötü yanıtı olgunun sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Her grupta kullanılan gonadotropin dozları benzerdir. Oral kontraseptif alan grupta siklus başına gebelik hızları daha yüksek ve siklus iptali daha azdır (47).

#### **4. GnRH Agonistleri: Mikrodoz Alevlendirme Protokolü**

Geleneksel alevlendirme protokollerinin neden olduğu LH, progesteron ve androjen artışını azaltmak için verilen GnRH agonistinin dozu düşürülebilir. Gonadotropinlerin artışını indükleyen en düşük GnRH agonist dozu tam olarak belirlenememiş olmakla beraber Deaton ve ark., siklusun 2. gününde tek doz 25 ya da 50 mikrogram leuprolid asetat verilmesinin siklusun 3.gününde hem FSH hem de LH artışına neden olduğunu tespit etmişlerdir (14).

Korpus luteumun devamını önlemek için oral kontraseptif ön tedavisini takiben bir alevlendirme protokolünde aşırı düşük doz GnRH agonisti kullanma fikri üç farklı makalede gündeme gelmiştir (65,67,74).

Scott ve Navot, önceki siklusta < 500 pg/ml maksimum E2 seviyeleri gösteren 34 'kötü yanıtı' olguya oral kontraseptif tedavisi bittikten sonra ve gonadotropin stimülasyonu başlamadan önce 2 gün boyunca günde iki kez 20 mikrogram leuprolid asetat vermişlerdir. Önceki başarısız siklus ile karşılaştırıldığında mikrodoz rejim kullanılan grupta toplam gonadotropin ihtiyacı azalmış, fazla sayıda oosit elde edilmiş ve dört olgu gebe kalmıştır (67). Schoolcraft ve ark., luteal faz GnRH agonisti ile supresyonu takiben ekzojen gonadotropin ve growth hormon kullanılan ve önceki siklusları gonadotropin stimülasyonunun 5. gününde serum E2 düzeyinin < 100 pg/ml olması ve/veya dörtten az folikül izlenmesi nedeni ile iptal edilen 32 olguya farklı bir protokol uygulamışlardır (65).

Yirmibir günlük oral kontraseptif tedavisini takiben 3 gün boyunca günde iki kez 40 mikrogram subkutan leuprolid asetat ve günde 4 IU intramusküler büyüme hormonu vermişlerdir. Agonistin 3. gününde günde iki kez 225 IU üriner FSH başlanmış olup hem agonist hem de büyüme hormonu hCG gününe kadar devam ettirilmiştir. Siklus iptal hızı % 12,5' a düşmüş ve önceki siklusa oranla indüksiyonun 5. gününde anlamlı olarak daha yüksek E2 düzeyine ve folikül sayısına ulaşılmıştır. Prematür LH artışı ya da prematür lüteinizasyon izlenmemiştir (65).

Bu şekilde tedavi edilen 28 olgu oosit aspirasyon safhasına gelebilmiş ve ortalama toplam 53 ampul gonadotropin kullanılmış ve yine ortalama 10,9 oosit elde edilmiştir. Ondört olguda devam eden gebelik bildirilmiştir (65).

Surrey ve ark., büyüme hormonunun olmadığı benzer bir protokol uygulamışlardır. Önceki sıklusta aşağıdaki dört kriterden en az birini karşılayan 34 olgu 'kötü yanıtı' kabul edilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler: üç veya daha az oositin elde edilmesi, siklusun iptal edildiği gün  $\geq 16$  mm üç veya daha az folikül izlenmesi, tek dominant folikül izlenmesi ve/veya maksimum E2 düzeyinin  $< 500$  pg/ml olmasıdır. Hastalar yaş esas alınarak iki gruba ayrılmıştır (grup 1:  $\leq 39$  yaş, 15 olgu ve grup 2:  $\geq 40$  yaş, 19 olgu).

Mikrodoz agonist rejiminin sonucu olarak her iki grupta da iptal oranları anlamlı olarak azalmıştır (grup 1' de % 53,3' den % 6,7' ye ve grup 2' de % 73,7' den % 31,6' ya). Ortalama maksimum serum E2 düzeyi ve embryo transferine giden hasta sayısı da anlamlı olarak artmıştır. Transfer başına devam eden gebelik hızları grup 1 için % 33 ve grup 2 için % 18,2' dir (74).

Grup 1 ve grup 2' de 5 gün gonadotropin stimülasyonunu takiben kanda FSH seviyelerinde anlamlı artışlar görülmüştür. Bu durum standart midluteal faz GnRH agonisti ile baskılama yapılan ve kötü yanıtı olmayan kontrol grubu olarak kabul edilen hastalarda (grup 3) izlenmemiştir. Serum E2 düzeylerindeki artış her üç grup için de benzer bulunmuştur. Önemli olan nokta mikrodoz protokolü uygulanan her iki grupta da serum LH, progesteron ve testosteron seviyelerinde anlamlı artışların olmamasıydı. Bunun nedeninin agonist dozunun düşük olması veya oral kontraseptif ile ön tedavi yapılması ya da iki faktörün kombine etkisi olduğu düşünülmektedir (74).

## 5. Antagonist Protokoller

Kötü yanıtli olguların tedavisinde GnRH agonistlerinin kullanılmasının avantajlı ya da mutlaka gerekli olduğu konusu tartışmalıdır. Normal ovülatuar siklusları olan ve uzun luteal faz leuprolid asetat protokolü uygulanan bir olgunun stimülasyona yanıt vermemesi ve refrakter hale gelmesi seyrek görülen bir olay değildir. Bu hastaların E2 düzeyleri yetersiz olup artan gonadotropin dozlarına foliküler yanıtları yoktur. Bu tür olgular agonist ile ileri derecede baskılamaya uğramışlardır (10).

GnRH antagonistlerinin stimülasyon protokollerine eklenmesi, kötü yanıtli olgular için önemli bir zaman olan erken foliküler fazda supresyon yapmaksızın prematür LH artışlarının önlenmesini sağlamıştır (1).

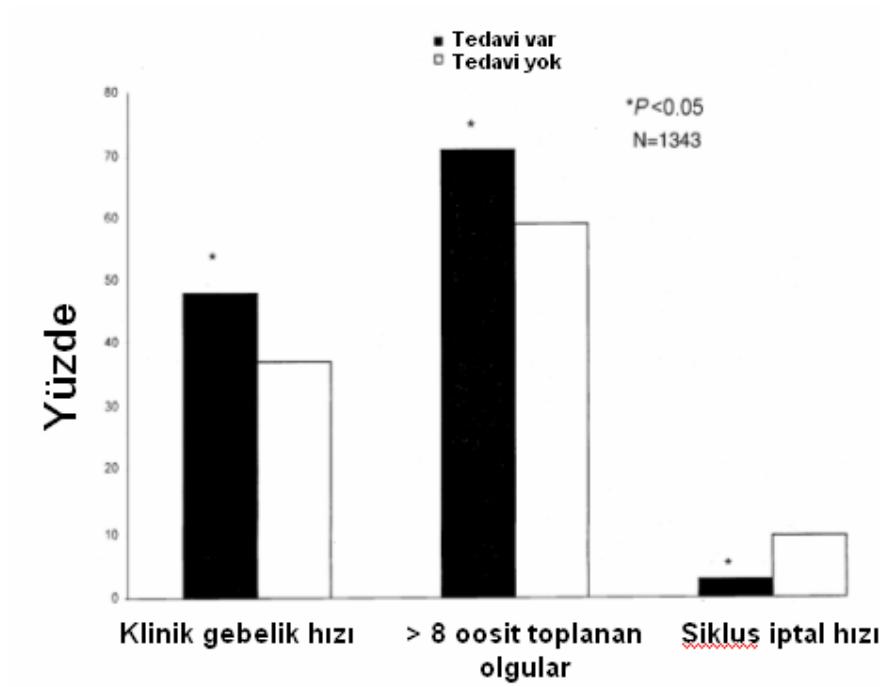
Kötü yanıtli olgularda genel olarak agonist alevlendirme protokolleri ve antagonist protokoller karşılaştırıldığında iptal oranları, klinik gebelik, implantasyon hızları ve devam eden gebelik hızları benzer bulunmuştur. Antagonist protokollerde foliküler faz GnRH agonisti ile baskılanmadığı için foliküllerin daha doğal yollardan seçilmeleri mümkündür. Agonist siklusta 3. gün serum FSH ve LH seviyeleri aşırı derecede düşük olup pitüiter gonadotropinlere 1 – 2 IU/L düzeyinde katkı yapabilirler (10). Bunun aksine antagonist sikluslarda (doğal siklusa benzer olarak) gonadotropin tedavisinin başlandığı gün medyan serum FSH ve LH değerleri 8 IU/L ve 5 IU/L civarındadır (23). Over rezervi düşük olan kötü yanıtli olgularda bu baskılanmamış endojen FSH ve LH seviyeleri dolaşımdaki gonadotropin havuzuna anlamlı katkı sağlayabilir (10).

Kötü yanıtli olmayan olgularda antagonist sikluslarda KOH öncesi oral kontraseptif ile ön tedavi başarıyla uygulanmış ve daha iyi sonuçlar vermiştir (50). Kötü yanıtli olgularda antagonist sikluslarda KOH öncesi oral kontraseptif ile ön tedavi uygulanması dikkatli değerlendirme gerektiren bir konudur. Çünkü bu hastalarda over rezervi endojen gonadotropinlerin baskılanmasına çok duyarlı olabilmektedir. Bu etkinin anlaşılabilmesi için

1.343 kötü yanıtlı olgunun dahil edildiği retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir (Reproductive Medicine Associates of New York and New Jersey çalışması). Oral kontraseptif ön tedavisi uygulanan gruba stimülasyon öncesi siklusun 3. gününden itibaren 18-24 gün boyunca oral kontraseptif verilmiş ve takiben rekombinant FSH ve hMG ile stimülasyona başlanmış ve önde giden folikül 14 mm' ye ulaştığında GnRH antagonisti verilmiştir (10).

Oral kontraseptif ile ön tedavi verilen grupta gebelik hızı anlamlı olarak yüksek ve siklus iptal oranları anlamlı olarak daha az bulunmuştur (Şekil 4). Ek olarak hastaların büyük çoğunluğunda sekizden fazla oosit elde edilmiştir (10).

**Şekil IV. Oral kontraseptifler ile öntedavi ve siklus parametrelerinde düzelme.**



Bu sonuçlar Shapiro ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ile çelişmektedir. Bu çalışmada oral kontraseptif ön tedavisi almış kötü yanıtı hastalarda bu tedavinin uygulanmadığı gruba oranla siklus iptalinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (71).

Kötü yanıtı olgularda antagonistlerin kullanıldığı stimülasyon protokolleri leuprolid asetat ile baskılama yapılan protokollere oranla daha iyi siklus sonuçları vermektedir (10). Antagonist protokol ile agonist flare protokolü karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Mikrodoz alevlendirme (leuprolid asetat) protokolü veya antagonist (cetrotorelix) protokol uygulanan kötü yanıtı olguların klinik sonuçlarını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma gerçekleştirilmiştir (1).

Mikrodoz alevlendirme grubundaki olgulara oral kontraseptif ile ön tedavi de verilmiştir. Her iki grupta medyan total FSH ve hMG dozlarında farklılık izlenmemiştir. Antagonist grubunda hCG günü E2 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon hızı, transfer edilen embryo sayısı, implantasyon hızı ve transfer başına devam eden gebelik hızında iki grup arasında fark saptanmamıştır (1).

### **Kötü cevap verecek olgular önceden nasıl belirlenebilir ?**

Çoğu kötü yanıtı olgu tanımı önceki siklusların başarısızlığına dayanmaktadır. Bu olguları rutin tarama ile önceden tespit etmek ve uygun KOH protokollerine yönlendirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Over rezervini değerlendiren çok sayıda teknik geliştirilmiştir (66).

1. Bazıları standart protokollere kötü over yanıtını öngörmeye 3. gün FSH ve/veya E2 değerlerinin anormal olmasını kullanmışlardır (18,46,72,77).
2. Padilla ve ark., stimülasyon protokolüne karar verirken, 'Lupron tarama testi' ne yanıt olarak erken foliküler faz E2 paternini kullanmışlardır (57).

3. Lass ve ark., KOH öncesi sonografik olarak over hacminin ölçülmesinin over yanıtını göstermede faydalı olduğu fakat fertilizasyon ya da gebelik hızlarını öngörmediği sonucuna varmışlardır (45).
4. Bazı yazarlar da bazal antral folikül sayısının belirleyici olduğunu savunmuşlardır (7).
5. Fanchin ve ark., eksojen FSH' ya yanıt olarak E2 düzeylerindeki değişimin kötü yanıtı olgular için bir tarama testi olup olamayacağını değerlendirmişlerdir (20).

Kötü yanıtı olgular ile yapılan çalışmaların en önemli iki eksiği genel geçer bir kötü yanıtı olgu tanımı yapılamaması ve prospektif randomize çalışmaların azlığıdır. Kötü yanıtı olguların kontrollü over hiperstimülasyonunda mikrodoz agonistin alevlendirme etkisinden yararlanabilmek için eksojen gonadotropin tedavisi geciktirilebilir.

Bu prospektif randomize çalışmadaki amacımız kötü yanıtı olgularda kontrollü over hiperstimülasyonu yaparken oral kontraseptif ön tedavisinin bitimini takiben indüksiyona farklı günlerde başlamanın maksimum ve hCG günü E2, LH ve progesteron düzeyleri, hCG günü > 16 mm folikül sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, implantasyon hızı, siklus iptal hızı, siklus ve transfer başına gebelik hızı ve eve çocuk götürme hızı üzerine olan etkilerinin araştırılmasıydı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2004 ile 2006 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Tüp Bebek Merkezine başvuran ve kötü yanıtı olgu tanı kriterlerinden en az birisini karşılayan primer infertil 146 olgu dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve tek merkezli olarak planlandı. Tüp bebek tedavisi için başvuran çiftler çalışma hakkında bilgilendirilerek kendilerinden bilgilendirilmiş onay alındı.

Hastaların infertilite değerlendirmesinde anamnez alındıktan sonra mensin üçüncü günü serumda bazal FSH değerlerine bakıldı. Hastalara histerosalpingografi çekilerek uterin kavite ve tubalar değerlendirildi. Tubal patoloji tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Erkek faktörünün değerlendirilmesi amacıyla hastanın eşinden sperm analizi yapıldı. Hastalarda tedavi öncesi serolojik değerlendirme için HbsAg, Anti HIV, Anti HCV, Toksoplazmozis IgG, Rubella Ig G, CMV IgG antikor titrelerine bakıldı. Tüm hastalara kan grubu ve tam kan sayımı bakıldı. Tedavi öncesi siklusta her olguya 2x100 mg/gün/hafta doksisisiklin verildi.

Toplam 146 kötü yanıtı olgu tez çalışma grubuna dahil edilmiş olup olgular başvurularına göre bilgisayar yardımı ile oluşturulmuş bir randomizasyon tablosuna uyularak dört gruba dağıldı. 37 olguya (% 25.3) bir önceki siklus oral kontraseptif bittikten sonra hiç ara vermeden (1. grup), 49 olguya (% 33.6) oral kontraseptif bittikten 2 gün sonra (2. grup) ve 32 olguya (% 21.9) oral kontraseptif bittikten 4 gün sonra (3. grup) mikrodoz GnRH agonist (leuprolid asetat), 40 mikrogram günde 2 kez olacak şekilde başlandı. Bu üç grupta GnRH agonisti başlandıktan bir gün sonra yüksek doz (300 – 450 IU/ gün) rekombinant gonadotropin ile kontrollü over hiperstimülasyonu yapıldı. 28 olguluk (% 19.2) ayrı bir gruba da (4. grup) GnRH agonist ile uzun luteal baskılama (önceki siklusun midluteal fazında 10

IU/gün ve foliküler fazda 5 IU/gün) ve yüksek doz (300 – 450 IU/ gün) rekombinant gonadotropin ile kontrollü over hiperstimülasyonu uygulandı.

hCG gününde 16 mm ve üstünde 12 folikül bulunması veya 4560 pg/ml üstünde estradiol seviyesinin olması durumunda ve indüksiyonun 8. gününde ultrasonografi ile oosit görülmemesi veya estradiolün 180 pg/ml altında olması durumlarında siklus iptal edildi.

Mikrodoz protokolü (grup 1,2,3) ya da uzun luteal protokol ile kontrollü over hiperstimülasyon uygulanan hastalarda folikül gelişimi transvajinal ultrasonografi ile takip edildi ve önde giden folikül > 16 mm olduğunda rekombinant hCG (Ovitrelle® PreFilled Syringe-choriogonadotropin alfa injection, 250 mikrogram, Serono, Geneva, Switzerland) uygulandı. hCG uygulamasını takiben 35.5' uncu saatte transvajinal yoldan oosit toplanarak elde edilmiş spermiler ile intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapıldı. Ardından embryo gelişimine bağlı olarak 2. ya da 3. gün embryo transferi uygulandı. Hastanın daha önceki denemeleri ve yaşı ön plana alınarak 1-5 arası embryo transfer edildi. Üçten fazla embryonun geliştiği olgularda öncelikle grade 1-2 embryolar tercih edildi.

Tüm hastalara luteal destek sağlamak amacıyla intravajinal progesteron jel (Crinone® %8 gel, Serono, Geneva, Switzerland) uygulandı.

## ÇALIŞMA TASARIMI

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde kimlik ve yaş tespiti yapıldı, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstrüel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut -kitle indeksleri ( ağırlık / boy<sup>2</sup> ) hesaplandı. Sekonder seks karakter gelişimi değerlendirildi. Rutin pelvik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesinde bazal (3. gün) FSH ve estradiol (Abbott – Architect cihazı ile ) düzeyleri ölçüldü. Erken foliküler fazda ( 2-3. gün ) ise; bazal USG yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için ( ALOKA SSD 1700) marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz’ lik vajinal prob kullanıldı. İndüksiyon sırasında tedavi monitörizasyonu için farklı günlerde serum estradiol, LH ve progesteron düzeylerine bakıldı. Olgulara embryo transferi yapıldıktan 12 gün sonra periferik kanda beta hCG düzeyi bakıldı.

FSH ölçümleri serumda kantitatif olarak “Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) gerçekleştirildi. En düşük ölçülebilen FSH düzeyi 0.05 mIU/ml olup intraassay değişkenlik (CV) %2.6 ve interassay değişkenlik (CV) %3.3 olarak bildirilmişti.

Estradiol serum düzeyleri kantitatif olarak “Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) bakıldı. Ölçülebilir en düşük E2 değeri 5.00, en yüksek E2 değeri 5000 pg/ml olarak tespit edilmiş olup intraassay değişkenlik (CV) % 2.3, interassay değişkenlik (CV) % 2.4 olarak bildirilmişti.

Beta HCG serum düzeyleri de kantitatif olarak Abbott Architect cihazında “Chemiluminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abbott laboratories, Illinois, USA) çalışıldı. İnteraassay değişkenlik (CV) %3.5 ve interassay değişkenlik (CV) % 3.7 olarak bildirilmişti.

LH ölçümleri serumda kantitatif olarak “Chemi-luminescent Microparticle Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abott laboratories, Illinois, USA) gerçekleştirildi. İntraassay değişkenlik (CV) %3.1 ve interassay değişkenlik (CV) % 3.4 olarak bildirilmiştir.

Progesteron serum düzeyleri kantitatif olarak Abbott AxSYM cihazında “Microparticle Enzyme Immunoassay” (CMIA) yöntemiyle (Abott laboratories, Illinois, USA) çalışıldı. Ölçülebilir en düşük progesteron değeri 0,20 en yüksek progesteron değeri 35 ng/ml olarak tespit edilmiş olup intraassay değişkenlik (CV) % 11,7 ve interassay değişkenlik (CV) % 8,8 olarak bildirilmiştir.

Menstruasyonun 1 - 21. günleri arasında etinil estradiol 0.03 mg + levonorgestrel 0.150 mg (Microgynon® tablet, Schering AG, Berlin) günde 1 tablet başlandı. Hastalar oral kontraseptif tablet kullanımının bitmesini takiben hastaneye çağırılarak transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. 20 mm’ den büyük kist saptanmaması halinde hastalara hemen (1.grup), 2 gün sonra (2.grup) ve 4 gün sonra (3.grup) leuprolid asetat 2 x 40 mikrogram s.c. (Lucrin® flakon 1 mg, Abbott, Fransa) başlandı. Her 3 grupta da leuprolid asetat başlandıktan 1 gün sonra yüksek doz (300 - 450 IU/ gün) rekombinant gonadotropin (Gonal-f® RFF Pen -follitropin alfa injection, Serono, Geneva, Switzerland) tedavisi başlandı. Aynı bir gruba da (4. grup) leuprolid asetat bir önceki siklusun midluteal döneminde 10 IU/gün başlanarak hasta adet gördüğünde doz 5 IU/güne düşülerek devam edildi.

Her dört grup için indüksiyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, maksimum ve hCG günü E2, LH ve progesteron düzeyleri, hCG günü > 16 mm folikül sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embryo sayısı, implantasyon hızı, siklus iptal hızı, siklus ve transfer başına gebelik hızı ve eve çocuk götürme hızları hesaplandı.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS paket programı (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  SD ( $\pm$ Standart Deviasyon) değerler şeklinde bildirildi. Sayısal değişkenler için parametrik testler, kesikli değişkenler için ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri, tek yönlü varyans analizi (tek yönlü ANOVA), ki-kare ve t-test kullanılarak yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Toplam 146 kötü yanıtı olgu tez çalışma grubuna dahil edilmiş olup olguların tamamı (% 100) primer infertilite tanısı ile merkezimize başvurmuştu.

Hastaların yaşları 25 – 48 arasında olup dört grubun ayrı ayrı yaş ortalamaları ve standart sapmaları tablo I' de gösterilmiştir. Dört grubun ortalama yaşları benzer olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0.05$ ).

Erkek yaşı 27 – 56 arasında olup dört grubun ayrı ayrı yaş ortalamaları ve standart sapmaları tablo I' de gösterilmiştir. Dört grubun ortalama yaşları benzer olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $P > 0.05$ ).

Hastaların vücut kitle indeksleri 17.8 ile 40.4 arasında olup her dört grup için hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir ( $P > 0.05$ ) (Tablo I).

Olguların infertilite süreleri 12 – 324 ay arasında olup her dört grup için hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemektedir ( $P > 0.05$ ) (Tablo I).

Olguların 3. gün FSH düzeyleri benzer olup her dört grup için hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemektedir ( $P > 0.05$ ) (Tablo I).

**Tablo I. Kadın yaşı, erkek yaşı, vücut kitle indeksi, infertilite süresi ve 3. gün FSH düzeyi ortalamalarının gruplar arası dağılımı.**

Grup	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam
	N= 37	N= 49	N= 32	N= 28	N= 146
Kadın yaşı (Ort. ± SD)	37.2 ± 4.7	36.6 ± 3.8	37.5 ± 5.0	36.1 ± 4.0	36.9 ± 4.4
Erkek yaşı (Ort. ± SD)	41.2 ± 6.4	40.1 ± 5.1	40.1 ± 5.8	39.9 ± 5.9	40.4 ± 5.7
Vücut kitle indeksi (Ort. ± SD)	25.6 ± 3.7	25.2 ± 4.3	24.4 ± 3.6	25.5 ± 4.0	25.2 ± 3.9
İnfertilite süresi (Ort. ± SD)	132.6 ± 80.5	119.6 ± 76.7	124.1 ± 85.4	98.9 ± 79.6	119.9 ± 80.2
3. gün FSH (Ort. ± SD)	10.3 ± 5.2	11.2 ± 7.8	10.2 ± 5.5	11.0 ± 5.6	10.7 ± 6.3

Olguların infertilite nedenleri benzer dağılmış olup her dört grup için hem grup içinde hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemektedir ( $P > 0.05$ ) (Tablo II).

**Tablo II. İnfertilite nedenlerinin gruplara göre dağılımı.**

İnfertilite nedeni	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam
	N= 37	N= 49	N= 32	N= 28	N= 146
Anovulasyon	13 (%35.1)	20 (%40.8)	14 (%43.8)	12 (%42.9)	59 (%40.4)
Anovulasyon + EF	12 (%32.4)	13 (%26.5)	8 (%25.0)	9 (%32.1)	42 (%28.8)
Anovulasyon + tubal faktör	7 (%18.9)	6 (%12.2)	3 (%9.4)	3 (%10.7)	19 (%13.0)
Şiddetli EF	1 (%2.7)	5 (%10.2)	3 (%9.4)	0	9 (%6.2)
Hafif EF	3 (%8.1)	1 (%2.0)	0	1 (%3.6)	5 (%3.4)
Açıklanamayan	0	2 (%4.1)	2 (%6.3)	0	4 (%2.7)
EF + tubal faktör	0	1 (%2.0)	2 (%6.3)	1 (%3.6)	4 (%2.7)
Tubal faktör	1 (%2.7)	1 (%2.0)	0	2 (%7.1)	4 (%2.7)

EF = Erkek Faktörü

Tablo III' de her dört grup için indüksiyon süresi, kullanılan toplam gonadotropin dozu, maksimum ve hCG günü estradiol, LH ve progesteron düzeyleri ile hCG günü > 16 mm folikül sayısı gösterilmiştir.

**Tablo III**

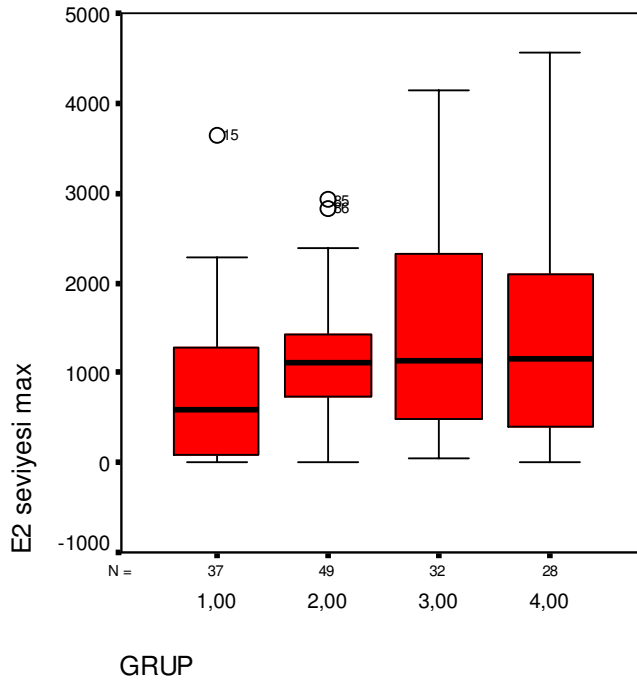
Grup	1 (n=37)	2 (n=49)	3 (n=32)	4 (n=28)	Toplam (n=146)
İndüksiyon Süresi	11.9 ± 2.8	11.4 ± 2.8	11.3 ± 2.7	10.3 ± 2.0	11.3 ± 2.7
Toplam gonadotropin dozu	4302.0 ± 1427.1	4270.1 ± 1654.6	3785.9 ± 1205.5	3613.4 ± 1152.7	4046.4 ± 1433.5
<b>Maksimum estradiol düzeyi*</b>	<b>833.2 ± 137.8 *</b>	1144.0 ± 103.4	<b>1493.8 ± 218.2 *</b>	1337.1 ± 211.6	1179.0 ± 81.3
<b>hCG günü estradiol düzeyi*</b>	<b>824.1 ± 135.5*</b>	1118.8 ± 100.8	<b>1484.0 ± 217.6*</b>	1333.8 ± 212.1	1165.4 ± 80.7
Maksimum LH düzeyi	4.1 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.8 ± 0.4	3.4 ± 0.5	4.2 ± 0.2
hCG günü LH düzeyi	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.8 ± 0.4	2.9 ± 0.5	3.3 ± 0.2
hCG günü > 16 mm folikül sayısı	1.6 ± 0.3	2.4 ± 0.2	2.3 ± 0.4	3.0 ± 0.5	2.3 ± 0.2
<b>hCG günü endometrium kalınlığı*</b>	<b>8.7 ± 0.6*</b>	<b>9.3 ± 0.3*</b>	<b>10.4 ± 0.5*</b>	<b>11.2 ± 0.5*</b>	9.8 ± 0.3
Grup	1 (n=17)	2 (n=23)	3 (n=17)	4 (n=17)	Toplam (n=74)
Maksimum progesteron düzeyi	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1
hCG günü progesteron düzeyi	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.1

\* P < 0.05.

İndüksiyon süreleri ortalama 10.3 ± 2.0 ile 11.9 ± 2.8 gün arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo III).

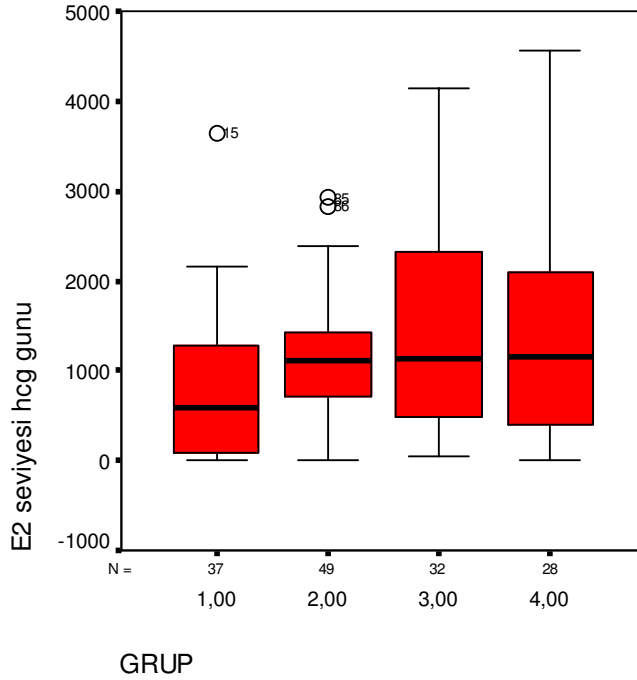
Toplam gonadotropin dozu ortalama 3613.4 ± 1152.7 ile 4302.0 ± 1427.1 IU arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo III).

**Şekil V. Maksimum estradiol düzeyleri.**



Ortalama maksimum estradiol düzeyleri  $833.2 \pm 137.8$  ile  $1493.8 \pm 218.2$  pg/mL arasında değişmektedir. Birinci grupta (hiç ara verilmeden induksiyona başlanan) ortalama maksimum estradiol düzeyi  $833.2 \pm 137.8$  pg/mL olup üçüncü gruptaki (4 gün ara verildikten sonra induksiyona başlanan)  $1493.8 \pm 218.2$  pg/mL değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktür ( $P = 0.031$ ) (Şekil V). *İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi ulaşılabilir maksimum estradiol düzeyini % 79.3 oranında arttırmıştır (Tablo III).*

**Şekil VI. hCG günü estradiol düzeyleri.**



hCG günü ortalama estradiol düzeyleri  $824.1 \pm 135.5$  ile  $1484.0 \pm 217.6$  pg/mL arasında değişmektedir. Birinci grupta (hiç ara verilmeden indüksiyona başlanan) hCG günü ortalama estradiol düzeyi  $824.1 \pm 135.5$  pg/mL olup üçüncü gruptaki (4 gün ara verildikten sonra indüksiyona başlanan)  $1484.0 \pm 217.6$  pg/mL değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktür ( $P = 0.029$ ) (Şekil VI). ***İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi hCG günü estradiol düzeyini % 80.1 oranında arttırmıştır (Tablo III).***

Maksimum LH düzeyi ortalama  $3.4 \pm 0.5$  ile  $4.8 \pm 0.4$  arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo III).

hCG günü LH düzeyi ortalama  $2.9 \pm 0.5$  ile  $3.8 \pm 0.4$  arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo III).

Maksimum progesteron düzeyi ortalama  $0.7 \pm 0.2$  ile  $1.0 \pm 0.2$  arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo III).

hCG günü progesteron düzeyi ortalama  $0.7 \pm 0.2$  ile  $0.9 \pm 0.2$  arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo III).

hCG günü  $> 16$  mm ortalama folikül sayısı  $1.6 \pm 0.3$  ile  $3.0 \pm 0.5$  arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo III).

hCG günü ortalama endometrium kalınlığı  $8.7 \pm 0.6$  ile  $11.2 \pm 0.5$  mm arasında değişmektedir. Birinci grupta hCG günü ortalama endometrium kalınlığı  $8.7 \pm 0.6$  mm ve ikinci grupta hCG günü ortalama endometrium kalınlığı  $9.3 \pm 0.3$  mm olup dördüncü gruptaki hCG günü ortalama endometrium kalınlığı  $11.2 \pm 0.5$  mm ile karşılaştırıldığında birinci ve ikinci grupta anlamlı olarak daha ince bulunmuştur ( $P=0.006$  ve  $P=0.043$ ). Ayrıca birinci grup ile üçüncü grup karşılaştırıldığında üçüncü gruptaki hCG günü ortalama endometrium kalınlığı  $10.4 \pm 0.5$  mm olup birinci gruba göre anlamlı olarak daha kalın bulunmuştur ( $P=0.035$ ). ***İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi hiç ara verilmeyen gruba nazaran hCG günü ortalama endometrium kalınlığını % 19.5 oranında (1.7 mm) arttırmıştır (Tablo III).***

**Tablo IV. Gruplara göre siklus iptali**

Grup	1 (n=37)	2 (n=49)	3 (n=32)	4 (n=28)	Toplam (n=146)
Siklus iptal hızları N (%)	18 (48.6)	15 (30.6)	12 (37.5)	8 (28.6)	53 (36.3)

Siklus iptal hızları % 28.6 ile 48.6 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo IV).

**Tablo V. Elde edilen oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M2 hızı, fertilizasyon ve klivaj hızları.**

Grup	1 (n=21)	2 (n=36)	3 (n=22)	4 (n=19)	Toplam (n=99)
Elde edilen oosit sayısı	7.0 ± 0.8	7.5 ± 0.7	7.2 ± 1.1	10.6 ± 1.3	7.9 ± 0.5
M2 oosit sayısı	5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.5	5.6 ± 0.9	6.8 ± 1.2	5.5 ± 0.4
M2 oosit hızı (%)	73.7 ± 23.2	74.3 ± 22.5	81.1 ± 22.9	64.4 ± 25.3	73.8 ± 23.5
Fertilizasyon hızı (%)	73.1 ± 20.9	73.0 ± 27.1	61.4 ± 26.2	73.8 ± 22.0	70.7 ± 24.9
Klivaj hızı (%)	80.9 ± 31.2	75.8 ± 31.6	83.4 ± 31.7	83.2 ± 27.3	80.0 ± 30.5

**\* P < 0.05.**

Elde edilen ortalama oosit sayısı 7.0 ± 0.8 ile 10.6 ± 1.3 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo V).

M2 oosit sayısı ortalama 5.0 ± 0.5 ile 6.8 ± 1.2 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo V).

M2 oosit hızları ortalama % 64.4 ile 81.1 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo V). İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi hiç ara verilmeden başlamaya nazaran ortalama M2 oosit hızını % 7.4 arttırmıştır.

Fertilizasyon hızları % 61.4 ile 73.8 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo V).

Klivaj hızları % 75.8 ile 83.4 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P > 0.05) (Tablo V). İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi ortalama klivaj hızını hiç ara verilmeden başlamaya nazaran % 2.5 kadar arttırmıştır.

**Tablo VI. Transfer edilen embryo sayısı, implantasyon hızı, siklus ve transfer başına gebelik hızları ve eve çocuk götürme hızı.**

Grup	1 (n=37)	2 (n=49)	3 (n=32)	4 (n=28)	Toplam (n=146)
Transfer edilen embryo sayısı	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.3	2.7 ± 0.3	2.8 ± 0.2	2.9 ± 0.1
İmplantasyon hızı (%)	4.0	4.0	5.6	5.9	4.7
Siklus başına gebelik hızı N (%)	3 (8.1)	6 (12.2)	4 (12.5)	4 (14.3)	17 (11.6)
Transfer başına gebelik hızı N (%)	3 (15.8)	6 (17.6)	4 (20.0)	4 (20.0)	17 (18.3)
Eve çocuk götürme hızı N (%)	2 (5.4)	4 (8.2)	2 (6.3)	1 (3.6)	9 (6.2)

Transfer edilen embryo sayıları ortalama  $2.7 \pm 0.3$  ile  $3.1 \pm 0.3$  arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo VI).

İmplantasyon hızları % 4.0 ile 5.9 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo VI). İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi implantasyon hızını diğer iki gruba nazaran sadece % 40 oranında arttırmıştır.

Siklus başına gebelik hızları % 8.1 ile 14.3 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo VI). İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi siklus başına gebelik hızını hiç ara vermeden başlama oran ile % 54.3 oranında arttırmıştır.

Transfer başına gebelik hızları % 15.8 ile 20.0 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo VI). İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi transfer başına gebelik hızını hiç ara vermeden başlama oran ile % 26.6 oranında arttırmıştır.

Eve çocuk götürme hızı % 3.6 ile 8.2 arasında değişmekte olup dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo VI). İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi eve çocuk götürme hızını hiç ara vermeden başlamaya oran ile % 16.7 oranında arttırmıştır.

**Tablo VII. hCG günü progesteron değeri  $> 1.6$  olan (progesteron kaçağı) olguların gruplara göre dağılımı.**

Grup	1 (n=17)	2 (n=23)	3 (n=17)	4 (n=17)	Toplam (n=74)
hCG günü progesteron $> 1.6$ (%)	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (100)

hCG günü progesteron değeri  $> 1.6$  olan olgular progesteron kaçağı olan olgular olarak değerlendirildiğinde progesteron kaçağı açısından dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $P > 0.05$ ) (Tablo VII). Grup 3' de indüksiyona dört gün gecikmeli başlamak grup 1 veya grup 2' ye göre progesteron kaçağı görülme sıklığını arttırmamakta veya azaltmamaktadır. Sonuç olarak progesteron baskılaması açısından gruplar arasında fark yoktur.

Olgular hCG günü progesteron değeri 1.6 ve daha küçük olanlar ve 1.6' nın üzerinde (progesteron kaçağı) olanlar şeklinde iki kategoriye ayrıldığında hCG günü progesteron düzeyi 1.6 üzerinde olan olgularda gebelik izlenmemiş olup tablo VIII' de olguların bu iki kategoriye göre dağılımı ve siklus başına gebelik hızları görülmektedir. hCG günü progesteron düzeyi 1.6 ve daha küçük olan olgular seçilerek dört grup karşılaştırıldığında siklus başına gebelik hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $P > 0.05$ ) (Tablo VIII).

**Tablo VIII. hCG günü progesteron değerine göre olguların dağılımı ve siklus başına gebelik hızları.**

Grup		1 (n=17)	2 (n=23)	3 (n=17)	4 (n=17)	Toplam (n=74)
hCG günü progesteron $\leq$ 1.6 (%)	Gebelik Var	2 (18.2)	2 (18.2)	4 (36.4)	3 (27.3)	11 (100)
	Gebelik Yok	13 (23.6)	18 (32.7)	11 (20.0)	13 (23.6)	55 (100)
hCG günü progesteron $>$ 1.6 (%)	Gebelik Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0)
	Gebelik Yok	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (100)

Tüm olgular değerlendirildiğinde hCG günü progesteron değeri  $>$  1.6 olan (progesteron kaçağı) olgularda siklus ve transfer başına gebelik hızı % 0 olup hCG günü progesteron değeri 1.6 ve daha küçük olan olgularda siklus ve transfer başına gebelik hızları sırasıyla % 16.7 ve % 22.0 hesaplanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

*Sonuç olarak induksiyon parametrelerinin gruplar arası değişimi tek yönlü ANOVA ile analiz edildiğinde grup 3' de grup 1' e kıyasla hem maksimum estradiol hem de hCG günü estradiol düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.* Maksimum ve hCG günü estradiol düzeyleri, maksimum ve hCG günü LH düzeyleri, maksimum ve hCG günü progesteron düzeyleri ve M2 oosit sayısı değişkenleri kullanılarak **multinomial regresyon analizi** yapıldığında grup 1 ve 3 arasında maksimum ve hCG günü estradiol düzeylerinin diğer bağımlı değişkenler ile ilişki göstermeksizin anlamlı olarak farklılık gösteren ANOVA sonucu ile paralel yükseldiği anlaşılmıştır.

## Sonuçlar:

1. Kötü yanıtı olgularda mikrodoz alevlendirme protokolü uygularken kombine estrogen + progestin tedavisini takiben indüksiyona 4 gün sonra başlamak indüksiyona hiç ara vermeden başlanan grup ile karşılaştırıldığında maksimum ve hCG günü estradiol düzeylerini ve hCG günü endometrium kalınlığını anlamlı olarak arttırmaktadır. *İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi hiç ara verilmeyen gruba nazaran ulaşılabilecek maksimum estradiol düzeyini % 79.3, hCG günü estradiol düzeyini % 80.1 oranında arttırmış ve hCG günü ortalama endometrium kalınlığını % 19.5 oranında (1.7 mm) arttırmıştır. Bu artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır.* Bu indüksiyona 4 gün sonra başlanan üçüncü grubun değerleri uzun luteal GnRH agonist uygulanan dördüncü grubun verilerine benzerdir.
2. İndüksiyona 4 gün sonra başlamak diğer gruplara oranla daha fazla siklus iptaline ya da progesteron kaçağına neden olmamaktadır. En düşük siklus iptal hızı % 28.6 olup uzun luteal GnRH agonist uygulanan dördüncü gruba aittir. En yüksek siklus iptal hızı ise birinci grupta % 48.6 olarak hesaplanmıştır. İndüksiyona 4 gün ara verilen üçüncü grubun iptal hızı % 37.5 ile bu iki grup arasında olup farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. En az progesteron kaçağı (hCG günü progesteron > 1.6) % 12.5 ile aynı zamanda en düşük siklus iptal hızının izlendiği dördüncü gruba aittir.
3. En fazla elde edilen ortalama oosit sayısı 10.6 ve ortalama M2 oosit sayısı 6.8 ile uzun luteal GnRH agonist uygulanan dördüncü grupta elde edilmiştir. Buna karşın en yüksek M2 oosit hızı % 81.1 ile indüksiyona 4 gün ara verilen üçüncü grupta elde edilmiştir. İndüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi hiç ara verilmeden başlamaya nazaran ortalama M2 oosit hızını % 7.4 arttırmıştır fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fertilizasyon ve klivaj hızları ise her dört grup için benzerdir.

4. İndüksiyona 4 gün sonra başlanan grupta hiç ara vermeden ya da 2 gün ara verilerek başlanan gruplara göre implantasyon hızı, siklus ve transfer başına gebelik hızları daha yüksek olsa dahi bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine bu üçüncü grubun implantasyon hızı, siklus ve transfer başına gebelik hızları dördüncü grubun verilerine benzerdir.
5. Her dört grup için de eve çocuk götürme hızı benzer bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

**Tablo IX.**

Grup	1 (n=37)	2 (n=49)	3 (n=32)	4 (n=28)
<i>Maksimum estradiol düzeyi*</i>	<b>833.2 ± 137.8 *</b>	1144.0 ± 103.4	<b>1493.8 ± 218.2*</b>	1337.1 ± 211.6
<i>hCG günü estradiol düzeyi*</i>	<b>824.1 ± 135.5*</b>	1118.8 ± 100.8	<b>1484.0 ± 217.6*</b>	1333.8 ± 212.1
<i>hCG günü endometrium kalınlığı*</i>	<b>8.7 ± 0.6*</b>	<b>9.3 ± 0.3*</b>	<b>10.4 ± 0.5*</b>	<b>11.2 ± 0.5*</b>
Siklus iptal hızı N (%)	18 (48.6)	15 (30.6)	12 (37.5)	8 (28.6)
hCG günü progesteron > 1.6 (%)	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)
Elde edilen oosit sayısı	7.0 ± 0.8	7.5 ± 0.7	7.2 ± 1.1	10.6 ± 1.3
M2 oosit sayısı	5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.5	5.6 ± 0.9	6.8 ± 1.2
M2 oosit hızı (%)	73.7 ± 23.2	74.3 ± 22.5	81.1 ± 22.9	64.4 ± 25.3
Fertilizasyon hızı (%)	73.1 ± 20.9	73.0 ± 27.1	61.4 ± 26.2	73.8 ± 22.0
Klivaj hızı (%)	80.9 ± 31.2	75.8 ± 31.6	83.4 ± 31.7	83.2 ± 27.3
Transfer edilen embryo sayısı	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.3	2.7 ± 0.3	2.8 ± 0.2
İmplantasyon hızı (%)	4.0	4.0	5.6	5.9
Siklus başına gebelik hızı N (%)	3 (8.1)	6 (12.2)	4 (12.5)	4 (14.3)
Transfer başına gebelik hızı N (%)	3 (15.8)	6 (17.6)	4 (20.0)	4 (20.0)
Eve çocuk götürme hızı N (%)	2 (5.4)	4 (8.2)	2 (6.3)	1 (3.6)

\* P < 0.05

## TARTIŞMA

Kötü yanıtli olguların yönetimi daima klinisyenleri zorlamıştır. Çok sayıda over stimülasyon protokolleri denenmiş ve bir dereceye kadar başarı elde edilmiştir. Fakat klinik gebelik hızları çoğunlukla normal yanıtli olgulara kıyasla daha düşük olmuştur.

Kötü yanıtli olgularda maksimum östradiol düzeylerinde artış ya da folikül ve oosit sayılarında artış gibi stimülasyon parametrelerinde düzelme sıklıkla bir stimülasyon protokolünün etkinliğinin ölçüsü olarak kullanılmaktadır (36). Klinik olarak en anlamlı parametreler embriyo sayısı, embriyo kalitesi ve gebelik hızıdır. Kötü yanıtli olgularda bu parametreler düşük olduğu için elde edilen oosit sayısındaki artış sadece kötü kalite embriyoların artmasına yol açarak gebelik hızlarına artış olarak yansımamaktadır.

Kötü yanıtli olgularda over hiperstimülasyonu ile ilgili az sayıda prospektif randomize çalışma mevcuttur. Çalışmaların çoğu retrospektif ya da vaka kontrol çalışmalarıdır. Literatürde genellikle hipofiz baskılaması sadece GnRH agonistler ile gerçekleştirilmiş olup agonistin nasıl hazırlandığı ya da uygulama günleri hakkında yeterli ve düzenli veri yoktur. Siklus öncesi kombine estrogen ve progesteron tedavisi ile bir önceki siklusun korpus luteumunun regrese edilmesi ve fonksiyonunun devam etmesinin önlenmektedir. Çok az sayıda yayında bizim çalışmamızda da olduğu gibi hem indüksiyon öncesi kombine estrogen ve progesteron ile hem de GnRH agonisti ile çifte baskılama yapılmıştır (65). Bu nedenle burada bulguların daha sağlıklı tartışılabilmesi için baskılama için sadece GnRH agonistin kullanıldığı çalışmalardan bahsedilmeyecektir.

Over yanıtının kalitesi kullanılan stimülasyon protokolü ile doğrudan ilişkilidir. Belirgin pitüiter baskılamasının over yanıtını azalttığı bilinmektedir (22). Bu nedenle kötü yanıtli ya da kötü yanıt verme olasılığı yüksek olan olgularda GnRH agonist ile kısa baskılama protokolleri kullanılmaya başlanmıştır (65,74). Kısa protokol ile elde edilen

başlangıçtaki agonistik “alevlendirici” etki folikül seçilmesine yardım ederek teorik olarak gonadotropin ihtiyacını azaltabilir.

GnRH agonistinin luteal fazda başlandığı uzun protokole alternatif olarak geliştirilen alevlendirme protokollerinde aşırı over supresyonundan kaçınılmış olup agonistik etkinin getirdiği ek gonadotropin uyarısından da faydalanılmış olmaktadır. Korpus luteumun devamı ve buna bağlı LH, progesteron ve testosteron düzey artışı olmaksızın erken foliküler fazda FSH salınımı artmaktadır. Bu mekanizma literatürde mikrodoz alevlendirme protokol ile elde edilen yüksek başarı oranlarını da açıklamaktadır (75).

Schoolcraft ve ark. daha önce standart uzun luteal GnRH agonist protokole kötü yanıt veren 32 olguyu dahil ettikleri bir çalışmada mikrodoz GnRH agonist protokolün sonuçlarını araştırmışlardır. Önceki başarısız siklus kontrol grubu olarak alınmış ve mikrodoz protokol uygulanan sikluslar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgulara siklus öncesi kombine estrogen ve progestin ile ve siklusun 4. gününden başlayarak hCG gününe kadar 80 mikrogram GnRH agonist (leuprolid asetat, 12 saat ara ile 40 mikrogram) ile çifte baskılama yapılmıştır. Bu çalışmanın farklı bir yönü de agonist ile eşzamanlı olarak büyüme hormonu (4 IU/gün intramusküler) da verilmesidir (65).

Schoolcraft ve ark. kullandıkları bu protokol ile  $1295 \pm 429$  pg/mL ortalama hCG günü estradiol düzeyi bildirmişlerdir. Bu çalışmada kombine estrogen + progesteron tedavisinin bitimini takiben 3 gün boşluk bırakılmış ve 4. gün agonist başlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2 gün boşluk bırakıldıktan sonra agonistin başlandığı 2. grupta  $1118 \pm 100$  pg/mL ve 4 gün boşluk bırakıldıktan sonra agonistin başlandığı 3. grupta  $1484 \pm 217$  pg/mL ortalama hCG günü estradiol düzeyleri bildirilmiştir. Schoolcraft ve ark.’nın bildirdiği ortalama hCG günü estradiol düzeyi bu iki değer arasında kalmaktadır. İndüksiyon geciktirildikçe hCG günü estradiol düzeyinin artmakta olduğu görülmektedir (65).

İndüksiyona başlamadan önce 3 gün ara verilen Schoolcraft ve ark.'nın çalışmasında implantasyon hızı % 25 ve devam eden gebelik hızı % 50 hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızdaki mikrodoz protokol uygulanan her 3 grupta implantasyon hızları sırasıyla % 4, % 4 ve % 3.6 ve devam eden gebelik hızları (aynı zamanda eve çocuk götürme hızları) sırasıyla % 5.4, % 8.2 ve % 6.4 bulunmuştur. Schoolcraft ve ark.'nın bildirdiği bu iyimser rakamlar ortalama 3. gün FSH değerleri 8.8 mIU/mL olan olguların dahil edilmesi ve stimülasyon protokolüne büyüme hormonunun eklenmesi gibi faktörlere bağlanabilir (65). Bizim mikrodoz protokol uyguladığımız hastaların ortalama 3. gün FSH değerleri 10.7 mIU/mL' dir.

Surrey ve ark. daha önce standart uzun luteal GnRH agonist protokole kötü yanıt veren 34 olguyu dahil ettikleri bir çalışmada mikrodoz GnRH agonist protokolün sonuçlarını araştırmışlardır. Önceki başarısız siklus kontrol grubu olarak alınmış ve mikrodoz protokol uygulanan sikluslar prospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgulara siklus öncesi kombine estrogen ve progestin ile ve siklusun 4. gününden başlayarak hCG gününe kadar 80 mikrogram GnRH agonist (leuprolid asetat, 12 saat ara ile 40 mikrogram) ile çifte baskılama yapılmıştır. Olgular  $\leq 39$  yaş (15 olgu) ve  $\geq 40$  yaş (19 olgu) olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. İndüksiyona başlamadan önce 3 gün boşluk bırakılmıştır.  $\leq 39$  yaş olan olgu grubunda  $1153 \pm 121$  pg/mL ve  $\geq 40$  yaş olan olgu grubunda  $692 \pm 14$  pg/mL ortalama maksimum estradiol düzeylerine ulaşılmıştır. Bizim mikrodoz protokol uyguladığımız üç grubun olgu yaş ortalaması 37.1 olup Surrey ve ark.'nın  $\leq 39$  yaş olan grubundaki olgulara benzer olgulardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise 2 gün boşluk bırakıldıktan sonra agonistin başlandığı 2. grupta  $1144 \pm 103$  pg/mL ve 4 gün boşluk bırakıldıktan sonra agonistin başlandığı 3. grupta  $1493 \pm 218$  pg/mL ortalama maksimum estradiol düzeyleri bildirilmiştir. Surrey ve ark.'nın bildirdiği  $\leq 39$  yaş olan olgu grubunda  $1153 \pm 121$  pg/mL olarak bildirdiği maksimum estradiol düzeyi bu iki değer arasında kalmaktadır. İndüksiyon

geciktirildikçe maksimum estradiol düzeyinin artmakta olduğunu Surrey ve ark.' larının çalışması da desteklemektedir (74).

Yine Surrey ve ark.  $\leq 39$  yaş olan grupta elde edilen ortalama oosit sayısını  $7.2 \pm 0.9$  olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda mikrodoz protokol uygulanan olgularda bu değer grup 1 için  $7.0 \pm 0.8$ , grup 2 için  $7.5 \pm 0.7$  ve grup 3 için  $7.2 \pm 1.1$  olarak hesaplanmıştır. İndüksiyona başlamadan önce 3 gün ara verilen bu çalışmada elde edilen ortalama oosit sayısı ile bizim çalışmamızdaki indüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilen gruptaki (3. grup) elde edilen ortalama oosit sayısının hemen hemen aynı olduğu görülmektedir. Bu çalışmadaki tek fark gonadotropinin bizim çalışmamızda agonistin ikinci gününde başlanmış olması Surrey ve ark. çalışmasında ise gonadotropinin agonistin üçüncü günde başlatılmış olmasıdır (74).

Surrey ve ark.  $\leq 39$  yaş olan grupta transfer başına klinik gebelik hızını % 41.7 ve devam eden gebelik hızını % 33.3 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızdaki mikrodoz protokol uygulanan her 3 grupta transfer başına gebelik hızları sırasıyla % 15.8, % 17.6 ve % 20.0 ve devam eden gebelik hızları (aynı zamanda eve çocuk götürme hızları) sırasıyla % 5.4, % 8.2 ve % 6.4 bulunmuştur. Surrey ve ark.' nın bildirdiği gebelik hızları sadece 39 yaş ve altı olguların verilerini yansıttığı için yüksektir. Bizim mikrodoz protokol uyguladığımız üç grubun olgu yaş ortalaması 37.1 olmasına rağmen 30 olgu 40 yaş ve üzerinde olup mikrodoz protokol uygulanan olgularımızın % 25' ini oluşturmaktadır. Nitekim Surrey ve ark.  $\geq 40$  yaş olan grupta transfer başına klinik gebelik hızını % 27.3 ve devam eden gebelik hızını % 18.2 olarak bildirmiştir (74).

Kovacs ve ark. siklus iptali olan ve/veya 3. gün FSH değeri  $> 9$  IU/mL olan 36 kötü yanıtı olguyu dahil ettikleri bir çalışmada retrospektif olarak mikrodoz GnRH agonist protokolün sonuçlarını araştırmışlardır. Tüm olgulara siklus öncesi kombine estrogen ve progesterin ile ve siklusun 2. gününden başlayarak hCG gününe kadar 80 mikrogram GnRH

agonist (leuprolid asetat, 12 saat ara ile 40 mikrogram) ile çifte baskılama yapılmıştır. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı induksiyona başlamadan önce 1 gün boşluk bırakılması ve gonadotropinin agonistin üçüncü günü başlanmasıdır (41).

Olguların ortalama yaşı 39.8 olan bu olgu grubunda stimülasyon ortalama 11.5 gün sürmüş ve ortalama  $1271 \pm 151$  pg/mL maksimum estradiol düzeyine ulaşılmıştır. İndüksiyona başlamadan önce 1 gün boşluk bırakılan bu çalışmada ulaşılan maksimum estradiol düzeyi bizim çalışmamızda induksiyon öncesi 2 gün boşluk bırakılan grupta elde edilen maksimum estradiol düzeyi olan  $1144 \pm 103$  pg/mL' ye yakın bir değerdir. Yine beklenildiği üzere çalışmamızdaki induksiyona hiç boşluk bırakmadan başlanılan grup1' de ulaşılan ortalama  $833 \pm 137$  pg/mL maksimum estradiol düzeyinden daha yüksek bir değerdir. Ortalama  $1271 \pm 151$  pg/mL maksimum estradiol düzeyine ulaşılmasına karşın elde edilen oosit sayısı ortalama  $5.7 \pm 0.6$  olarak bildirilmiştir. Bu değer çalışmamızda 1. grupta elde edilen en düşük ortalama oosit sayısı  $7.0 \pm 0.8$ ' den de daha düşüktür. Transfer edilen ortalama embriyo sayısı  $2.4 \pm 0.3$  olarak bildirilmiş olup yine çalışmamızda 3. grupta elde edilen en düşük transfer edilen ortalama embriyo sayısı  $2.7 \pm 0.3$ ' den de daha düşüktür (41).

Kovacs ve ark. % 44.4 siklus iptal hızı bildirmişlerdir. Çalışmamızda en yüksek iptal hızı % 48.6 ile hiç ara vermeden induksiyona başlanan 1. gruba ait olup 1 gün ara sonrası induksiyona başlanan bu çalışmadaki değere yakındır. Çalışmamızda 1. grupta en yüksek siklus iptal hızının gözlenmesi  $833 \pm 137$  pg/mL gibi göreceli olarak düşük bir maksimum estradiol değerine ulaşılması ile açıklanabilir. Kovacs ve ark.'nın da diğer çalışmalara kıyasla yüksek siklus iptal oranı (% 44.4) ve düşük siklus başına gebelik hızı (% 5.6) bildirmesi elde edilen ortalama oosit ve embriyo sayısındaki düşüklük ile açıklanabilir (41).

Confino ve ark. kötü yanıtı olgularda standart uzun luteal GnRH agonist protokol ile mikrodoz GnRH agonist alevlendirme protokolünü karşılaştırmıştır. Bu retrospektif vaka kontrol çalışmasında vaka grubunu daha önce standart uzun luteal GnRH agonist protokole

kötü yanıt verip kötü yanıtla tanısı yeni konmuş 73 olgu ve kontrol grubunu da bu olgulara göre yaşları eşleştirilmiş standart uzun luteal GnRH agonist protokol uygulanan 128 bilinen kötü yanıtla olgu oluşturmuştur. Demografik verileri benzer olan bu vaka ve kontrol grubundan vaka grubuna siklus öncesi kombine estrogen ve progestin tedavisi verilmemiş olup sadece hiperstimülasyon sırasında 100 mikrogram GnRH agonist (leuprolid asetat) ile baskılama yapılmıştır. Bu çalışmada agoniste ve gonadotropine siklusun hangi günde başlandığı ve agonistin uygulama şekli belirtilmemiştir (9).

Confino ve ark. mikrodoz GnRH agonist alevlendirme protokolü uygulanan vaka grubunda standart uzun luteal GnRH agonist protokol uygulanan kontrol grubuna oranla daha yüksek ortalama maksimum estradiol düzeyleri bildirmişlerdir ( $1647 \pm 747$  vs.  $720 \pm 258$  pg/mL). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mikrodoz GnRH agonist alevlendirme protokolü uygulanan vaka grubunda ulaşılan bu ortalama maksimum estradiol düzeyi bizim çalışmamızda 4 gün boşluk sonrası (3. grup) indüksiyona başlanan grupta kaydettiğimiz en yüksek ortalama maksimum estradiol düzeyi  $1493 \pm 218$  pg/mL' den de daha yüksek bir değerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre daha yüksek doz (80 vs. 100 mikrogram) GnRH agonist ile baskılama yapılmış olmasına karşın çalışmamızda bir önceki siklusta kombine estrogen ve progesteron tedavisi de eklenerek yapılan çifte baskılama kaydedilen ortalama maksimum estradiol düzeyinin daha düşük olmasına açıklık getirebilir (9).

Confino ve ark.'nın standart uzun luteal GnRH agonist protokol uygulanan kontrol grubu için bildirdikleri ortalama maksimum estradiol düzeyi  $720 \pm 258$  pg/mL olup bizim çalışmamızda uzun luteal GnRH agonist protokol uygulanan (4. grup) grupta ulaşılan ortalama maksimum estradiol düzeyi  $1337 \pm 211$  pg/mL' ye kıyasla oldukça düşüktür. Bunun büyük olasılıkla Confino ve ark.'larının standart uzun luteal GnRH agonist protokolde agonisti 20 IU/gün – 10 IU/gün olarak uygulamaları nedeniyle daha fazla baskılama

yapmalarına bađlı olduđu dűŐünűlmektedir. Çünkü makalede standart uzun luteal protokole uygulanan GnRH agonist dozu belirtilmemiŐtir. Bizim alıŐmamızda uzun luteal GnRH agonist protokol uygulanan grupta ulaŐılan ortalama maksimum estradiol dűzeyinin yüksek olmasını agonistin 10 IU/gűn – 5 IU/gűn olacak Őekilde daha dűŐűk dozda uygulanması ve bu nedenle daha az baskılama olması açıklayabilir (9).

Confino ve ark. mikrodoz GnRH agonist alevlendirme protokolű uygulanan vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek ortalama maksimum estradiol dűzeyine ulaŐılması ve daha fazla sayıda matűr folikűl elde edilmesine karŐın her iki grupta benzer fertilizasyon ve klinik gebelik hızları bildirmiŐtir. Nitekim bizim çalıŐmamızda da uzun protokol uygulanan grup ile mikrodoz alevlendirme protokolű uygulanan 3 grup arasında gebelik hızları açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiŐtir. Bu çalıŐmada kűtű yanıtlı olgularda mikrodoz alevlendirme protokolűnűn standart uzun luteal protokole gűre klinik olarak anlamlı avantajlar sađlayıp sađlayamayacađının ancak prospektif randomize çalıŐmalar ile anlaŐılabileceđi yine aynı yayının tartıŐma bűlűműnde belirtilmiŐtir (9).

hCG gűnű ulaŐılan ortalama progesteron dűzeyleri deđerlendirildiđinde hCG gűnű ortalama progesteron > 1.6 olan olgularda progesteron kaçađına bađlı olarak gebelik elde edilememiŐtir. Gebelik elde edilen en yüksek hCG gűnű progesteron deđerı 1.6 olup bu gebelik abortus ile sonuçlanmıŐtır. Bunu takip eden ikinci en yüksek hCG gűnű progesteron deđerı 1.3 ile ektopik gebelik gerçekleŐmiŐtir. Yine űçűncű en yüksek hCG gűnű progesteron deđerı 1.2 ile elde edilen gebelik de abortus ile sonuçlanmıŐtır. Dođum ile sonuçlanan gebelik elde edilmiŐ en yüksek hCG gűnű progesteron deđerı 0.9 olarak kaydedilmiŐtir. ***Sonuçta progesteron baskılaması açısından indűksiyona baŐlama gűnű ile dűrt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıŐtır.***

hCG günü progesteron değeri > 1.6 olan olgular vakaların % 12.7' sini oluşturmakta olup bu grup hastada siklus başına gebelik hızı % 0' ır. hCG günü progesteron değeri 1.6 ve daha küçük olan yani progesteron kaçağı olmayan grupta ise siklus başına gebelik hızı % 16.7 olarak hesaplanmıştır. ***Elimizdeki olgu sayısında progesteron kaçağı ile siklus başına gebelik hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememektedir.*** Bu çalışma düzeneğinde % 95 güvenlik aralığında ve % 80 istatistik gücü ile anlamlı bir ilişki gösterilebilmesi için yaklaşık 500.000 olgu gerekmektedir. Literatürde kötü yanıtı olgularda progesteron kaçağı görülme sıklığı ya da bunun gebelik hızları üzerine olan etkilerini araştıran bir çalışma mevcut değildir.

Bizim çalışmamızda ***indüksiyona başlamadan önce 4 gün ara verilmesi ulaşılabilecek ortalama maksimum estradiol düzeyini % 79.3 oranında, ortalama hCG günü estradiol düzeyini % 80.1 oranında arttırmış ve hCG günü ortalama endometrium kalınlığını % 19.5 oranında (1.7 mm) kadar arttırmıştır.***

Estradiol düzeylerindeki ve hCG günü endometrium kalınlığındaki bu anlamlı artışlara rağmen indüksiyon süresi, toplam gonadotropin dozu, 16 mm üzerindeki folikül sayısı, elde edilen oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, siklus iptal hızı, M2 oosit hızı, fertilizasyon hızı, klivaj hızı, implantasyon hızı, siklus başına ve transfer başına gebelik hızları ve eve çocuk götürme hızı bu dört grup için benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmanın sonunda kötü yanıtı olgularda mikrodoz alevlendirme protokolü uygularken kombine estrogen ve progesteron ön tedavisini takiben ***dört gün ara verildikten sonra indüksiyona başlamanın siklus iptalini ve progesteron kaçağını arttırmadan maksimum ve hCG günü estradiol düzeylerinde artışa ve hCG günü endometriumda kalınlaşmaya neden olduğu fakat bunun siklus ve transfer başına gebelik hızı ile eve çocuk götürme hızlarında istatistiksel anlamlı bir değişmeye yol açmadığı sonucuna*** varılmıştır.

Kötü yanıtı olgularda hiperstimülasyon protokolleri ile yapılmış az sayıda çalışma mevcut olup bizim çalışmamızda kullandığımız mikrodoz alevlendirme protokolde induksiyona başlamadan önce ara verilmemesi ya da 2 veya 4 gün ara verilmesi şeklinde bir çalışma tasarımı bulunmamaktadır. Bu durum bu çalışmayı kendine özgü kılmakla beraber elde edilen sonuçların literatürdeki diğer çalışmalar ile kıyaslanmasını güçleştirmektedir.

Agonistin başlangıçta yarattığı alevlendirici etkiden daha fazla yararlandıkdça estradiol düzeylerinde oluşan bu artış over yanıtının arttığını göstermektedir. Burada induksiyona geç başlamak erken foliküler fazda folikül seçiliminin (recruitment) verilen eksojen gonadotropin yerine alevlendirici etki ile hastanın endojen gonadotropin seviyeleri ile yapılmasına yol açmakta ve olasılıkla endojen gonadotropinler ile seçilen folikül sayısı daha fazla olmakta ve buna bağlı maksimum ve hCG günü estradiol düzeyleri artmaktadır. Literatürde endojen gonadotropinlerin folikül seçilimini arttırdığı konusunda bir veriye rastlanmamış olup ilk kez bu çalışmada hipotez olarak öne sürülmektedir. Ancak sonuçların anlam kazanabilmesi için daha geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo X. Literatürdeki benzer çalışmaların bizim çalışmamız ile karşılaştırılması.**

Çalışma	Schoolcraft 1997 (+ Büyüme hormonu)	Surrey 1998	Kovacs 2002	Confino 2004	Bizim Verilerimiz
Genel niteliği	Prospektif vaka grubu Retrospektif kontrol grubu Randomize değil	Prospektif vaka grubu Retrospektif kontrol grubu Randomize değil	Retrospektif vaka grubu Retrospektif kontrol grubu Randomize değil	Retrospektif vaka grubu Retrospektif kontrol grubu Randomize değil	Prospektif randomize kontrollü
Olgu sayısı	32	34 olgu 15 olgu $\leq$ 39 19 olgu $\geq$ 40	36	73	Grup 1: 37 Grup 2: 49 Grup 3: 32 Grup 4: 28
Ortalama olgu yaşı (ort. $\pm$ SD)	36.8 $\pm$ 3.6	36.0 $\pm$ 0.5 41.3 $\pm$ 0.4	39.8 $\pm$ 0.7	37.3 $\pm$ 4.1	37.2 $\pm$ 4.7 36.6 $\pm$ 3.8 37.5 $\pm$ 5.0 36.1 $\pm$ 4.0
Gün 3 FSH (ort. $\pm$ SD)	8.8 $\pm$ 2.5	7.6 $\pm$ 1.0 9.0 $\pm$ 0.9	9.2 $\pm$ 0.5	Belirtilmemiş	10.3 $\pm$ 5.2 11.2 $\pm$ 7.8 10.2 $\pm$ 5.5 11.0 $\pm$ 5.6
Agonist başlangıç günü	4.gün	4.gün	2.gün	Belirtilmemiş	1.gün 3.gün 5.gün - 7.gün
Gonadotropin başlangıç günü	6.gün	6.gün	4.gün	Belirtilmemiş	2.gün 4.gün 6.gün 3.gün
Agonist dozu (mikrogram)	80	80	80	100	80 80 80 10/5 IU
Maksimum E2 düzeyi (ort. $\pm$ SD)	Belirtilmemiş	1153 $\pm$ 121 692 $\pm$ 14	1271 $\pm$ 150	1647 $\pm$ 747	833 $\pm$ 137 1144 $\pm$ 103 1493 $\pm$ 218 1337 $\pm$ 211
hCG günü E2 düzeyi (ort. $\pm$ SD)	1295 $\pm$ 429	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	824 $\pm$ 135 1118 $\pm$ 100 1484 $\pm$ 217 1333 $\pm$ 212
hCG günü endometrium kalınlığı (ort. $\pm$ SD)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	8.7 $\pm$ 0.6 9.3 $\pm$ 0.3 10.4 $\pm$ 0.5 11.2 $\pm$ 0.5
LH kaçağı (ort. $\pm$ SD)	Yok hCG günü 2.6 $\pm$ 1.6	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	3.4 $\pm$ 0.5 3.3 $\pm$ 0.5 3.8 $\pm$ 0.4 2.9 $\pm$ 0.5
Progesteron kaçağı (ort. $\pm$ SD)	Yok hCG günü 0.3 $\pm$ 0.3	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	0.7 $\pm$ 0.2 0.9 $\pm$ 0.2 1.0 $\pm$ 0.2 0.9 $\pm$ 0.2

Siklus iptal hızı (%)	12.5	6.7 31.6	44.4	Belirtilmemiş	48.6 30.6 37.5 28.6
Elde edilen oosit sayısı (ort.± SD)	10.9 ± 4.2	7.2 ± 0.9 3.8 ± 0.5	5.7 ± 0.6	9.4 ± 5.0	7.0 ± 0.8 7.5 ± 0.7 7.2 ± 1.1 10.6 ± 1.3
M2 oosit sayısı (ort.± SD)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	5.1 ± 0.7 5.0 ± 0.5 5.6 ± 0.9 6.8 ± 1.2
M2 oosit hızı (%)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	73.7 74.3 81.1 64.4
Fertilizasyon hızı (%)	51.0	55.0 61.6	Belirtilmemiş	55.0	73.1 73.0 61.4 73.8
Klivaj hızı (%)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	80.9 75.8 83.4 83.2
Transfer edilen embryo sayısı (ort.± SD)	3.7	Belirtilmemiş	2.4 ± 0.3	3.1 ± 1.2	3.1 ± 0.3 3.1 ± 0.3 2.7 ± 0.3 2.8 ± 0.2
İmplantasyon hızı (%)	25	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	4.0 4.0 5.6 5.9
Siklus başına gebelik hızı (%)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	5.6	30.0	8.1 12.2 12.5 14.3
Transfer başına gebelik hızı (%)	Belirtilmemiş	41.7 27.3	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	15.8 17.6 20.0 20.0
Devam eden gebelik hızı (%)	50	33.3 18.2	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	5.4 8.2 6.3 3.6
Eve çocuk götürme hızı (%)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	5.4 8.2 6.3 3.6

Yukarıdaki tablo incelendiğinde diğer 4 çalışmaya kıyasla kötü yanıtı olgularda mikrodoz protokolde indüksiyona başlama günleri arasındaki farkları araştıran tek prospektif randomize çalışmanın bizim çalışmamız olduğu görülmektedir. Ayrıca yine diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında en yüksek olgu sayısı ile bizim çalışmamız ön plana çıkmaktadır. Farklı gruplara mikrodoz agonist alevlendirme protokolü uygularken indüksiyona başlamadan önceki boş bırakma günlerini karşılaştıran literatürdeki tek çalışmadır. Ayrıca kötü yanıtı olgularda uzun luteal protokolü agonist dozları 10 IU/gün – 5 IU/gün olacak şekilde uygulayarak mikrodoz protokol ile karşılaştıran literatürdeki tek çalışmadır. Kötü yanıtı olgularda M2 oosit sayısı, M2 oosit hızı, klivaj hızı ve eve çocuk götürme hızını karşılaştıran tek çalışmadır. Yine mikrodoz protokol uygulanan kötü yanıtı olgularda progesteron ve LH kaçağını karşılaştıran iki çalışmadan birisidir.

Sonuç olarak olgularımızın ortalama gün 3 FSH değerleri diğer çalışmalardan daha yüksektir. Kötü yanıtı olgu seçimimizde diğer çalışmalara nazaran daha katı parametreler kullanıldığı için daha kötü prognozlu hastalar seçilmiş ve buna bağlı olarak diğer çalışmalara kıyasla implantasyon ve gebelik hızlarımız daha düşük bildirilmiştir.

Bütün bu sonuçlar birleştirildiğinde kötü cevap veren hastalarda uzun luteal GnRH agonist (10 IU/gün – 5 IU/gün) stimülasyon protokolü eğer altın standart olarak kabul edilirse bu protokol yerine bu tür olgularda 4 gün ara verilerek sulandırılmış GnRH agonist ile (80 mikrogram) siklusun 5. günü indüksiyona başlanması hiç ara vermeden veya 2 gün ara vererek indüksiyon başlanan gruplara nazaran daha iyi bir stimülasyon sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. 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;16:868–70.
2. Anserini P, Magnasco A, Remorgida V, Gaggero G, Testa D, Capitanio G. Comparison of a blocking vs. a flare-up protocol in poor responders with a normal and abnormal clomiphene citrate challenge test. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:321– 6.
3. Ben-Rafael Z, Benadiva C, Ansmanas M, Barber B, Blasco L, Flickinger G, et al. Dose of human menopausal gonadotropin influences the outcome of an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987;48: 964–8.
4. Biljan M, Mahutte N, Dean N, Hemmings R, Bissonnette F, Tan S. Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998;70: 1063–9.
5. Brzyski R, Muasher S, Droesch K, Simonetti S, Jones G, Rosenwaks Z. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropinreleasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988;50:917–21.
6. Busacca M, Fusi F, Brigante C, Bonzi V, Gonfiantini C, Vignali M, et al. Use of growth hormone-releasing factor in ovulation induction in poor responders. *J Reprod Med* 1996;41:699 –703.
7. Chang M, Chiang C, Hsieh T, Soong Y, Hsu K. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69:505–10.

8. Chong A, Rafael R, Forte C. Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1986;46:599–603.
9. Confino E, Zhang X, Kazer RR. GnRHa flare and IVF pregnancy rates. *Int J Gynecol Obstet* 2004;85(1):36-9.
10. Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril* 2003;80(Suppl 1):S16-24.
11. Cramer D, Powers D, Oskowitz S, Liberman R, Hornstein M, McShane P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist use in assisted reproduction cycles: the influence of long and short regimens on pregnancy rates. *Fertil Steril* 1999;72:83–9.
12. Crosignani P, Ragni G, Lombroso G, Scardirelli C, de Laurentis L, Caccamo A, et al. IVF: induction of ovulation in poor responders. *J Steroid Biochem* 1989;32:171–3.
13. Cummins J, Yovich J, Edirisinghe W, Yovich J. Pituitary down-regulation using leuprolide for the intensive ovulation management of poor prognosis patients having in vitro fertilization treatments. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989;6:345–52.
14. Deaton J, Baugness P, Huffman C, Miller K. Pituitary response to early follicular phase minidose gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy: evidence for a second flare. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:390–4.
15. Droesch K, Muasher S, Brzyski R, Jones G, Simonetti S, Liu H-C, et al. Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;51:292–7.
16. Edelstein M, Brzyski R, Jones G, Simonett S, Muasher S. Equivalency of human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone stimulation after gonadotropin-releasing hormone agonist suppression. *Fertil Steril* 1999;53:103– 6.

17. Erickson G, Magoffin D, Dyer C, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985;6:371–99.
18. Evers J, Slaats P, Land J, Dumoulin J, Dunselman G. Elevated levels of basal estradiol-17b predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010–4.
19. Faber B, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner J, Oehninger S, et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998;69:826–30.
20. Fanchin R, de Ziegler D, Olivenness F, Taiels J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting “poor responders” in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607–11.
21. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben Rafael Z. Minidose gonadotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994;62:343– 6.
22. Fleming R, Lloyd F, Herbert M, Fenwick J, Griffith T, Murdoch A. Effect of profound suppression of luteinising hormone during ovarian stimulation on follicular activity, oocyte and embryo function in cycles stimulated with purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998;13:1788-92.
23. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, et al. for the The North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2001;75:38–45.

24. Fridstrom M, Akerlof E, Sjoblom P, Hillensjo T. Serum levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones in normal and poor-responding patients undergoing ovarian stimulation with urofollitropin after pituitary down regulation. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:25– 8.
25. Garcia J, Padilla S, Bargati J, Baramki T. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302–5.
26. Gelety T, Pearlstone A, Surrey E. Short-term endocrine response to gonadotropin-releasing hormone agonist initiated in the early follicular, mid luteal or late luteal phase in normally cycling women. *Fertil Steril* 1995;64:1074–80.
27. Gindoff P, Hall J, Stillman R. Ovarian suppression with leuprolide acetate: comparison of luteal, follicular, and flare-up administration in controlled ovarian hyperstimulation for oocyte retrieval. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1990;7:94 –7.
28. Gonen Y, Jacobsen W, Casper R. Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:282–7.
29. Hofmann G, Toner J, Muasher S, Jones G. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989;6:285–9.
30. Horvath P, Styler M, Hammond J, Shelden R, Kemmann E. Exogenous gonadotropin requirements are increased in leuprolide suppressed women undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1988;49:159–62.
31. Hughes E, Fedorkow D, Daya S, Sagle M, Van de Koppel P, Collins J. The routine use of gonadotropin releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992;58:888 –96.

32. Hughes S, Huang Z, Morris I, Matson P, Buck P, Lieberman B. A double-blind cross-over controlled study to evaluate the effect of biosynthetic growth hormone on ovarian stimulation in previous poor responders to in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:13– 8.
33. Hugues J, Durnerin I. Revisiting gonadotropin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotropins. *Hum Reprod Update* 1998;64:83–101.
34. Hugues J, Torresani T, Herve F, Martin-Pont B, Tamboise A, Santarelli J. Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women. *Fertil Steril* 1991;55:945–51.
35. Ibrahim Z, Matson P, Buck P, Lieberman B. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response. *Fertil Steril* 1991;55:202– 4.
36. Jenkins JM, Davies DW, Devonport H, Anthony FW, Gad SC, Watson RH, et al. Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotropin regime for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1991;6:918-21.
37. Karande V, Jones G, Veeck L, Muasher S. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril* 1990;53:486 –9.
38. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the “flare” protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:900 –3.

- 39.** Katayama K, Roesler M, Gunnarson G, Stehlik E, Jagusch S. Shortterm use of gonadotropin-releasing hormone agonist (leuprolide) for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1988;5:332–7.
- 40.** Kondaveeti-Gordon U, Harrison R, Barry-Kinsella C, Gordon A, Drudy L, Cottell E. A randomized prospective study of early follicular or midluteal initiation of long protocol gonadotropin-releasing hormone in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996;66:582– 6.
- 41.** Kovacs P & Witt BR. Day 6 Estradiol Level Predicts Cycle Cancellation Among Poor Responder Patients Undergoing In Vitro Fertilization – Embryo Transfer Cycles Using a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Flare Regimen. *J Asist Reprod Genet* 2002;19(7):349-53.
- 42.** Kowalik A, Barmat L, Damario M, Liu H-C, Davis O, Rosenwaks Z. Ovarian estradiol production in vivo: inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med* 1998;43:413–7.
- 43.** Land J, Yarmolinskaya M, Dumoulin J, Evers J. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961–5.
- 44.** Lashen H, Ledger W, Lopez-Bernal A, Barlow D. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod* 1999;14:964 – 9.
- 45.** Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston R. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997;12:294 –7.

46. Licciardi F, Liu H, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991–4.
47. Lindheim S, Barad D, Witt B, Ditkoff E, Sauer M. Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 1996;16:745–7.
48. Loumaye E, Van Krieken L, Depreester S, Psalti I, de Cooman S, Thomas K. Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989;51:105–11.
49. Manzi D, Thorton K, Scott L, Nulsen J. The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response. *Fertil Steril* 1994;62:251– 6.
50. Meldrum D, Scott R, Levy MJ, Alper M, Noyes N. A pilot study to assess oral contraceptive (OC) pretreatment in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in ganirelix acetate cycles. *Fertil Steril* 2002;78(Suppl 1):S176.
51. Meldrum D, Wisot A, Hamilton F, Gutlay A, Kempton W, Huynh D. Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989;51:455–9.
52. Muasher SJ. Controversies in assisted reproduction: treatment of low responders. *J Assist Reprod Genetics* 1993;10:112–4.
53. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT, et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994;61:97–101.

54. Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Torrisi C, Hazout A, Glissant A, et al. A protocol using a low dose of gonadotropin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high follicle stimulating hormone concentrations on day 3. *Hum Reprod* 1996;11: 1169–72.
55. Out H, Bernadette M, Driessen S, Bennink H. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update* 1996;2:162–7.
56. Padilla S, Dugan K, Shalika S, Smith R. Use of the flare-up protocol with high dose follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996;65:796 –9.
57. Padilla S, Smith R, Garcia J. The lupron screening test: tailoring the use of leuprolide acetate in ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;56:79–83.
58. Parinaud J, Beaur A, Bourreau E, Vieitez G, Pontonnier G. Effect of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (Buserelin) on steroidogenesis of cultured human preovulatory granulosa cells. *Fertil Steril* 1988;50:597– 602.
59. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1431– 4.
60. Roest J, van Heusden AM, Mous H, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. *Fertil Steril* 1996;66:969–73.

61. Rombauts L, Suikkari A, MacLachlan V, Trounson A, Healy D. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 1998;69:665–9.
62. Ron-El R, Herman A, Golan A, van der Ven H, Caspi E, Diedrich K. The comparison of early follicular and midluteal administration of long-acting gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1990;54: 233–7.
63. Salat-Baroux J, Rolten D, Alvarez S, Antoine J. Comparison of growth hormone responses to growth hormone-releasing factor and clonidine in women with normal or poor ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1993;60:791–9.
64. San Roman G, Surrey E, Judd H, Kerin J. A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:744 –9.
65. 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;67:93–7.
66. Scott R, Hofmann G. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63:1–11.
67. Scott R, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonists during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994;61:880 –5.
68. Serafini P, Stone B, Kerin J, Batzofin J, Quinn P, Marrs R. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in “poor responders”: pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988;49:90 –5.

- 69.** Shaller A, Fleming R, Jamieson M, Yates R, Coutts J. Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders. *Fertil Steril* 1992;58:919–23.
- 70.** Shaller A, Pittrof R, Zaidi J, Bekir J, Kyei-Mensah A, Tan S. Administration of progestogens to hasten pituitary desensitization after the use of gonadotropin-releasing hormone agonist in in vitro fertilization in a prospective randomized study. *Fertil Steril* 1995;64:791–5.
- 71.** Shapiro D, Carter M, Mitchell-Leef D, Wininger D. Plateau or drop in estradiol (E2) on the day after initiation of the GnRH antagonist Antagon™ in in vitro fertilization (IVF) treatment cycles does not affect pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2002;78(Suppl 1):S22.
- 72.** Smotrich D, Widra E, Gindoff P, Levy M, Hall J, Stillman R. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136–40.
- 73.** Stadtmayer L, Ditkoff EC, Session D, Kelly A. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1994;61:1058–64.
- 74.** Surrey E, Bower J, Hill D, Ramsey J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419–24.
- 75.** Surrey E & Schoolcraft W. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000; 73(4):667-76.
- 76.** Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1995;64:1167-71.

77. Toner J, Philput C, Jones G, Muasher S. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784–91.
78. Toth T, Awwad J, Veeck L, Jones H, Muasher S. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist: use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med* 1996;41:321–6.
79. Yoshimura Y, Nakamura Y, Ando M, Shiokawa S, Koyama N, Nanno T. Direct effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on the rabbit ovarian follicle. *Fertil Steril* 1992;57:1091–7.