

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

İNFERTİLİTESİ OLAN OLGULARIN
IVF SIKLUSLARINDA AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ
KULLANIMININ KLİNİK ETKİNLİĞE
KATKILARININ ARAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. M. Bülent ERGUN

UZMANLIK TEZİ
Dr. Cenk YAŞA

İSTANBUL
2010

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

İNFERTİLİTESİ OLAN OLGULARIN
IVF SIKLUSLARINDA AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ
KULLANIMININ KLİNİK ETKİNLİĞE
KATKILARININ ARAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. M. Bülent ERGUN

UZMANLIK TEZİ
Dr. Cenk YAŞA

İSTANBUL
2010

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Sinan BERKMAN ve diğer emeği geçen bütün hocalarıma, tez çalışmalarımda desteğini sunan Prof. Dr. Bülent ERGUN'a, tüm başasistanlarıma, tezimde katkılarından dolayı infertilite bölümümüzde çalışan Meral Hemşire başta olmak üzere tüm personel ve hemşirelere, klinikte iyi ve kötü günler paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve personele teşekkür ederim.

Asistanlık süresince her zorlukta yanımda olan ve moral desteklerini esirgemeyen, beraber geçirdiğim süre içerisinde bu uzun dönemin geçişini kolaylaştıran arkadaşlarım; Dr. Ercan Baştu, Dr. Serdar Aydın, Dr. Özlem Dural, Dr. Engin Çelik ve Dr. Özgüç Takmaz'a desteklerinden ve arkadaşlıklarından dolayı teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, hayatın bana verdiği en güzel ve en değerli hediye eşim Dr. Beril Yaşa ve aileme desteklerinden ötürü en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Cenk Yaşa

İstanbul- 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II-III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER.....	VII
TABLolar.....	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnfertilite Nedenleri.....	4
2.1.1. Erkek İnfertilitesi.....	5
2.1.2. Kadın İnfertilitesi.....	9
2.1.2.1. Ovulatuvar İnfertilite	9
2.1.2.2. Tuboperitoneal İnfertilite.....	13
2.1.2.3. Servikal Faktör.....	15
2.1.2.4. İmmünolojik Nedenler.....	16
2.1.2.5. Edinsel Nedenler.....	16
2.1.2.6. Kadın İnfertilitesinin Değerlendirilmesi.....	17
2.2. Yardımcı Üreme teknikleri.....	19
2.2.1. Ovulasyon İndüksiyonu (tanım).....	20
2.2.2. Ovulasyon İndüksiyonu + intrauterine inseminasyon.....	20
2.2.3. İn Vitro fertilizasyon.....	20
2.2.4. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu.....	23
2.2.5. Ovulasyon İndüksiyonu.....	23
2.2.6. Oral Kontraseptiflerle Ön Tedavi.....	26
2.2.7. GnRh Antagonistlerinin IVF'deki kullanımı.....	26
2.2.8. Siklus Monitörizasyonu.....	30
2.3. Aromataz İnhibitörleri.....	31
3. YÖNTEM ve GEREÇLER.....	35
4. BULGULAR.....	38

5.	TARTIŞMA.....	42
6.	SONUÇLAR.....	45
7.	KAYNAKÇALAR.....	46
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	53

ÖZET

İNFERTİLİTESİ OLAN OLGULARIN IVF SIKLUSLARINDA AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ KLİNİK ETKİNLİĞE KATKILARININ ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmanın amacı IVF sikluslarında ovulasyon stimülasyon protokolüne aromataz inhibitörlerinin eklenmesiyle ortaya çıkacak klinik etkilerin araştırılması idi.

Çalışmanın yapıldığı yer: İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı.

Yöntem ve Gereçler: Prospektif ve randomize çalışma. İnfertilite polikliniğine başvuran ve değerlendirmesi sonucunda IVF tedavisi kararı alan 50 hasta 25'er kişilik iki gruba ayrılarak randomize edildi. Grup 1 hastalara siklusun 2. gününde letrozol 2.5 mg/gün olarak (5gün) r-FSH verilerek over stimülasyonuna başlandı. Grup 2 hastalara ise adet 2.günü sadece r-FSH başlandı. Her iki gruptaki hastalara folikül boyutları ≥ 14 mm olunca GnRH- antagonistleri başlandı. Sonuç olarak total FSH dozu, indüksiyon süresi, endometrial kalınlık, hCG günü E2 seviyeleri, toplanan oosit sayıları, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1 hastalar ile grup 2 hastalar karşılaştırıldığında hCG günü E2 seviyeleri grup1 hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0.001$). Total FSH dozu gereksinimleri açısından grup1 hastalarda median FSH dozu daha düşük saptanmasına rağmen anlamlı fark bulunamadı. Grup 2 hastalarda indüksiyon süresi grup1 hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu. Endometriyal kalınlık, toplanan oosit sayıları, klinik gebelik oranları ve devam eden gebelik oranları arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Sonuç: Aromataz inhibitörlerinin IVF'te ek olarak kullanılması antiöstrojenik etkilerinin olmaması nedeniyle normal folikül cevabına ve implantasyon oranlarına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: letrozol, IVF, ovülasyon indüksiyonu, GnRH antagonist

ABSTRACT

COMPARISON OF EFFICACY OF THE AROMATASE INHIBITORS AS ADJUVANTS IN IVF PATIENTS

Objective: The efficacy of aromatase inhibitors incorporated in the ovarian stimulation protocols undergoing IVF cycles was investigated.

Setting: Academic tertiary institute.

Design: Prospective, randomized clinical study.

Patient(s): Fifty patients with infertility undergoing IVF therapy were randomized to receive letrozole or none as adjuvants to GnRH antagonist protocols.

Intervention(s): In Group 1, an aromatase inhibitor, letrozole, 2.5 mg/day for five days was administered along with r-FSH, whereas Group 2 patients were treated with only r-FSH. When follicles reached ≥ 14 mm, a regimen of gonadotrophin releasing hormone antagonists was administered in both groups.

Main outcome measure(s): Ovarian stimulation response and pregnancy rates our primary outcomes.

Result(s): Peak estradiol levels significantly lower in group 1 compared to group 2. Duration of stimulation were significantly lower in group 2 compared to group 1. The endometrial thickness, mature follicle numbers, retrieved oocytes numbers, total FSH requirements, clinical and ongoing pregnancy rates were similar in both groups.

Conclusion(s): Aromatase inhibitors can contribute to normal potential of implantation and follicular response, without having negative anti-estrogenic effects.

Keywords: letrozole, IVF, GnRH antagonists, ovarian stimulation

KISALTMALAR

IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
ICSI	: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
KOH	: Kontrollü Over Hiperstimulasyonu
LH	: Lüteinize Hormon
FSH	: Folikül Uyarıcı hormon
E2	: Östradiol
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
PRL	: Prolaktin
hCG	: Human Koryogonadotropin
USG	: Ultrasonografi
TVUSG	: Transvaginal Ultrasonografi
TRUSG	: Transrektal Ultrasonografi
HSG	: Histerosalpingografi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
LS	: Laparoskopik
PKT	: Postkoital Test
Oİ	: Ovulasyon İndüksiyonu
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
HMG	: Human Menapozal Gonadotropin
hPG	: Human Pituitar Gonadotropin
Aİ	: Aromataz İnhibitörleri

ŞEKİLLER

Şekil 1.	: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler.....	10
Şekil 2.	: Yaş, over rezervi ve fertilité ilişkisi.....	22
Şekil 3.	: Letrozol GnRH antagonist protokolü řeması.....	37

TABLolar

Tablo 1.	: İnfertilite nedenleri.....	5
Tablo 2.	: Standart semen parametrelerinin normal değerleri.....	6
Tablo 3.	: Semen analizi terminolojisi.....	7
Tablo 4.	: Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması.....	32
Tablo 5.	: Hastaların demografik,hormonal ve infertilite karakteristikleri.....	38
Tablo 6.	: Gruplara uygulanan tedavi verileri.....	39
Tablo 7.	: Gruplara ait folikül gelişimi, hormon ve endometrial kalınlık verileri.....	40
Tablo 8.	: Grupların tedavi sonrası sonuçları.....	41

1. GİRİŞ

1.1.Amaç

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide bulunmasına rağmen gebe kalamamasıdır. İnfertilite tüm dünyada evli çiftlerin en yaygın sorunu olarak bilinmektedir. Bu soruna çözüm bulmak için çok sayıda araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler elde edilmiştir. Toplumda sağlıklı çiftlerin %10-15'inde infertilite problemi bulunmaktadır. 1970'li yıllardan itibaren uygulanmaya başlanan in-vitro fertilizasyon (IVF) ve 1992'den itibaren uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemleri erkek faktör infertilitesi başta olmak üzere günümüzde çeşitli nedenlere bağlı infertilitede tedavi imkanı sunmuştur.

Her çiftin gebe kalınabilmesi için belli bir süreye gereksinimi vardır. Normalde her ovulatuvar siklusta yalnızca % 25 gebelik şansı vardır. Bu şans 3 ayda % 57, 6 ayda % 72, 12 ayda % 85 ve 24 ayda % 93 olarak kabul edilmektedir. Kadın fertilitesi ve yaşlanma arasındaki ilişki, infertilite nedenleri arasında en iyi tanımlanmış olanıdır. Kadınlarda fertilitite 20-25 yaşlarında pik yapar, 35 yaşından sonra kaliteli oosit yapımı azalır, 40 yaşından sonra oosit üretimi minimaldir. Erkeklerde ise fertilitite 20-30 yaşlarında pik yapar, 40 yaşından sonra hafif azalır ancak ileri yaşlara kadar devam eder.

Yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanılacak hastalarda kontrollü over hiperstimulasyonu (KOH) ile multiple follüküllerin gelişmesi ve bunun sonucunda çok sayıda oosit ve embriyoların elde edilebilmesi ile YÜT başarısını arttırmak amaçlanmıştır. Ancak KOH uygulanan sikluslarda %20'lere varan prematür Luteinize Hormon (LH) pikinin oluşmasının gebelik sonuçlarını olumsuz etkilediği görülmüştür. Gonadotropin Releasing Hormon(GnRH) zincirinde aminoasitlerin multiple noktalarda başka moleküllerle yer değiştirmesi ile elde edilen ve reseptöre yüksek afinite ile bağlanıp endojen gonadotropin salınımını engelleyen GnRH antagonistlerinden beklenti oldukça fazla olmuş, olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile agonistlerin yerini alabilecekleri düşünülmüştür. İlk flare up etkisinin olmaması, uzun desensitizasyon süresi gerektirmemesi ve böylece östrojen eksikliği semptomları yaşanmaması, kısa sürede yeterli LH baskılaması sağlanması, etkisinin doza bağımlı olması ve antagonist etkinin GnRH ya da agonisti ile hızlıca geri döndürülebilmesi antagonistleri agonistlere üstün kılan özellikleridir. Ayrıca yapılan çalışmalar tedavi süresinin

ve kullanılan gonadotropin dozunun antagonist protokolde daha az olduğu yönündedir (Olivennes F. ve ark.,2002). (1)

Letrozol reversibl bir aromataz inhibitörüdür. İlk kez 1997’de meme kanseri tedavisinde kullanılmaya başlamıştır (Cohen ve ark.,2002) (2). Postmenapozal meme kanseri olan kadınlarda androjeni östrojene çeviren aromataz enzimini inhibe etmek için kullanılır (Miller ve ark.,2003) (3). Ancak letrozolün günümüzde ovülasyon indüksiyonunda da kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Mitwally ve Casper 2001) (4). Aromataz inhibitörleri androjenin östrojene dönüşmesini engelleyerek overlerden östrojen salınımını azlatır, bu sayede östrojenin hipofiz ve hipotalamustaki negatif feed-back etkisi azalır, ön hipofizden folikül stimulan hormon (FSH) salınımı artar ve overde çok sayıda folikül gelişmeye başlar (Casper,2003) (5) Overlerde lokal olarak artmış androjen seviyesinin hem FSH reseptörlerinin artışı üzerinden hem de parakrin faktörlerin salınımını arttırarak folikülogenezi uyardığı gösterilmiştir (Mitwally,2002) (6). Aromataz inhibitörlerinin etkinliği foliküler fazın geç dönemlerinde azalır, foliküler büyüme ile östrojen miktarı artar. Letrozolün santral etkisi olmadığından, artmış östrojen seviyeleri hipofizde normal negatif feed-back etkisini yaratarak FSH salınımını azaltırlar ve dominant folikül dışındaki foliküller atreziye uğrarlar. Bu nedenle çoğu vakada monofoliküler gelişim söz konusu olmaktadır (Casper,2003) (5).

Letrozol ayrıca endometriozis ve myoma uteri gibi diğer jinekolojik hastalıkların medikal tedavisinde de kullanılmaktadır.

Letrozol, ovülasyon indüksiyonunda özellikle iyi yanıt vermeyen grup olan ‘poor responders’ gruplarında önemli bir yer tutmaktadır. Her ne kadar somut kanıtlar eksik olsa da intraovaryan östrojen seviyelerinin azalıp, androjen seviyelerinin artması sonucu FSH reseptör ekspresyonunu arttırarak foliküler cevabı arttırırlar (Mitwally ve Casper 2001,2003; Hugues ve Cedrin-Durnerin,2005) (4,5,7). Bu nedenle FSH reseptör duyarlılığını arttırmak amacıyla letrozolün endojen ve ya ekzojen FSH’tan önce verilmesi gerekir. Letrozolün kullanımı için en uygun zaman, endojen FSH’ın östrojen tarafından baskılandığı zamanlardır (de Ziegler ve ark.,1992,1999) (8,9). Özellikle iyi yanıt vermeyen gruplar ile ilgili klinik çalışmalar IVF’te over stimülasyonu için natürel IVF siklusları ile karşılaştırıldığında aromataz inhibitörlerinin daha az maliyetli bir alternatif olduğu gösterilmiştir (Goswami ve ark.,2004; Schoolcraft ve ark.,2004; Verpoest ve ark.,2006) (10,11,12).

Bu çalışmada antagonist protokolü uyguladığımız IVF sikluslarında letrozol kullanımının kullanılan toplam FSH dozu, siklus uzunluğu, endometriyal kalınlık, folikül sayısı, toplanan oosit sayısı, gebelik oranları ve komplikasyonlar üzerindeki etkileri değerlendirilip karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilite, bir yıllık korunmasız ilişki sonrasında gebelik olmaması olarak tanımlanmaktadır. Daha önce hiç gebelik olmamışsa primer infertilite, daha önce canlı doğumla sonuçlansın ve ya sonuçlanmasın, en az bir gebelik olmuşsa sekonder infertilite olarak sınıflandırılabilir. Birinci yılın sonunda sağlıklı çiftlerin %85-90'ında gebelik gerçekleşir. Yani infertilite, üretken çağıdaki çiftlerin %10-15'inde görülür. Ancak, 30'lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı %25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı olur. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin yaklaşık %30-40'ında erkek, %40-50 sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısıl testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertilite mevcuttur.

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi başarılı tedavi olasılığı ve üreme üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran YÜT gelişmesidir. İkincisi ise yardımla üreme teknikleri hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır. Diğer bir neden de 35 yaş üzerinde olup infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısındaki artıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır ki; bu daha öncesine göre önemli bir değişiktir. Bu artış, daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır.

2.1. İNFERTİLİTE NEDENLERİ

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar nedenler, tubal ve peritoneal faktörler, erkek faktörleridir. Geri kalanı ise nedeni açıklanamayan infertilitedir (Tablo 1). Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha siktir. Tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.

Tablo 1. İnfertilite nedenleri (Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition)

Erkek Faktörü	%25-40
Hem kadın hem erkek faktörü	% 10
Kadın faktörü	%40-55
Açıklanamayan infertilite	% 10
Kadın faktörlerinin kendi içerisindeki dağılım yüzdesi	
Ovulatuvar disfonksiyon	%30-40
Tubal veya periotoneal faktör	%30-40
Açıklanamayan infertilite	% 10-15
Diğer nedenler	% 10-15

2.1.1. ERKEK İNFERTİLİTESİ

Erkeğin bu durumdaki oranı saf olarak yaklaşık % 20 iken, kadın eş ile beraber ve açıklanamayan grup da içine alındığında bu oran % 50'lere varmaktadır. Reprodüktif yaştaki erkeklerin % 6'sında infertilite problemi ortaya çıkmaktadır. Bu olguların yaklaşık % 90'ında da bozulmuş spermatogenez vardır. Normalde fertil bir erkekte günde 120 milyon adet sperm yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada; % 41 oranında kadın, % 24 oranında erkek, % 24 oranında kadın ile erkek beraber infertilite nedeniyken, % 11'inde de bir neden gösterilememiştir. Buradan da anlaşılacağı gibi evli infertil çiftlerin % 48'inde mutlaka erkek faktörü işin içine girmektedir.

Hastanın öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. İnfertilite öyküsü, cinsel yaşam öyküsü, çocukluk çağı hastalıkları ve gelişim öyküsü, enfeksiyonlar, geçirilmiş operasyonlar, gonadal toksinlere maruziyet, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve aile öyküsü alınmalıdır. Erkek infertilitesi değerlendirilirken tıbbi ve üreme öyküsü, bir ürolog ya da bu konuda uzman kişi tarafından yapılmış fizik muayene ve en azından iki semen analizi gereklidir. Sonuca göre infertilitenin etiyolojisine göre ek testler istenebilir. Bu testleri; ek semen analizi, endokrin değerlendirme, postejakulatuvar idrar analizi, ultrasonografi, semen ve spermle ilgili özel testler ve genetik tarama olarak sayabiliriz.

Hikayede gelişimsel bozukluklar, testiküler infeksiyonlar, travmalar, kullanılan ilaçlar, alışkanlıklar sorulur. Fizik muayenede genital muayenenin yanında tiroid bezi ve jinekomasti açısından meme muayenesi de olmalıdır. Semen analizi ejakulatın değerlendirilmesidir. Fertilite potansiyeline tek bir sperm analizi ile karar verilmemelidir, çünkü spermatogenez 70 günlük bir süreç içinde olmaktadır. Bu süre epididimisteki sperm maturasyonu ve transportu için gereken 12-21 günlük süreyi de kapsamaktadır. Yakın geçmişte olan ateşli bir hastalık semen kalitesinde 3 aya kadar süren bozukluğa neden olabilir. Bu nedenle 6-8 hafta içerisinde iki veya üç semen analizi ile değerlendirme yapılmalıdır. Klasik semen analizi için incelenecek ejakülat en az 48 saatlik cinsel perhiz sonrasında mastürbasyon ile steril bir kaba alınmalı ve cinsel perhiz 7 günü geçmemelidir. Örnek en geç 30 dakika içerisinde tetkik yapılacak laboratuvara getirilmiş olmalıdır. Ejakülatın makroskopik muayenesinde; görünümü, miktarı, likefaksiyon zamanı, viskozitesi ve pH'sı değerlendirilir. İlk değerlendirme için iki örnek alınmalıdır. İki örnek arasında geçen zaman 7 günden az, 3 haftadan çok olmamalıdır. Semen analizinin en önemli kısmını mikroskopik inceleme oluşturur. Kullanılacak yöntem ve alet çok iyi seçilmelidir. Mikroskopik incelemede sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, varsa aglütinasyonun derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılması incelenir . Bu konu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir kitap halinde hazırlanmış ve dünyada en çok kullanılan referans kitap haline gelmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2. Standart semen parametrelerinin normal değerleri

(World Health Organization, 2002)

Volüm>2 ml
Sperm konsantrasyonu>20 milyon/mL
Sperm motilitesi>%50 progresif ya da >%25 hızlı progresif
Morfoloji >%50 normal
Beyaz Küre < 1 million/MI
pH 7.2-8.0
Likefaksiyon süresi < 60 dk.
Vitalite >%75

Tablo 3. Semen analizi terminolojisi (Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition)

Normozoospermi; Tüm semen parametreleri normal
Oligozoospermi; Azalmış sperm sayısı
Asthenozoospermi; Azalmış sperm motilitesi
Teratozoospermi; Anormal şekilli sperm sayısının artışı
Oligoasthenoteratozoospermi; Tüm sperm parametreleri anormal
Azoospermi; Semende sperm yoktur
Aspermia (anejakulasyon); Ejakülasyon başarısızlığı

Normal semen analizi olan kişilerde genelde hipotalamus-hipofiz-testis aksında bir bozukluk yoktur. Her erkeğe rutin endokrin değerlendirme gerekli değildir. Minimum hormonal değerlendirme için, serum FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi yeterlidir. Hormonal düzey ile alta yatan patolojiyi öngörmek mümkün olabilir. Endokrin değerlendirme şu erkeklerde yapılmalıdır: Sperm konsantrasyonu 5-10 milyon/ml'nin altında ise, bozulmuş cinsel fonksiyon mevcutsa, özel endokrin bozukluğu düşündürülen bulgular mevcutsa (kılınma azlığı, jinekomasti, galaktore, koku alma bozukluğu). Belirgin FSH yüksekliği ve 5 milyon/ml altında sperm sayısı varlığı testiküler yetmezliğin bir göstergesidir. FSH, LH ve testosteron düzeylerinde düşüklük olması kazanılmış hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürür.

Ejakulat volümü, 1 ml'nin altında veya hiç ejakulat yok ise; retrograd ejakulasyon, ejakulatuar kanal obstrüksiyonu, hipogonadizm veya bilateral konjenital vaz agenezisi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hipogonadizm ve bilateral konjenital vaz agenezisi tanısı ekarte ediliyorsa retrograd ejakülasyon tanısını koymak için postejakulatuar idrar analizi yapılmalıdır. Postejakulatuar idrar, 10 dakika 300 devirde santrifüje edildikten sonra alınan pellet 400 büyütmede mikroskopik olarak incelenmelidir. Postejakulatuar idrar analizinde sperm görülmesi aspermili veya azospermili bir hastada retrograd ejakulasyon tanısını koydurur. Tanı için her sahada 5-10 sperm görülmesi yeterlidir. Postejakulatuar idrar analizinde sperm görülmeyen, serum testosteronu normal olan, fizik muayenesinde palpe edilebilen iki taraflı vaz deferensleri bulunan düşük ejakulat volumlü bir hastada transrektal ultrasonografi (TRUSG) yapılmalıdır. Normal seminal keselerin ön arka çapları 1,5 cm'den

azdır. Seminal veziküllerde ve ejakulatuar kanallarda dilatasyon komplet veya parsiyel obstrüksiyonu düşündürür. Varikosel, spermatosel, vaz yokluğu, epididimal endurasyon ve testiküler kitle gibi çeşitli skrotal patolojiler palpasyon ile saptanabilir. Palpasyonun çok kesin bilgi vermediği testiküler kitle veya subklinik varikosel varlığını ortaya koymak için skrotal ultrasonografi yapılmalıdır.

Bu testlerin yanında immünolojik testlerden anti-sperm antikorlarının değerlendirilmesi, sperm servikal mukus etkileşimi, bioassaylerde kreatin kinaz değerlendirmesi, akrozomal enzim aktivitesi tayini, fonksiyon testlerinden hipoosmotik şişme testi, sperm penetrasyon testi, hemizona testi de diğer sperm değerlendirme yöntemleri içindedir.

Erkek infertilitesinin % 40'nın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik faktörler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere, sebebi bilinmeyen oligozoospermik ve azoospermik olgularda sık rastlandığı bilinmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 2,1-10,3 arasında verilmektedir.

Sayılan bütün bu nedenlere yönelik eğer yerine koyulabilecek bir tedavi yöntemi varsa bu uygulanabilir. Fakat nedeni belirlenemeyen ve % 30 oranındaki bir populasyon için bu güne kadar ampirik tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. Bu tedavilere örnek olarak, gonadotropinler, antiösrojenler, aromataz inhibitörleri, androjenler, testosteron rebound tedavisi, antibiyotikler, antienflamatuar ajanlar, çeşitli vitaminler, kallikreinler, kaptopril ve tiroksin hormonu verilebilir. Gene son zamanlarda pure FSH tedavisinin IVF'te fertilizasyon oranlarını arttırdığına ait yayınlar vardır. Yardımcı üreme teknolojileri işte bu idiyopatik hasta grubunda yeni bir çıkış açarak IVF endikasyonları içine erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite olgularını da katmıştır. En son olarak da ortaya çıkan mikroenjeksiyon teknikleri ile eskiden imkansız olarak tanımlanan olgularda bile fertilizasyon ve ardından gebelik elde edilmektedir. Bunlara örnek olarak; Sertoli-cell-only, kriptospermi, Kartagener sendromu, % 0 motilite ve % 0 morfoloji grupları ile tüm obstrüktif azoospermiler verilebilir.

2.1.2. KADIN İNFERTİLİTESİ

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Nedenler arasında tubo-peritoneal, ovulatuvar, uterin nedenler sırasıyla yerini alır. Özellikle ovulatuvar faktörlere yönelik öykü çok şey anlatabilir. Adet kanamalarının düzenliliği hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki koordinasyona ve buna bağlı olarak hedef organ endometriyumda meydana gelen değişikliklere bağlıdır. Düzenli adet öyküsü % 91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. Ovulasyonun varlığı ve kalitesi için kullanılan testler bazal ısı grafisi, serum progesteron ölçümü ve endometrial biyopsidir. Uterin, tubal ve peritoneal faktörler için ultrason, histerosalpingografi, laparoskopi, histeroskopi kullanılmaktadır. Ultrasonografi (USG) ile Müller sistemine ait konjenital anomaliler, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya dermoid kistler gösterilebilir. İnfertilite araştırmasında erken dönemde çekilecek histerosalpingografi (HSG) ile uterin anomaliler ve intrauterine lezyonlar, intramural oklüzyonlar ve/veya intramural lezyonlar (tubal açıklık korunmuş olsa dahi), distal tubal oklüzyon ve bu olgularda gebelik açısından prognostik önemi olan intratübül mukozal katlantılar değerlendirilebilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir.

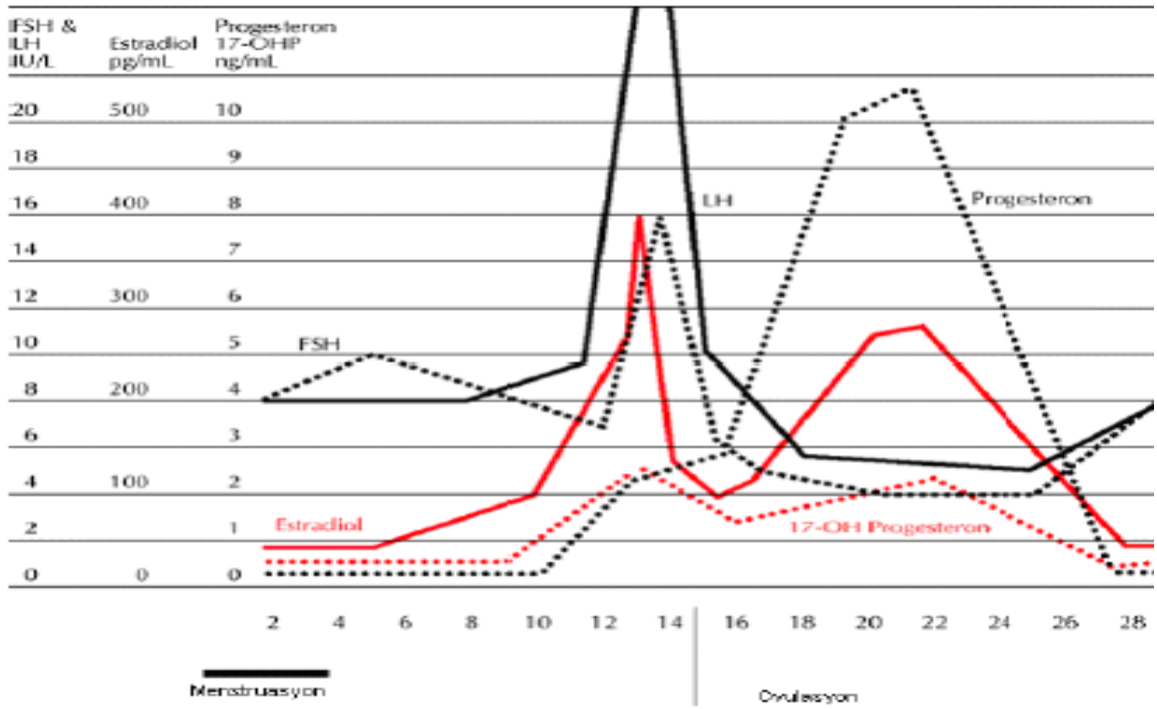
2.1.2.1. OVULATUAR İNFERTİLİTE

Kadına bağlı infertilitenin % 30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleriyle kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır. Bu aksın herhangi bir aşamasındaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir. Anovulasyon tanısı koyulur ise; ayırıcı tanıda hipotalamo-hipofizer bozukluklar, PKOS, anoreksiya nevroza, prematüre over yetmezliği, hipotiroidizm gibi hastalıklar düşünülmelidir. Anovulasyonun tipine göre, tedavi protokolleri değişmektedir.

Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

a) Hikaye: 21-35 günde bir düzenli adet görmek ve adet öncesi göğüslerde şişkinlik, hassasiyet, dismenore gibi premenstrüel ve menstrüel semptomların varlığı muhtemel ovulasyonun belirtileridir.

b) LH Monitorizasyonu: Ovulasyon LH yükselmeye başladıktan 34-36, LH pikinden 10-12 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle LH yükselmesinin tespiti ile ovulasyonun varlığı ortaya konabilir. Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal değişiklikler (Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility, 7th Edition)

c) Bazal vücut ısısı ölçümü: Siklusun ilk gününden itibaren, her sabah aynı saatte, yataktan kalkmadan vücut ısısı ölçülerek, bazal vücut ısısı kartına işlenmesi yöntemiyle yapılır. Normal vücut ısısı 36,5°C civarında olup, preovulatuvar dönemde bu düzeydedir. Ovulasyondan sonra progesteron hormonu artar. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2-0,3 °C artış izlenir. Luteal fazda en az 10 gün süren bir artış vardır. Yani menstruasyonun birinci ve ikinci dönemi arasında bifazik düzen söz konusudur. Eğer siklusta monofazik düzen varsa bu anovulasyonu, ısı artışında 10 günden daha kısa bir yükselme olduysa kesin tanı olmamakla birlikte luteal faz yetersizliğini düşündürür.

d) Midluteal serum progesteron ölçümü: Ovulasyon sonrası korpus luteumun oluşmasıyla birlikte luteinize olan granüloza hücrelerinden progesteron salgılanır. Bu nedenle serum progesteron düzeyinin yükselmesi ovulasyonun indirek bir bulgusudur. Progesteron ölçümü, sekresyonun pik yaptığı midluteal dönemde yapılmalıdır. Serum progesteronunun 3 ng/ml nin üstünde olması ovulasyonun göstergesidir. Luteal faz yetmezliği tanısında ise ovulasyondan sonraki 5-9. günler arasında 3 kez progesteron ölçümü yapılır. 3 ölçümün toplamı 30 ng/ml ya da tek ölçümde 10 ng/ml ise luteal faz yetmezliği yoktur.

e) Endometrial biyopsi: Geç luteal dönemde, genellikle beklenen menstruasyondan 2-3 gün önce alınır. Proliferatif endometriumun tespit edilmesi, anovulasyonu gösterir. Siklus gününe göre 2 gün veya daha fazla gecikme, luteal faz yetmezliğini düşündürür.

f) Ultrasonografik Monitörizasyon: Seri ultrasonografik takip ile dominant folikül gelişimi ve ovulasyondan sonra folikülün gerilemesi izlenerek ovulasyon olup olmadığı saptanabilir. Menstruasyonun 3. günü TVUSG ile overler ve overlerde antral foliküller değerlendirilmelidir. Siklusun 5-7. günü seçilen dominant folikül ovulasyona kadar 1-4 mm gün büyüme gösterir. Ovulasyon genellikle folikül çapı 21-23 mm olduğunda gerçekleşir.

Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipogonadotropik hipogonadizm'de, hipotalamus yeterli miktarda GnRH sekrete edemez ya da yetersiz üretim veya yetersiz pitüiter gonadotropin salınımı ile beraber olan pitüiter bir bozukluk vardır. Öyküde aşırı kilo kaybı, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Hipogonadotropik hipogonadizm fizyolojik gecikme, Kallmann sendromu, Santral sinir sistemi tümörleri ve Hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir.

Fizyolojik gecikme; fizyolojik ve konstitüsyonel puberte gecikmesi en sık izlenen formudur. Kallmann sendromu ise GnRH salgılanmasının izole eksikliğine neden olan otozomal dominant bir durumdur. Hipoozmi ve renk körlüğü ile birlikte görülür. Laboratuvar bulgularında FSH, LH <5 mIU/ml, E2 < 40pg/ml, progesteron çekilme kanaması negatiftir. Vaginal ultrasonografide atrofik endometrium saptanır. Tedavide over stimülasyonu için FSH+LH aktivitesindeki human menapozal gonadotropin (HMG) uygulamaları yapılmalıdır.

Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif metabolik bir sendrom olarak; tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşır. Sendromun prevalansı yaklaşık % 6-8 olarak bildirilmektedir. İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride polikistik overler ve amenore birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir. Polikistik over sendromunda teşhis, 2003 yılında ESHRE ve ASRM'nin Polikistik over sendromu konsensus çalıştay grubu tarafından bildirilen Rotterdam kriterleri ile konulmaktadır. Buna göre teşhis için aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin olması gerekmektedir;

*Ultrasonda overlerde polikistik görünüm (12 veya daha fazla periferik yerleşimli 2-8mm olan folikül ya da artmış over hacmi $>10\text{ cm}^3$)

*Oligo- veya anovulasyon

*Hiperandrojenizmin klinik ve ya biyokimyasal bulguları.

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar. Bu bulguların tek overde olması yeterlidir. PKOS'nin etiopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir.

Hipergonadotropik hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizm, FSH seviyelerinin artması ile karakterizedir (FSH $>20\text{mIU/ml}$) ve ovaryen yetmezliği gösterir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Genç kadınlarda nedeni en sık genetikdir (Turner sendromu). Yaşlı kadınlarda artmış FSH seviyesi overlerin yaşlanmasını ve perimenapozu işaret etmektedir. Otuz yaşın altında saptanırsa karyotip tayini gerekir. Sekonder amenoreli prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda kromozomal anomali oranı % 2-5 arasında olduğu düşünülmektedir. Eğer Y kromozomu varsa gonadların kaldırılması gerekir. Erişkinlerde en sık ovaryen yetmezlik nedeni otoimmün nedenlerdir. Bu açıdan hastalar incelenmelidir.

2.1.2.2. TUBOPERİTONEAL İNFERTİLİTE

Tuba ve peritoneal faktörler kadın infertilitesinin % 20-40'ından sorumludur. Tubal pasajı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem HSG siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG nin tubal tıkanıklığı saptamada sensitivitesi % 80'lerde iken, spesifitesi % 90'a yakındır. HSG de bilateral tubal patoloji saptanmışsa ileri tetkik gerekir. Tubal ve peritoneal patolojilerin tanısında altın standart tanısıl laparoskopidir. Tubal faktörlerin tedavisi cerrahidir. YÜT'deki başarı oranlarının giderek artmasıyla, tubal faktör infertilitesinde cerrahi yaklaşım endikasyonları giderek azalmaktadır.

Tube-peritoneal infertiliteye sebep olabilecek patolojiler; pelvik adhezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş pelvik operasyonlar, ekstragenital orijinli enfeksiyonlar, genital tüberküloz, endometriozis, tubal nedenlerdir (tubal polipler ve hidrosalpenks).

Endometriozis

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis, endometrial dokunun, gland ve stroma olarak, uterus kavitesinin dışında yerleşmesine denir. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede esas olarak dört faktörün rolü vardır. Bunlar bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir. Endometriozis; tubada ya tuba lümenini tam olarak tıkararak, ya da tuba mukozasında tahribat, adele fibröz doku artması nedeniyle tuba lümenini daraltarak tubal infertiliteye neden olabilir. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda % 30-70 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise % 4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir. Endometriozis 30 yaşın üstünde sıktır, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır. Subfertilitesi, dismenore, disparoni ve kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Yine de endometriozis asemptomatik olabilir. Doğal sıklularda endometriozisin azalmış fertilizasyon oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endometriozisli birçok kadında klinik inceleme esnasında hiçbir anormallik saptanmaz. Bu nedenle endometriozis tanısı laparoskopik olarak şüphelenilen lezyonlardan alınan biyopsi ile her zaman konfirme edilmelidir. Günümüzde endometriozis ile ilişkili infertilitede cerrahi tedavi ve özellikle de laparoskopik cerrahi yaklaşım çok büyük önem kazanmıştır. Overler ve fallopian tüpler sıklıkla endometriozisten etkilenirler ve sonuçta tubo ovaryen ilişki bozulur, ovumun tutulması ve transportu olumsuz etkilenir. Büyük

boyutlardaki endometriomalar ovumun salınımını ve tubalar tarafından tutulmasını engelleyecek derecede normal pelvik anatomiye bozabilir.

YÜT son iki dekattır uygulamada olup, endometriozise bağlı infertilitede kullanımı son zamanlarda yaygınlaşmıştır. Laparoskopik (LS) cerrahi tedavi yaklaşımı endometriozisle ilişkili infertilitede gebeliği sağlayamaz ise yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması kaçınılmazdır. Tartışmalı bilgilere rağmen GnRH- analogu uzun süreli kullanılan (IVF-ET den 3 ay önce başlanan) rejimlerde gebelik hızlarının standart tedavilerden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ovarian endometriozis olgularında KOH açısından over cevabının daha düşük ve gerekli doz ampül sayısının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bekleme tedavisine yanıtız olgularda 3-4 ay KOH ve intrauterin inseminasyon (IUI), uygulamaları tedavisiz ya da yanlış IUI yapılan olgulara göre daha etkin bulunmuştur. Bekleme tedavisi, KOH+IUI, cerrahi tedavilere yanıtız olguya özgü olarak gerekirse 3 ay GnRH analog kullanımı sonrası IVF programları tedavi yaklaşımları olmalıdır. IVF öncesi endometriyomaların alınmasının gebelik oranlarına yararlı olabileceği savunulsa da, endometriyoma için LS kistektomi uygulaması, rezidü over hacminde anlamlı düşüşe, dolayısıyla over rezervi ve fonksiyonunda azalmaya yol açmaktadır. IVF öncesi endometriyoma için LS kistektomi uygulaması da siklus başına elde edilen embriyo sayısını, fertilizasyon, implantasyon, gebelik ve düşük oranlarını etkilememekte, dolayısıyla semptomatik olmayan hastalarda cerrahi komplikasyon riski ve maliyetin düşük olması nedeniyle doğrudan kontrollü over hiperstimülasyona geçilmesi önerilmektedir.

Endometriozis progresif bir hastalık olarak görülür. Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda bozulma (% 47), düzelme (% 30) ve eliminasyon (% 23) saptanmıştır. Bir başka çalışmada; 12 aylık dönemde, ilerleyen endometriozis % 64, düzelen % 27 ve değişmeden kalan olgu oranı % 9 olarak bulunmuştur. Gebelik sırasında endometriozis karakteristikleri değişkendir ve ilk trimesterde büyüme eğilimindedir, fakat daha sonra regrese olur.

Hidrosalpenks

Hidrosalpenks tubaların sıvı ile dolması anlamına gelmektedir ve fimbrial ucun tıkanması sonucu distal kısmın sıvı ile distansiyonuna denmektedir. Fimbrial obstruksiyonun sebebi sıklıkla pelvik enflamatuvar hastalık, apendiksin inflamasyonu veya endometriozistir.

İnfertilite, pelvik enflamatuvar hastalık, endometriozis bulguları ile başvuran veya pelvik cerrahi geçirmiş hastalarda hidrosalpenks düşünülmelidir. Bu grup hastalarda tanı sıklığı % 10 ile % 30 arasında değişmektedir. Tanı sıklıkla HSG ile konur. USG ile de tanı konulabilse de hidrosalpenkslerin ancak yarıdan daha azı USG’de saptanabilecek kadar büyüktür. Tanı LS veya laparotomi sırasında da konabilir. LS tanı için değerlidir. Hidrosalpenks varlığında IVF sonuçları daha düşük olmaktadır. Retrospektif sonuçların incelendiği bir meta-analizde gebelik oranlarının % 50 azaldığı, spontan düşük oranının ise 2 kat arttığı gösterilmiştir.

2.1.2.3. SERVİKAL FAKTÖR

Çiftlerin % 3-5’inde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı, sperm geçişini etkiler. Östrojen mukus üretimini artırırken, progesteronu baskılar. Ovulasyona yakın servikal mukus miktarı artar, sulu, alkali yapıda ve hücreden fakir olur. Bu dönemde servikal mukusun, elastikiyeti, uzama özelliği artmıştır. Bu özellik Spinnbarkeit testi ile değerlendirilir. Ayrıca mukusun kalitesini gösteren ve östrojen etkisini yansıtan Fern testi pozitiftir. Servikal faktörün, infertilite üzerine etkisini değerlendiren klasik yöntem post koital test (PKT) dir. Test 3-4 günlük cinsel perhiz sonrası yapılan koitustan sonra, servikal kanaldan alınan, servikal mukus ve spermelerin incelenmesidir. Postkoital ilk 24 saat içinde, yeterli bir inceleme yapılabilmeyle birlikte, idealinin 4-6 saat olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normalde 0,1 ml’den fazla miktarda açık renkli, uzama derecesi (Spinbarkeit testi) >8cm ve içerisinde lökosit sayısı <5hpf olmalıdır. Her büyük büyütme alanında en az 2 adet motil sperm içermelidir. Mikroskopta hareketli spermelerin görülmesi, testin pozitif olduğunu gösterir. Mikroskopta canlı spermelerin izlenmemesi ise testin negatif olduğunu gösterir. Bu durumda, spermelerin ya mukusa penetrasyonu yoktur ya da mukus içinde ölmektedir. PKT, ucuz ve kolay yapılabilen bir tetkik olmakla birlikte, testin yapılışında ve değerlendirilmesinde, kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Yapılan çalışmalarda prognostik değerinin de düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intrauterin inseminasyonla servikal mukus geçilebilmektedir. Postkoital testin etkinliğini araştıran, prospektif randomize kontrollü bir çalışmada; 2 yıllık izlem ve tedavi sonrası PKT yapılan ve yapılmayan çiftler arasında, gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2.1.2.4. İMMÜNOLOJİK NEDENLER

İnfertil kadınlarda otoantikör oranı fertil kadınlardan çok daha fazla bulunmuştur (% 15-45'e karşın; % 1-4). İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antisperm antikörlerin tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglütinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mixed aglütinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bu testler, IVF ile fertilizasyon başarısızlığı yüksek olan çiftlerde doğrudan ICSI yapılması için yol gösterici olabilir.

2.1.2.5. EDİNSEL NEDENLER

Uterusun edinsel anomalileri; leiomyomlar, endometrial polipler ve intrauterin yapışıklıklardır. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya koyulamamakla birlikte; uterin kontraktileteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir. İnfertilite nedeniyle abdominal myomektomi yapılan 138 hastayı kapsayan 12 prospektif çalışmanın metaanalizinde; postoperatif 1 yıl içinde kümülatif gebelik oranları % 57-67 tesbit edilmiştir. Preoperatif olarak saptanan myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonları gebelik sonuçlarını etkilememektedir. Endometrial polip prevalansı % 3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir. İntrauterin yapışıklıklar (Ashermann Sendromu)'ın en önemli nedeni kavitenin küretajı ve intrauterin enfeksiyonlardır (tüberküloz, schistosomia, mikobakteriler). İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Kavitedeki yapışıklığın yaygınlığına bağlı olarak adet düzensizlikleri, amenore ve spontan düşüklere neden olabilir. Tedavide histeroskopik rezeksiyon optimal yaklaşımdır. Cerrahi sonrası sonuçlar yüz güldürücüdür. Hafif ve orta derecede intrauterin adezyonları olan 52 hastada, adhezyolizis sonrası % 90 gebelik oranı tesbit edilmiş ve bu gebeliklerin % 85'i canlı doğumla sonuçlanmıştır. İmplantasyon, embriyo ve endometriyum arasında oluşan etkileşim aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu etkileşimi sağlayan; büyüme faktörleri, adhezyon ve adhezyonu engelleyici faktörler, prostaglandinler, sitokinler, ekstraselüler matriks proteinlerini ve immünolojik faktörleri kapsayan, komplike bir sistemdir. Bu sistemde meydana gelen herhangi bir aksaklık, implantasyonu engellemektedir. Transfer edilen iyi kalitede bir blastokist de dahi implantasyon olasılığının, halen % 50-70 oranında olması, implantasyon konusunda aydınlatılması gereken daha çok şeyin var olduğunu göstermektedir.

2.1.2.6 KADIN İNFERTİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Özellikle ovulatuvar faktöre yönelik öykü çok şey verebilir. Düzenli adet öyküsü % 91-97 ihtimalle ovulasyonun var olduğunu gösterir. Ovulasyonun varlığı ve kalitesi için kullanılan testler bazal ısı grafisi, serum progesteron ölçümü ve endometrial biyopsidir.

Hastanın fizik ve jinekolojik muayenesi yapılır. Herhangi bir patolojik bulgu varsa kaydedilir. Jinekolojik muayenenin USG tetkiki ile tamamlanması günümüzde her zaman tercih edilen bir yöntemdir.

İnfertil hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar önemli yere sahiptir. Menstrüel siklusun 3. günü bazal serum FSH ve östradiol (E2) seviyelerinin tüm infertil hastalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. FSH ölçümünün, olguların ovulasyon indüksiyonuna vereceği cevabın değerlendirilmesinde etkili, gebelik elde etme oranlarıyla iyi bir uyum gösteren, over rezervini en iyi şekilde ortaya koyan test olduğu kabul edilmektedir. FSH değerleri <15 mIU/ml olan olgularda gebelik oranlarının; FSH değerleri 15- 24,9 mIU/mL olan olgulara göre 2 kat, FSH değerleri 25 mIU/ml olan olgulara göre 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bazal E2 seviyelerinin <40 ng/ml olması beklenir. Yüksek E2 seviyelerinin (>80ng/ml) tespit edilmesinin, elde edilen oosit sayısında ve gebelik oranlarında azalma ile birlikte olduğunu göstermektedir. E2 ve FSH dışında infertil hastalarda LH, 21. gün progesteron, PRL (prolaktin), tiroid fonksiyon testleri ve androjenler (testosteron, serbest testosteron, dihidro-epiandosteron-sülfat) değerlendirilir.

İnfertil hastaların da ilk değerlendirilmesinde Transvaginal USG önemli bir tanı aracıdır. Noninvazif ve kolay uygulanabilir olması avantajlarıdır. Transvaginal USG, uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde bilgi verir. USG ile uterusun konjenital anomalileri, intramural ve submüköz myomlar, endometrial polipler, endometriomalar veya dermoid kistler görülebilir. Uterus kavitesini değerlendirmede hidrosonografi de faydalıdır, fakat tubaların durumu hakkında değeri sınırlıdır.

İnfertilite araştırmasının temel basamağını histerosalpingografi (HSG) oluşturur. HSG, uterin kavitenin boyutu ve şekli hakkında bilgi vermektedir. Menstrüel kanamadan 2 -5 gün sonra yapılarak, erken gebelik riskini elimine etmek gerekir. Serviksten girilerek uterus içerisine radyopak bir maddenin verilmesi şeklinde yapılır. Opak madde buradan fallop tüplerine geçer. Fluoroskopi altında görüntüler kaydedilir. Normal uterin kavite, simetrik, üçgen şeklinde, kornual bölgede en geniş ve konturları düz bir yapıdır. İnfertilite araştırmasında erken dönem çekilecek HSG ile uterin anomaliler ve intrauterin lezyonlar, intramural oklüzyonlar, intramural lezyonlar, distal tubal oklüzyon değerlendirilebilir. Proksimal ve distal tubal tıkanıklık bulunup bulunmadığını açık biçimde gösterir. Ayrıca endometrial polipler, fibroidler, septum varlığı ve diğer anomaliler gibi uterusun yapısal patolojileri hakkında da fikir verir. Tanısal faydasının yanında, tedavi edici etkisi de bulunmaktadır.

Tubal ve peritoneal hastalıkların tanısında “altın standart” laparoskopidir. LS sırasında bütün pelvik organlar, muhtemel peritubal ve periovarian adhezyonlar ve endometriozis olup olmadığı görülür. HSG’deki anormal bulguların doğruluğunun saptanması için tamamlayıcı olarak laparoskopi uygulanmalıdır. LS sırasında metilen mavisi veya indigo karmen gibi bir boya maddesi serviksten verilip, fimbrial geçişine bakılarak tubal açıklık değerlendirilir. Bu sırada tüpler ve fimbriyal yapılar daha iyi olarak değerlendirilir. Ayrıca operatif cihazlar yardımıyla tubal obstruksiyon, pelvik adhezyon ve endometriozis tanısı konulup, aynı anda tedavi edilebilir. Klasik infertilite araştırmasında kadınlarda önerilen en son tetkik laparoskopi ile endometriozisin ve diğer pelvik patolojilerin araştırılmasıdır.

Histeroskopi fertiliteye olumsuz etkisi olan intrauterin patolojilerin tanı ve tedavisinde önemli bir yeri olan yöntemdir. HSG ve histerosonografiden daha detaylı bilgi verir. Bunlarda gözden kaçırılmış intrauterin patolojiler saptanabilir. Eğer HSG veya histerosonografide bir patoloji görülmüş ise tanısal ve operatif histeroskopi yapılabilir. Histeroskopi ile intraservikal ve intrauterin lezyonlar değerlendirilir ve aynı seansta cerrahi işlem uygulanabilir.

2.2 YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), infertilite sorununu çözmeye yönelik olarak geliştirilen birçok tekniği içerir. Hastanın yaşı, infertilitenin etiyojisi, infertilitenin süresi gibi birçok faktör göz önüne alınarak çözüm olabilecek en avantajlı tekniğin seçilerek uygulanmasında yarar vardır. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen ve en yaygın olarak kullanılanı in vitro fertilizasyondur.

IVF-ET: Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuvarında fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir.

GIFT: Bu yöntemde toplanan oositler ve spermeler biraraya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampuller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin in vitro izlenmemesi ve ektopik gebelik riskinin fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır.

ZIFT: Bu teknikte zigot tuba uterinalara transfer edilir.

ICSI: Tek bir spermın çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir. ICSI'de kullanılan spermeler ejakulattan elde edilebileceği gibi azospermik bireylerde epididimisten (MESA, PESA) ya da testisten (TESE) elde edilebilir.

2.2.1. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu (Oİ) anovulasyonun tedavisinde ilk basamaktır. İnfertilite nedenleri arasında % 30-40 oranında mevcut olan ovulatuvar disfonksiyonun tedavisinde kullanılır. İnfertil kadınlarda Oİ ile normal popülasyon oranlarına yakın bir ovulasyon oranı elde edilmektedir. Ovulasyon indüksiyonunda amaç 16-18 mm folikül elde etmektir. Ovulasyon indüksiyonunda; klomifen sitrat, tamoksifen, aromataz inhibitörleri, gonadotrop hormonlar, HMG, uFSH, recFSH ve LH kullanılan ajanlardandır. En sık kullanılan ajan klomifen sitrattır. Hastaya adetın 3-5. günleri medikal tedavi başlanır. Tedavi esnasında USG ile monitörizasyon yapılır. Folikül büyüklüğü 18-20 mm'yi bulduğunda human koryogonadotropin (hCG) enjeksiyonu ile ovulasyon sağlanıp hastaya koitus planlanır.

2.2.2. Ovulasyon indüksiyonu(Oİ) + intra uterin inseminasyon (IUI)

Oİ tedavisi verilir. Tedavi esnasında USG ile monitörizasyon yapılır. Folikül büyüklüğü 18-20 mm'yi bulduğunda hCG yapılarak ovulasyon sağlanır. Hastanın eşinden alınan sperm hücreleri seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içine kateter yardımı ile verilerek IUI yapılır.

2.2.3. İn vitro fertilizasyon (IVF)

IVF, oositlerin overlerden toplanıp, dış ortamda fertilize edildikten sonra oluşan embriyonun uterus içerisine yerleştirildiği bir yardımcı üreme tekniğidir. Endikasyonlar tubal faktör, endometriozis, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünolojik infertilite olarak sınıflanabilir.

IVF ile ilgili ilk hayvan ve insan çalışmaları 20. yüzyılın sonlarında başlamıştır. İlk olarak 1954'te Thibault in vitro olarak bir memelide fertilizasyonun gerçekleştiğini göstermiştir. 1965 yılında ise Edwards insanda over biyopsilerinden elde edilen oositlerin in vitro ortamda maturasyonu için 37 saat gerektiğini göstermiştir. Bu sayede jinekologların infertiliteye ilgileri başlamıştır. 1954 yılında ilk olarak donmuş spermden elde edilen ilk insan gebeliği oluşturulmuştur. Gemzeld ve Lunenfeld, human pituiter gonadotropin (hPG) ve human menopozal gonadotropin (hMG) tedavileri sonlarında sırasıyla 1958 ve 1960 yıllarında ilk gebelikleri oluşturmuştur. 1961 yılında Klein ve Palmer ilk olarak laparoskopi

sırasında oosit aspirasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Steptoe ve Edwards 1968 yılında beraber çalışmaya başlamışlardır. 1971 yılından itibaren over stimülasyonu, laparoskopik olarak oosit toplanması ve embryo transferine başlamışlardır. İlk başarıları 1975’de elde ettikleri ektopik gebelik olmuştur. Birleşik Krallıktaki meslektaşlarının malpraktis suçlamalarına ve 32 başarısız embryo transferine karşın, ilk sağlıklı gebelik sonucu olan bebekleri Louis Brown 25 Temmuz 1978’de dünyaya gelmiştir.

1980’lerden sonra IVF’de dev adımlar gerçekleşti. Birçok ülkede IVF yapan merkezlerin sayısında patlama yaşanırken, ilk etik tartışmalarda ortaya çıkmaya başladı. Bu dönemden sonra yardımcı üreme tekniklerindeki kaldırım taşları hızlıca gelişmeye başladı;

1982: USG eşliğinde ilk folikül aspirasyonu gerçekleşti ve IVF’de GnRH agonist kullanımı ile hipofizer hormonların baskılandığı gösterildi.

1983: İlk insan embriyosu dondurulması gerçekleşti.

1984: GIFT sonrasında ilk gebelik elde edildi.

1986: ZIFT sonrasında ilk gebelik elde edildi.

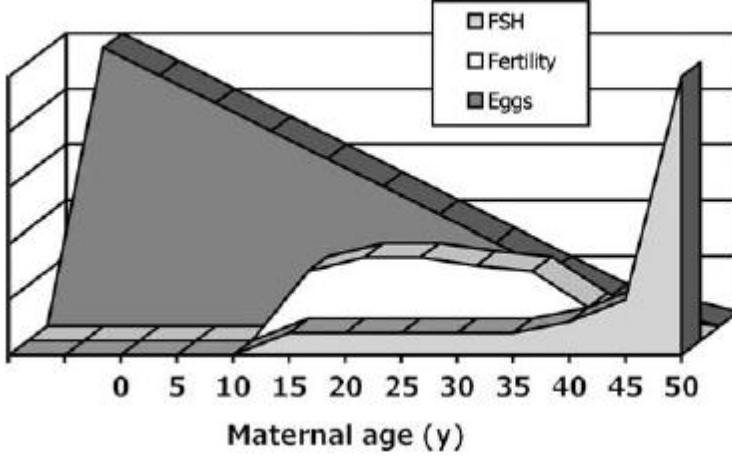
1986: Oosit dondurulması sonrasında ilk gebelik elde edildi.

1990: Preimplantasyon genetik teşhis sonrası ilk canlı doğum gerçekleşti.

1991: IVF’de ilk GnRH antagonist kullanımı ile hipofizer hormonların baskılandığı gösterildi

1992: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu gerçekleşti.

IVF uygulamalarında başarıyı etkileyen major faktörlerden birisi olan yaş özellikle 35’in üzerinde olduğu zaman negatif yönde etkileyici bir parametre olabilmektedir (Şekil 2). Özellikle ovaryan cevabın azalması, gelişen folikül sayısının ve elde edilen oosit sayısının yeterli ve uygun kalitede olmaması 40 yaş altında 3’den fazla folikülü olanlarda canlı doğum oranlarının % 32’lerden, 40 yaş üzerinde 3’den az folikülü olanlarda % 4’lere düşmesine neden olmaktadır. IVF teknikleri kullanılarak daha fazla sayıda hareketli sperm oositlerle küçük kültür ortamlarında birlikte enkübe olmaları sağlanır ve böylece döllenme şansı artmış olur. IVF’in bir diğer uygulama alanı da malign bir hastalığı bulunan erkeğin antineoplastik tedavi öncesi kriyoprezerve edilmiş spermelerinin kullanılmasıdır. Radyoterapi ve kemoterapi sıklıkla geri dönüşümsüz azoospermiye yol açar. Kriyoprezerve sperm sıklıkla kalitesi düşüktür. Bu olgularda IVF primer tedavi seçeneği olarak ya da kriyoprezerve sperm bir kısmıyla denenen artifisyonel inseminasyon başarısızlığı halinde uygulanabilir.



Şekil 2. Yaş ilerledikçe overlerdeki destek azalarak fertilité geriler.

Bu gerileme bazal FSH düzeyinde artış ile kendini gösterir.

(In vitro fertilization : a practical approach, David K. Gardner.2007)

Açıklanamayan infertilite tanımı, etyolojide herhangi bir neden saptanamayan çiftler için kullanılır ve infertilite nedenlerinin % 10-15'ini oluştururlar. Yardımcı üreme tekniklerinden önce bu hastalara klomifen sitrat ve/veya gonadotropinlerle Oİ ve IUI uygulanabilir. IVF başarısı bu hastalar için iyidir. Son yıllarda infertiliteye yönelik tedavilerde IVF ve YÜT'de ciddi yenilikler ve ilerlemeler olmuştur. IVF uygulamaları ilk olarak tamir edilemeyen tubal hasarı olan çiftlere yardımcı olmak adına geliştirilmiş ise de günümüzde pek çok endikasyon için kullanılmaktadır. Ciddi tubal hasar, ileri erkek faktörü gibi başka yolla tedavi edilemeyecek mutlak endikasyonların yanında diğer tedavilerin başarısız olduğu multifaktöriyel infertilite durumlarında da kullanılmaktadır. YÜT ile; prematür over yetmezliği veya ileri yaşta over rezervinin tükendiği durumlarda oosit bağıışı ile çiftlere çocuk sahibi olma imkanı sunulmaktadır. Bunun yanında; over rezervi normal ama müllerian agenezi, ciddi intrauterin yapışıklık, histerektomi geçirme gibi uterin problemi olan çiftlerde de taşıyıcı annelik sistemi ile kendi oositlerinden yapılan YÜT uygulamaları kişinin genetik devamlılığına olanak sağlamaktadır. Bu gün için IVF uygulamaları ile % 30 oranında canlı doğum oranı elde edilebilmektedir.

2.2.4. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

Tek bir spermin çok ince bir pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesi olarak tanımlanan intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yönteminin yardımcı üreme tekniklerine katılması önemli bir başarı olmuştur. Erkek faktörü infertilitesinde önemli bir dönem başlamış, embriyologların oosit ve sperm ile daha yakından çalışması sağlanmıştır. IVF yapılmasına karşın fertilizasyon başarısızlığına bağlı olarak gebelik elde edilemeyen önemli sayıda hastada fertilizasyonu sağlamak için çeşitli mikromanüplasyon teknikleri geliştirilmiştir.

2.2.5. OVULASYON İNDÜKSİYONU

İlk IVF bebeği natürel siklustaki oositlerin toplanmasından elde edilen oositler sonucu elde edilmiştir. Ancak bu protokolün başarı şansı oldukça düşük olmasına rağmen ilk olarak Monash grubu klomifen sitrat ve HMG birlikte kullanımı ile çok sayıda toplanan yumurta ve iyileşmiş gebelik oranlarını rapor etmişlerdir. Bu iki preparatın kullanıldığı diğer protokoller de geliştirilmiştir. Bu protokollerin en önemli problemi endojen gonadotropinlerin yol açtığı prematür luteinizasyon olmuştur ve vakaların yaklaşık %30-40'ında bildirilmiştir. GnRH agonistlerinin kullanıma girmeleriyle ovülasyon indüksiyonu protokollerini basite indirgeyen en önemli nokta ve bu istenmeyen fenomeni engelleyecek en önemli adım atılmış olmuştur. GnRH analogları, GnRH moleküllerinde yapılan seri modifikasyonlar sonucu elde edilmiş olup; yeni agonist ve antagonistlerin geliştirilmesine öncü olmuştur. Agonistler; ilk planda hipofizden gonadotropin salınmasını artırırken, daha sonra hipofizde reseptörleri azaltarak FSH ve LH salgılanmasını analogların verildiği sürece azaltırlar. Bu etki uyarılmış IVF siklusunun kontrolü için güçlü bir araç olmuştur. GnRH antagonistleri de şu anda rutin klinik kullanıma girmiştir.

GnRH agonistlerinin kullanımı; başlangıçta sadece diğer stimülasyon protokollerinde başarısız olunan, prematür LH yüksekliği görülen ve yüksek bazal FSH ve LH değeri olan hastalar ile sınırlı iken, şu anda çok sayıda rapor bu preparatların tüm IVF hastalarında kullanılabileceğini işaret etmektedir. GnRH analogları ile tedavinin foliküler cevabı nasıl iyileştirdiğine dair mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Plaermo ve arkadaşları foliküler gelişimin senkronizasyonu ile daha çok sayıda daha büyük gelişmiş foliküllerin varlığını rapor etmişlerdir.

Üriner gonadotropin preparatları, HMG, FSH ve LH içermekte olup 1980'den itibaren IVF'te over stimülasyonu için kullanılmaktadır. 1991'de yüksek oranda saflaştırılmış FSH preparatları kullanıma girmiştir. 599 hastada yapılmış randomize FSH ve HMG denemelerinin meta-analizinin sonucunda FSH kullanımının klinik gebelik oranları göz önüne alındığında, HMG'e oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

IVF protokollerinde kullanılan over stimülasyon programları şunlardır;

- 1) GnRH agonistleri ve FSH – uzun downregülasyon protokolü
- 2) GnRH agonistleri ve FSH – kısa protokol
- 3) Klomifen sitrat ve HMG

Bu protokollerin ortak amacı siklusun 11.-15. günleri arasında her iki overde eş kodominant foliküller geliştirmek ve oosit toplanması için uygun östradiol seviyeleri elde etmektir.

1) GnRH agonist/FSH Uzun protokol

Bu protokol şu anda çoğu IVF programında ilk siklus denenen, ya da daha önce normal veya yüksek cevaplı IVF hastalarına uygulanan protokoldür. Gonadotropin tedavisine başlamadan 10-14 gün öncesinde GnRH agonisti verilir ya da önceki siklusun mid-luteal fazında veya siklusun 2. gününde başlanabilir. Önceki siklusun mid-luteal fazında başlanan tedavilerde elde edilen hipofiz baskılanması, siklusun erken döneminde elde edilen baskılanmadan daha etkili olmaktadır. Urbanscek ve Witthaus klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını, mid-luteal fazda başlanılan antagonist tedavisinde erken foliküler fazda başlanan tedaviye göre daha yüksek bulmuşlardır. Mid-luteal fazda başlanan analog tedavisinin diğer bir faydası da erken foliküler fazda başlanan analog tedavisinde gözlenen over kistlerinin daha az görülmesidir.

Uygun downregülasyon sağlandıktan sonra FSH tedavisi günlük enjeksiyonlar şeklinde başlanarak bireysel endokrin cevaba ve ultrasonografik cevaba göre devam edilir ve ultrasonda en az 3 adet 17-20 mm'lik folikül gözleendiğinde ve uygun yükseklikteki östradiol seviyelerine ulaşıldığında hCG enjeksiyonu yapılır. Bu enjeksiyondan 36 saat sonrada oositler toplanır.

Bu protokolün dezavantajı, daha fazla GnRH agonisti ve FSH tüketimine yol açtığından hasta başı maliyeti arttırmasıdır. Ayrıca bir önceki siklusta başlanması nedeniyle olası bir gebelikte de tedavi başlanabilir. Her ne kadar yayınlanmış kaynaklarda herhangi bir olumsuz etkiden bahsedilmemişse de GnRH agonisti tedavisinin başlanıldığı siklusta korunmasız cinsel ilişkiden kaçınılması öğütlenmelidir.

Hasta yaşı ve erken foliküler fazda bakılan serum FSH düzeyleri gonadotropin dozlarını belirlemede iki önemli parametredir. FSH dozları ve kullanım süresi; bireysel olarak hastanın yaşı ve serum östradiol seviyesine, ve ultrasondaki folikül sayısı ve folikül büyüklüğüne göre belirlenen klinik cevabına göre ayarlanmalıdır.

2) GnRH agonist/FSH Kısa protokol

Bu protokol özellikle düşük cevaplı hastalar grubunda, yani daha önceki IVF siklus denemesi iptal edilen ya da üçten daha az oosit toplanan hastalarda veya 3.gün FSH düzeyi 10 mIU/L olan hastalarda veya daha önce kısa protokol ile gebelik yaşamış olan hastalarda kullanılır.

Bu protokolde GnRH agonist tedavisi siklusun 2. gününde başlanırken, FSH siklusun 3. gününde başlanır. Her iki preparat günlük enjeksiyonlar şeklinde bireysel endokrin cevaba ve ultrasonografik cevaba göre devam edilir ve ultrasonda en az 3 adet 17-20 mm'lik folikül gözlendiğinde ve uygun yükseklikteki östradiol seviyelerine ulaşıldığında hCG enjeksiyonu yapılır. Bu enjeksiyondan 36 saat sonrada oositler toplanır.

Bu protokolün en önemli dezavantajı, muhtemelen bir önceki siklustaki korpus luteumun devamını sağlayarak erken foliküler fazda oluşturdukları yüksek progesteronlu ortamdır. Kısa protokol ile uzun protokol karşılaştırıldığında siklus başına klinik gebelik oranları kısa protokolde daha düşük bulunmaktadır.

3) Klomifen sitrat ve FSH/HMG protokolü

Bu protokol özellikle çok sayıda IVF merkezi tarafından GnRH analogları geliştirilmeden önce kullanılmıştır. Ancak zamansız LH yükselmesi ve klomifen sitratın endometrium üzerine muhtemel olumsuz etkileri nedeniyle kullanımdan çıkmıştır. Kısa veya uzun protokolde başarısız olunan ya da geçmişte bu tedavi rejimi ile gebelik yaşamış olan hastalara, ya da GnRH agonistlerini kullanmak istemeyen hastalara uygulanabilir.

Bu protokolde siklusun 2. gününde klomifen sitrat 100 mg/gün olarak başlanır ve 5 gün boyunca devam edilir. Diğer protokollerde olduğu gibi lider folikül çapı 18-19 mm'e ulaştığında ve estradiol seviyeleri 1800 pmol/l 'in üzerinde çıktığında hCG enjeksiyonu yapılır.

2.2.6. Oral Kontraseptifler ile ön tedavi

Oral kontraseptiflerin GnRH agonist veya antagonistlerinin kullanıldığı sikluslarda öncü tedavide kullanılması araştırılmıştır. Oral kontraseptifler ile programlanan antagonist veya agonist protokollerde, foliküler büyüme ve hormon profilleri GnRH agonist protokollerinde olduğu gibi bulunmuştur. Prematür LH yükselişleri az sayıda bulunmuştur. Aynı sayıda ve benzer yüksek kalitede oositler elde edilmiştir. Oral kontraseptif öncü tedavisinin daha büyük yararı ise programlanmamış siklusa göre uzun stimülasyon protokolü ihtiyacını ve daha fazla FSH gereksinimini denkleştirmesidir.

2.2.7. GnRH antagonistlerinin IVF'deki kullanımı

GnRH antagonistleri, GnRH moleküllerinin aminoasit dizilimlerindeki modifikasyonlarla elde edilen moleküllerdir. Bu bileşikler GnRH reseptörlerini yarışmacı tarzda bloke eder. 8 saat gibi kısa bir sürede FSH ve LH salınımını azaltır. LH salınımının inhibe edilmesi FSH salınımının inhibe edilmesinden daha önemlidir. Foliküler fazda verildiğinde GnRH antagonistleri, LH pikini önleyebilir veya baskırlar. Ek olarak IVF-ET sikluslarında basit protokolde kullanımı ve az sayıda yan etki profili ile GnRH agonistleri ile alınan sonuçlara benzer sonuçlar elde edilebilir.

GnRH agonistlerinin kullanılmasıyla hipofiz desensitizasyonu sağlanarak kısa bir gonadotropin hipersekresyonundan sonra gonadotropinler baskılanır. Ancak GnRH antagonistleri kullanımı ile GnRH reseptörlerine yarışmalı bir bağlanma oluşturulduğundan hemen ve hızlı bir şekilde bir gonadotropin baskılanması elde edilir ki; bu IVF hastalarında prematüre LH pikini önlemede daha akılcı görünmektedir. Teorik olarak GnRH antagonistleri tedavi başlanan siklusun erken veya midfoliküler fazında başlanabilir. Başlangıç olarak iki genel yaklaşım benimsenmiştir;

1) Tek doz protokolü: geç foliküler fazda, siklusun yaklaşık 7. veya 8. gününde tek doz enjeksiyon

2) Çoklu doz rejimi: antagonistler siklusun 6. gününden itibaren verilmeye başlanır.

Faz III çalışmaları ile GnRH agonistlerinin bazı dezavantajları ortaya çıkmıştır;

1) Uzun GnRH agonistleri kullanımı ile 6.gün sabit olarak başlanan multidoz rejimi ve tek doz antagonist rejimi karşılaştırıldığında daha fazla oosit toplanmıştır. (Albano et al., 2000; Borm and Mannaerts, 2000; Olivennes et al., 2000; European Middle East Orgalutran study group, 2001; Fluker et al., 2001; Roulier et al., 2003) (11,17,18,19,20).

2) GnRH antagonist rejiminde FSH verilmesine başlanması siklus bağımlıdır, çoğunlukla doğal siklusun 2. veya 3.gününde başlanmakta olup bu, tedavi planını ve programlanmasını zorlaştırmaktadır

3) Her ne kadar bireysel çalışmalarda gebelik oranları farklı bulunmasa da; 5 karşılaştırmalı çalışmanın sonuçlarını içeren metaanalizde sabit GnRH antagonist protokolü ile uzun agonist protokolü karşılaştırıldığında, antagonist protokolünde %5 daha az gebelik oranı bulunmuştur (Al-Inany and Aboulghar, 2002) (21).

Çok yakın zamanda, iki çakışan yorumları bulunan metaanaliz yayınlanmıştır (Al-Inany et al., 2006; Kolibianakis et al., 2006a) (22,23). Her iki çalışma da GnRH antagonistleri ile agonistleri karşılaştırdığında; anlamlı şekilde stimülasyon süresinde kısalma(-1.5 ve -1 gün) ve daha az toplanan oosit(-1.6 ve -1.1) bulmuşlardır (Al-Inany et al., 2006; Kolibianakis et al., 2006a) (22,23) Böylece GnRH antagonist rejiminin IVF/ICSI protokollerinde şu anki yeri nedir sorusuna yanıt verilememiştir.

Başlangıçta geliştirilen antagonist rejimi foliküler fazın sonlarında sabit bir günde, özellikle stimülasyonun 6. gününde başlar. Bu şartlar altında luteo-foliküler faz geçişindeki endojen FSH yükselişi ile farklı gelişim evresindeki foliküller grup olarak uyarılmaya başlanacaktır. Ardışık olarak ekzojen yolla verilen FSH, birkaç lider folikül ve az sayıda küçük folikülün de gelişimini sağlayacaktır. hCG verilme kriteri en büyük lider folikülün boyutuna göre verildiğinden, sonuç olarak birçok sayıda folikül halen immatür durumda bulunmakta olacaktır. Uzun GnRH agonist protokolü ile stimülasyon periodu daha kısa olurken daha az FSH gerekir, ayrıca toplanan oosit sayısı da azalır. Ancak başlangıçta geliştirilen GnRH antagonist rejiminde erken foliküler fazdaki yüksek FSH seviyeleri ile grup halindeki foliküler gelişme daha az senkronize olur ve daha az oosit toplanır. Daha fazla oosit embriyo sayısını arttırıp, embriyo seçimini iyileştireceğinden gebelik oranlarını da arttıracaktır. İlk geliştirilen GnRH antagonist protokolünün diğer bir negatif katkısı da diğer antagonist rejimlerle karşılaştırıldığında yüksek LH, östradiol ve progesteron seviyelerine neden olmasıdır. Altıncı günde sabit olarak antagonist protokolünde stimülasyon başlangıcındaki yüksek oranda bulunan progesteron seviyeleri nedeniyle ciddi oranda düşük devam eden gebelik oranları ortaya çıkmaktadır. Sabit 6. gün protokolünde GnRH antagonisti başlanmasından 2 gün sonraki LH baskılanma düzeyi muhtemelen devam eden gebelik oranları ile alakalıdır, yüksek LH seviyeleri ile devam eden gebelik olasılığı azalmaktadır (Kolibinakis et al., 2004a) (24). Muhtemelen implantasyon penceresinin erken kapanması ile foliküler fazda erkenden progesteron reseptörleri eksprese olacak ve suprafizyolojik steroid hormon seviyelerinden dolayı östrojen reseptörleri azalacaktır.

Antagonist enjeksiyonunun sayısını ve stimülasyon uzunluğu azaltmak amacıyla esnek protokoller geliştirilmiştir. Belirli bir günde antagonist başlanması yerine, foliküler boyuta göre verilmesi planlanmıştır. GnRh antagonistleri stimülasyondan 5 gün sonra foliküller ≥ 14 , 15 ve 16 mm olur olmaz başlanmıştır. Bu protokoller sonucunda özellikle 6.günden sonra başlanan antagonist rejimleri yüksek LH, östradiol ve progesteron seviyeleri nedeniyle daha düşük gebelik oranlarına sahiptir (Kolibianakis et al.,2003b) (25). Ancak siklus gününün 4. veya 5. günü başlanan GnRh antagonist rejimleri ile gebelik oranları iyileşmiştir. Ek olarak bu rejim ile geniş GnRh antagonist kullanımı nedeniyle maliyet artmaktadır.

Toplanan oosit sayısı ve hCG günü gözlenen oosit sayısı ele alındığında uzun GnRH antagonist protokolü esnek protokole göre daha üstün olduğu gözükmektedir (Hohmann et al., 2003; Weghofer et al., 2004; Ragni et al., 2005) (26,27,28). Yine erken endojen FSH sekresyonunun baskılanamaması nedeniyle asenkron olarak folikül gelişimi bu durumu açıklayabilir. Sonuç olarak stimülasyon öncesindeki uzun antagonist protokol ile oluşturulan düşük gonadotropin seviyeleri ile IVF/ICSI’de daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Tüm bunlar göz önüne alındığında optimal GnRH analog rejimi tüm stimülasyon periyodu boyunca stabil FSH ve LH baskılaması yapan rejimdir. Bu bağlamda uzun agonist veya uzun sabit antagonist rejimi tercih edilebilir olarak görülmektedir. Optimal olarak agonist ve antagonist karşılaştırması için her iki ajanın da optimal protokolü rejimi seçilmelidir. Bu nedenle çok az bireysel çalışma uzun GnRH agonist protokolü ile oral kontraseptif ile önceden tedavi edilmiş sabit uzun GnRH antagonist protokolünü karşılaştırmıştır. Çoğu bireysel randomize kontrollü çalışma OKS ile önceden tedavi edilmiş GnRH antagonist grup (sabit veya esnek) ile uzun GnRH agonist grubu karşılaştırmış olup genel IVF popülasyonunda toplanan oosit sayısı ve klinik gebelik oranları bakımından anlamlı farklılık bulamamıştır (Vlaisavljevic et al., 2003; Hwang et al., 2004; Sauer et al., 2004; Barmat et al., 2005; Huirne et al., 2006a; Rombauts et al., 2006) (29,30,31,32,33). PKOS’lu grupta (Bahceci et al., 2005) ve poor responder grupta (Cheung et al., 2005) da aynı sonuçlar elde edilmiştir (34). Ancak çoğu OKS ile ön tedavi edilmiş esnek GnRH antagonist grubu ile uzun agonist protokolü karşılaştırdığında, agonist grubunda daha fazla toplanan oosit sayısı bulup, artmış gebelik oranları rapor etmişlerdir. Az sayıda yan etki ve düşük sayıda analog gerekliliği göz önüne alındığında OKS ile tedavi edilmiş GnRH antagonist rejimi uzun zamandır kullanılan uzun GnRH agonist protokolüne daha çekici bir alternatif oluşturmaktadır.

2.2.8. Siklus Monitörizasyonu

Monitorizasyondaki amaç; foliküler matürasyonu kontrol etmek, hCG verilme zamanını tespit etmek ve siklusun geleceğini tahmin edebilmektir. Yüksek over cevaplılarda siklusu iptal ederek OHSS'yi engellemek, düşük cevaplıları tespit ederek tedavide ayarlamalar yapmak için monitorizasyon gereklidir. IVF sırasındaki multifoliküler folikülogenezisde folikül sayısı ve folikül büyüklüğünü takip etmek amacıyla ultrason kullanılmaktadır. Spesifik olarak östradiol (E2) monitorizasyonu önerilmemektedir. Serum östradiol (E2) seviyesi her zaman folikül büyümesi ile korele değildir. Ayrıca YÜT sikluslarındaki değişken protokollerden dolayı optimal östrojen paterni tanımlanmamıştır. Yine de hangi protokol kullanılırsa kullanılsın E2 seviyesinde üç günden fazla sürede devam eden plato, siklustaki zayıf sonuçla ilintilidir. Tedavinin 4. günündeki E2 seviyesi overin eksojen gonadotropinlere sonraki cevabını tahmin ettirebilir. Uzun dönem GnRH-a protokolünde pituitar desensitizasyonun değerlendirilmesinde de E2 seviyesi kullanılmaktadır. GnRH antagonistlerinin kullanımı E2 cevap paternini değiştirebilir. Folikül boyutları 13-14 mm çapa ulaştığında veya E2 düzeyi 250 pg/ml seviyesine yükseldiğinde LH pikinin takip edilmesi gerekir. Bu ölçüm oosit toplanma saatinin ve prematür luteinizasyonun saptanması için bilgi sağlamaktadır. Foliküler büyümeyi USG ölçümü ile değerlendirerek foliküler maturasyon ve hCG zamanlaması hakkında bilgi edinilebilir. USG'de en az 3 adet 16 mm folikül gözleendiğinde hCG enjeksiyonu önerilir. USG ile endometrial kalınlık ölçümü E2 sekresyonu hakkında indirek bilgi sağlayabilir. Bir çalışmada hCG günü endometrial kalınlığın <6mm olduğu olgularda gebelik oluşmadığı görülmüştür. Bu iki parametrenin birlikte kullanıldığı minimal monitörizasyonun gebelik oranında düşüşe neden olmadan etkili olduğu belirtilmektedir.

2.3. AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz; hemo-protein içeren enzim kompleksi olan sitokrom P-450 ailesinin mikrozomal bir üyesi olan enzimdir. Bu enzim 19 karbonlu androjenleri üç ardışık hidroksilasyon reaksiyonu sonucunda 18 karbonlu aromatik östrojenik steroidlere dönüştürür. Aromataz enzimi androstenedionu östrona, testosteronu östardiole çevirir. Bu enzimin aktivitesi overler, beyin, plasenta, yağ dokusu, kas, karaciğer ve meme dokusunda gösterilmiştir. Bu enzim özellikle premenapozal kadınların over dokusunda aktivite gösterir.

Premenapozal kadınlarda östrojenlerin çoğunluğu over dokusunda üretilirken, menapoz sonrasında asıl üretim yeri yağ dokusudur. Östradiol ovaryan granüloza hücrelerinde üretilir ve hipofiz bezinden FSH salınımı üzerinde negatif feed-back etkisi gösterir. Androjenlerin östrojene aromatzasyonu engellendiğinde dolaşımdaki östrojen seviyesi azalarak hipotalamus-hipofiz-over aksında aşağıdaki modifikasyonlara neden olur;

- (i) Hipotalamo-hipofiz aksında östrojenik negatif feed-back etkisi kalktığından, FSH salınımı artar ve sonuç olarak overdeki foliküllerin gelişimi uyarılır.
- (ii) Aromataz inhibisyonuna sekonder intraovaryan androjenler arttığından, geçici androjenik çevre FSH'ın foliküllere olan duyarlılığını artırır.
- (iii) Aromataz inhibitörleri (Aİ) beyindeki östrojen reseptörlerini antagonize etmediğinden, santral feedback mekanizması sağlam kalmaktadır. Folikül büyümesinin başlamasıyla östrojen konsantrasyonu arttığından, normal negatif feedback mekanizması aktive olur ve bu sayede FSH cevabı sınırlanır, küçük foliküller atreziye uğrar. Bu sayede mono-ovulatuvar bir siklus oluşur.

Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması Tablo 4.'de belirtilmiştir.

Tablo 4 Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması

<u>Kuşak</u>	<u>Non-steroidal</u>	<u>Steroidal</u>
Birinci	Aminoglutethimide	
İkinci	Rogletimide Fadrozole	Formestane
Üçüncü	Anastrozole Letrozole Vorozole	Exemestane

Dokularda androjen dönüşümünün ilk etkili inhibitörü aminoglutetimid adlı ajandır (Orimeten veya Cytadren, Novartis). Orjinal olarak epilepsi hastalarında kullanılan bu ilacın, birçok adrenal hormonu inhibe ettiğinden adrenal yetmezliğe neden olduğu bulunmuştur. Aminoglutetimid aromataz enzimini inhibe ederek, östrojen üretimin azaltmakta ve ek olarak glukokortikoid ve mineralokortikoid üretiminden sorumlu enzimleri de inhibe ederek medikal adrenalektomi etkisi göstermektedir. Aminoglutetimidin keşfini takiben araştırmacılar önemli enzimleri etkilemeksizin sadece selektif olarak aromataz enzimini inhibe edebilecek bir ajan aramışlardır. Bu sınıftan ilk ilaç steroid yapıda olan formestandır (Lentaron, Novartis). Formestan gibi steroid al aromataz inhibitörleri enzime geri dönüşümsüz olarak bağlanarak enzimin fonksiyonunu kalıcı bir biçimde inhibe ederler. Formestan ileri evre meme kanserinde etkili olarak kullanılmıştır. Letrozol benzeri, enzimle östrojenle geri dönüşümlü yarışa giren ancak daha az güçlü ikinci kuşak ajanlar rogletimide ve fadrozoldür (Afema, Novartis). Ancak artık birinci ve ikinci kuşak aromataz inhibitörleri düşük etkinlik, spesifikite azlığı nedeniyle klinik olarak kullanılmamaktadır. Günümüzdeki klinik kullanımdaki üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri nonsteroidal triazol inhibitörleridir. Letrozol (Femara, Novartis), anastrozol (Arimidex, Astra Zeneca) ve vorozolü (Rivizor, J&J) içeren ajanlar diğer gruplardan daha güçlü ve daha potent olmakla birlikte daha selektif etki göstermektedirler ve tolerabiliteleri daha geniştir.

Aromataz inhibitörleri üzerinde yirmi yıldan fazla süredir yapılan çalışma devam etmektedir. Bunun sonucunda anastrozol ve letrozol selektif aromataz inhibitörleridir ve nonsteroidal yapıda olduklarından enzime geri dönüşümlü olarak bağlanır. İnhibitör etkileri aminoglutetimid ile karşılaştırıldığında oldukça fazladır. 1 ila 5mg dozlarında, östrojenin %97 ila %99'u inhibe olur. Bu inhibisyon sayesinde en duyarlı immunoassay değerlendirmelerinde bile bulunamayacak östrojen değerleri meydana gelir. Aromataz inhibitörlerinin oral alım sonrasında hemen hemen tamamı emilir ve yaklaşık yarı ömürleri 45 saattir. Sistemik dolaşımdan çoğunlukla karaciğer yolu ile temizlenir. Yan etki görülme sıklığı az olmakla beraber, en sık yan etkisi gastrointestinal yakınmalardır. Ek olarak asteni, sıcak basmaları, baş ağrısı, saçlarda incelme, döküntü ve bel ağrısı da görülebilir.

Anastrozol, letrozol ve exemestan (Aromasin, Pfizer) şu anda menapoz sonrasındaki ileri evre meme kanserli kadınlarda kullanılmaktadır. Meme kanserlerinin 2/3'ünden fazlası östrojen kullanarak büyüdüklerinden östrojen duyarlı olarak adlandırılırlar. Aromataz inhibitörleri menapoz sonrası kadınlarda östrojen dolaşımını dengeleyip östrojen duyarlı tümörlerin büyümesini önlerler. Tümörün östrojen düşürücü tedavilere yanıt verip vermeyeceği daha önceden östrojen reseptörü pozitifliği ölçülerek öngörülebilir. İnvazif meme kanserinde teşhis için reseptör statüsü önemli bir yer tutar ve bu durum genellikle patoloji raporlarında belirtilmektedir. Letrozol oldukça güçlü ve selektif bir aromataz inhibitörüdür ve tamoksifen, megestrol asetat ve aminoglutetimid ile karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda klinik yönden daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Letrozol nonsteroidal bir aromataz inhibitörüdür. Sitokrom P-450 enziminin alt ünitesi olan hem grubuna kompetitif olarak bağlanmak suretiyle aromataz enzimini inhibe eder, böylece tüm dokularda östrojen biyosentezi azalır. Letrozolün oral alımından sonra ilaç gastrointestinal kanaldan tamamen ve hızlıca emilerek, alımından sonraki 1 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Emilim besinlerle birlikte değişmediğinden yemekle veya yemek dışında alınabilir. Letrozol hızlı ve geniş bir şekilde periferik dağılım gösterir. Majör eliminasyonu karaciğerde inaktif karbinol metabolitine dönüşerek olur. Bu ilaç böbrekler yardımı ile atılır. Plazmadaki terminal eliminasyon yarı ömrü 2 gündür ve kararlı plazma konsantrasyonlarına 2-6 haftada ulaşılabilir. Yaş ile ilgili farmakokinetik parametrelerdeki değişimler gözlenmemektedir.

Letrozolün yan etkileri nadirdir ve genellikle östrojen üretimindeki azalamaya bağlı olan yan etkilerden sıcak basmaları (%11), bulantı (%7), bitkinlik (%5), alopesi ve vaginal kanama görülebilir.

Aromataz inhibitörleri menstrüel siklusun erken dönemlerinde verildiğinde, klomifen sitratın etkisi östrojen reseptörleri azaltılmadan taklit edilebilir (35,36,37). Aromataz östrojen oluşumunu katalize eden bir enzimdir. Aromataz selektif bir inhibisyon için biyosentetik sekansa iyi bir hedeftir. Aromatizasyonun inhibisyonu ile tüm dokularda östrojen üretimi bloke edilerek hipotalamo-hipofizer aksta östrojenin negatif feed-back etkisi ortadan kalkar. Sonuç olarak gonadotropinlerdeki artış folikül stimülasyonunda artışa neden olur. Ancak aromataz inhibitörleri klomifen sitrat gibi santral östrojen reseptörlerini azaltmadığından normal feedback mekanizmaları sağlam kalmaktadır (38,39). Lider folikül büyür ve östrojen seviyesi artar, santral olarak normal negatif feed-back mekanizmaları işleyerek FSH seviyesi azalır ve küçük foliküller atreziye uğrar. Böylece tek bir dominant folikül gelişir (40). Ayrıca östrojen öncüsü androjenler overlerde artarak FSH'a duyarlılık artar. Tüm bu mekanizmalar göz önüne alındığında normal veya artmış östrojen seviyeleri olan kadınlarda (PKOS), aromataz inhibitörleri ovülasyon indüksiyonu için yeni bir ajan olarak görülmektedir. Ayrıca antiöstrojenik etkileri olmadığından servikal mukus ve endometriyal morfoloji üzerinde olumsuz etkileri yoktur (41).

Her ne kadar aromataz inhibitörleri gelecek vaadeden, tek başına veya gonadotropinlerle kombine olarak kullanılabilen, etkili ve güvenli bir ovülasyon indüksiyonu opsiyonu olarak görülse de klinik serilerin sonuçları küçük örnek grupları ve hastalıkların heterojenitesi gibi sınırlamalar nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada letrozol ile yapılan infertilite tedavisi sonucunda daha yüksek konjenital kalp hastalığı ve iskelet malformasyonu görüldüğü belirtilse de bu iddia temelsiz gibi durmaktadır (Tulandi ve ark, 2006) (42).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamıza Şubat 2008 ve Eylül 2008 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İnfertilite Polikliniği'ne infertilite şikayeti ile başvuran ve değerlendirmesi sonucunda IVF planlanan 50 hasta dahil edildi. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak planlandı. İnfertilite tedavisi için başvuran çiftler çalışma hakkında bilgilendirilerek tedavi öncesinde onamları alınmıştır. 50 kişilik olgu grubu 25'er kişilik iki çalışma grubuna ayrıldı. İlk 25 kişide gonadotropin, antagonist ve letrozol kullanılan hastalara IVF uygulanırken (Grup 1), ikinci 25 kişide sadece gonadotropin ve antagonist kullanılarak IVF uygulandı (Grup 2).

Çalışmaya en az 2 yıllık infertilite öyküsü olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen çiftler için IVF endikasyonları; açıklanamayan infertilite, erkek faktörü, ovaryan faktör ve tuboperitoneal faktör idi. Çalışmaya dahil edilen tüm kadınların infertilite incelemesinde detaylı anamnez alınmış, fizik muayene ve transvaginal ultrasonografi yapılmıştır. Tüm olgulara tuboperitoneal patoloji araştırması amacıyla HSG yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin seviyeleri kontrol edildi ve bu değerleri normal aralıklarda olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Erkek faktörünün belirlenmesi amacıyla çift spermogram yapılmış olup, erkek infertilitesi için kullanılan sperm parametrelerinde WHO kriterleri esas alınmıştır.

Tüm hastalara tedavi uygulanacak siklusun ikinci gününde transvaginal USG yapılarak over kisti saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca yine her hastaya tedavi sikluslarının 3. gününde FSH, LH, E2 tetkikleri yapılmıştır.

GRUP 1 (LETROZOL GRUBU): Hastalara over stimülasyonu menstrüal siklusun ikinci gününde başlandı. Stimülasyonda adet 3. Gününde r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serono, İtalya)] kullanıldı. Başlangıç dozu belirlenirken her bir olgu için tahmini over cevabı göz önüne alınarak ayarlama yapıldı. Buna göre belirlenen dozlarla başlanarak sabahları hastaların kendileri tarafından subkütan enjeksiyonlar şeklinde uygulandı. Ek olarak siklusun ikinci gününde bu gruptaki hastalara Femara (Femara; Novartis Pharma, İsviçre) 2.5 mg tablet 1x1 olarak sabahları oral yoldan başlandı.

GRUP 2 (LETROZOL ALMAYAN GRUP): Bu gruptaki hastalara da over stimulasyonu menstrüal siklusun ikinci gününde başlandı. Stimulasyonda adetin 3. Gününde r-FSH [(Puregon; Organon, Hollanda) ya da (Gonal-F; Serono, İtalya)] kullanıldı. Yine başlangıç dozu belirlenirken her bir olgu için tahmini over cevabı göz önüne alınarak ayarlama yapıldı. Buna göre belirlenen dozlarla başlanarak sabahları hastaların kendileri tarafından subkütan enjeksiyonlar şeklinde uygulandı.

Her iki protokolde de stimulasyonun 6. gününden itibaren transvaginal USG ile folikül sayı ve boyutları değerlendirilerek öngörülen over cevabına göre doz ayarlaması yapıldı. Gonadotropinlerle over stimulasyonu devam ederken USG ölçümlerinde dominant folikül boyutu ≥ 14 mm olarak saptandığında GnRH antagonisti (Cetrotide; Serono, Almanya) 0.25mg 1x1 olarak subkütan olarak başlandı. Oosit matürasyonu için kriter olarak USG'de 16mm ve ya daha büyük en az 3 adet folikül saptanması olarak kabul edilerek; ovulasyon tetiklenmesi amacıyla üniner hCG 10000 IU (Pregnyl amp, Organon, Türkiye) intramüsküler olarak uygulandı.

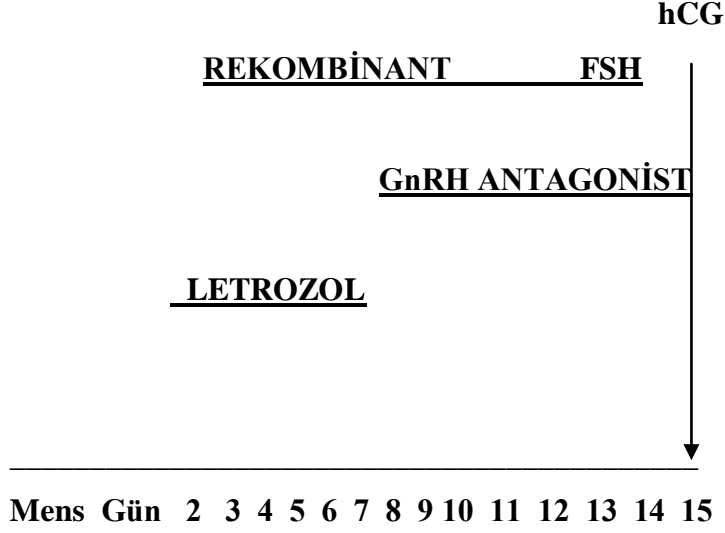
Oosit toplama işlemi hCG uygulamasının 36. saatinde gerçekleştirildi. Transvaginal yoldan USG kılavuzluğunda 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküller aspire edildi. Standart IVF prosedürü uygulanarak, oosit toplanmasından 3 gün sonra skorlanan embriyolardan tercihen iyi kalitede olanlar seçilerek 1-3 adet uterin kaviteye transfer edildi.

Tüm hastalara oosit toplanan günün akşamından itibaren mikronize progesteron (Progestan, Koçak İlaç, Türkiye) intravajinal yoldan 3x200 mg. verilerek luteal destek sağlandı. Gebelik oluştuğu durumda luteal destek gebeliğin 12. gestasyonel haftasına kadar sürdürüldü.

Embriyo transferi yapılan tüm hastalar transfer tarihinin 12. gününde kanda β -hCG ile tetkik edildi ve gebelik saptanan hastalar USG ile gebelik açısından tetkik edildi.

Gruplar arasında karşılatırılacak parametreler: indüksiyon süresi, toplam FSH dozu, hCG günü endometrial kalınlık, hCG günü ≥ 16 mm olan folikül sayısı, hCG günü E2 değeri, toplanan oosit sayısı, klinik gebelik ve gebelik oranı olarak belirlendi. Ayrıca her iki grupta da oluşan komplikasyon oranları kaydedildi.

Çalışma gruplarına ait veriler istatistiksel olarak değerlendirilerek verilerin normal dağılıma uygunlukları ‘Kolmogorov-Smirnov testi’ ile değerlendirildi. Buna göre normal dağılıma uyan veriler için ‘student-t testi’ kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler için ‘Mann-Whitney-U testi’ kullanıldı. Ayrıca gruplara ait yüzde dağılımlarda ki-kare testi kullanılarak $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 3. Letrozol ve GnRH antagonist protokolü

4. BULGULAR

Çalışmamıza her iki gruptan 25'er hasta olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. İki farklı gruptaki hastalar arasında sonuçları etkileyebilecek parametrelerden; ortalama yaş, infertilite tipi ve dağılımları, bazal (siklusun 3.günüdeki) hormon seviyeleri ve infertilite süreleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik,hormonal ve infertilite karakteristikleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	P
Yaş (yıl)	32,6±5,97	32,5±5,01	0,96
Tedavi Endikasyonları			
Açıklanmayan	10 (%40)	10 (%40)	AD
Ovaryan Faktör	2 (%8)	1 (%4)	
Tuboperitoneal Faktör	6 (%24)	6 (%24)	
Erkek Faktörü	7 (%28)	8 (%32)	
Bazal FSH (mIU/ml)	8,03±4,20	6,24±3,61	0,11
Bazal LH (mIU/ml)	13,12±2,02	11,9±2,03	0,03
Bazal E2 (pg/ml)	43,41±25,58	49,79±42,38	0,52
İnfertilite süresi (yıl)	4,44±2,20	5±2,14	0,36

*AD:Anlamli değil.

İki farklı tedavi grubundaki hastalar arasında ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, bazal FSH ve E2 seviyeleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Sadece bazal LH düzeyinde iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca gruplara ait infertilite tedavisine başlama endikasyonları benzer idi.

İki farklı gruptaki hastalar arasında tedavi sürecinde izlenen parametrelerden kullanılan toplam FSH dozu, FSH ile toplam indüksiyon süresi, ortalama günlük FSH dozu, Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplara uygulanan tedavi verileri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	P
FSH toplam dozu (IU)	2668±1027,11	2919±1126,02	0,41
FSH ile indüksiyon süresi (gün)	13,12±2,02	11,9±2,03	<u>0,03</u>
Günlük FSH dozu (IU)	203,35±101,43	245,29±142,61	0,23

Gruplara uygulanan tedavi verilerinin karşılaştırılması sonucunda; FSH toplam dozları (letrozol grubunda 2668, letrozol almayan grupta 2919) ve günlük FSH dozları (letrozol grubunda 203.3, letrozol almayan grupta 245.2) letrozol alan grupta belirgin olarak düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). FSH ile indüksiyon sürelerine bakıldığında letrozol almayan grupta indüksiyon süresi anlamlı olarak daha az bulundu (13.12 gün'e karşı 11.9 gün) ($p<0,05$). GnRH antagonisti kullanım süreleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Gruplara uygulanan tedavi sonucunda yapılan değerlendirmede gruplara ait hCG günü, 16mm'in üzerinde folikül sayısı, endometrial kalınlık ve ortalama E2 düzeyleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara ait folikül gelişimi, hormon ve endometrial kalınlık verileri

Sonuçlar (ort±SS)	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	P
hCG günü > 16mm folikül sayısı	5,28±4,48	4,76±3,32	0,64
hCG günü ortalama E2 düzeyi (pg/ml)	1666±337,34	2848±623,47	<u>≤0,001</u>
hCG günü endometrial kalınlık (mm)	8,89±1,50	9,45±2,05	0,27

Gruplara ait folikül gelişimi değerlendirilmesi sonucunda iki grup arasında hCG günü >16 mm folkül sayısı arasında anlamlı olarak fark saptanmadı (5.28 ve 4.76) ($p>0,05$). İki grup arasında yapılan değerlendirmede hCG günü ortalama E2 düzeyleri arasındaki fark ileri derecede anlamlı olarak bulundu (1666 ve 2848) ($p<0,001$). Ancak gruplara ait endometrial kalınlık değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (8.89 ve 9.45) ($p>0,05$).

Grupların tedavi sonrası sonuçları değerlendirilmesi Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların tedavi sonrası sonuçları

Parametre n(%)	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	P
Toplanan oosit sayısı*	8,76±7,35	10,44±6,12	0,38
Embriyo transfer sayısı*	1,92±1,11	2,44±0,91	0,07
Transfer başına klinik gebelik sayısı	7 (%31)	7(%30)	AD**
Siklus başına klinik gebelik sayısı	7 (%28)	7(%28)	AD
>16 hafta devam eden gebelik sayısı	5(%20)	5(%20)	AD

*Ortalama±standart sapma

**AD:Anlamli değil.

Grupların tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; toplanan oosit sayısı letrozol alan grupta daha az olsa da (8.76’a karşı 10.44) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Letrozol alan grupta ortalama 1.92, letrozol almayan grupta ise ortalama 2.44 embriyo transfer edildi ($p>0,05$). Transfer başına düşen gebelik sayısı ve siklus başına düşen gebelik sayısı sırası ile letrozol alan grupta % 31 ve % 28, letrozol almayan grupta % 30 ve % 28 olarak bulundu. 16 haftadan sonra devam eden gebelik sayıları değerlendirildiğinde her iki grupta da % 20 olarak bulundu. Gebelik oranlarında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Komplikasyon olarak letrozol alan hasta grubunda bir hastada ektopik gebelik oluşurken, letrozol almayan hasta grubunda bir hastada OHSS gelişmiştir.

5. TARTIŞMA

Evli çiftlerin daha geniş bir evlenme yaş aralığına sahip olması ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini ertelemelerinden dolayı çiftlerde 35 yaş üzeri gebelik isteği artmaktadır. Buna paralel olarak 35 yaşından sonra kadınların fertilitelerinin azalması infertilite konusunda yardım arayışı içerisinde olan kadın sayısını arttırmaktadır.

Bu çalışmamızda amacımız; ovulasyon indüksiyonu için yeni kullanıma giren ve popülerliği gün geçtikçe artan aromataz inhibitörlerinin, özellikle IVF sikluslarında kullanımının klinik parametrelere yapacağı katkıları incelemektir. Bu nedenle IVF tedavisi planlanan hastalara antagonist protokolü başlandı ve gruplar randomize edilerek; bir gruba letrozol verildi, diğer grup ise standart antagonist protokol olarak tedavisine devam etti.

Çalışmamızda letrozol alan grupta toplam kullanılan FSH dozları daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak değerlendirildiğinde letrozol alan ve almayan grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Goswami ve ark. 2004 yılında 38 hasta ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, IVF'te FSH ve letrozol kombinasyonu ile sadece FSH kullanımına göre total FSH dozu gereksiniminin anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır (10). Oktay ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı randomize çalışmada tedavi için gereksinim duyulan total FSH düzeyinin letrozol alan grupta % 44 azaldığı gösterilmiştir (43). Ancak Garcia Volasco ve ark.'nın 2005 yılında 147 hastalık çalışmalarında antagonist rejim uyguladıkları kötü cevaplı hastalarda, letrozol kombinasyonu ile gereksinim duyulan total FSH düzeyinin anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (44).

Bizim çalışmamızda özellikle letrozol alan grupta, letrozol almayan gruba kıyasla FSH ile indüksiyon süresinin anlamlı olarak uzun olduğu ortaya çıktı ($p<0,05$). Garcia ve ark.'nın yaptığı çalışmada FSH ile indüksiyon süreleri bakımından iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (44). Schoolcraft ve ark.'nın 534 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada da yine FSH ile indüksiyon süreleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır (45). Yaralı ve ark.'nın 2009 yılında 885 hastalık serilerinde ise letrozol ve antagonist protokolü alan grupta FSH ile indüksiyon sürelerinin anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir (46).

Çalışmamızda hCG günü 16 mm üzerinde saptanan folikül sayıları değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Özmen ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları 70 hastalık randomize çalışmada, hCG günü 17 mm üzerinde saptanan folikül sayıları açısından antagonist ve letrozol grubu ile letrozol almayan grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (47). Ancak Oktay ve ark.'nın 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada, 17 mm ve üzerinde folikül sayılarının letrozol alan grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (43).

Bizim yaptığımız klinik değerlendirmede hCG günü endometrial kalınlıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Oktay ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada endometrial kalınlığının letrozol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde letrozol almayan gruptan daha düşük olduğu saptanmıştır (43). Goswami ve ark.'nın yaptığı çalışmada endometriyal kalınlık değerlendirmesinde letrozol alan ve almayan grup kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (10).

Araştırmamızda hCG günü E2 seviyeleri karşılaştırıldığında letrozol alan grupta E2 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Schoolcraft ve ark.'nın 2008 yılında 574 hastalık serisinde IVF yapılan hastalarda letrozol ve antagonist protokolü ile hCG günü E2 seviyelerinde anlamlı bir düşüklük olduğunu saptamıştır. Bu sayede ciddi OHSS riskini azaltmada endike olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca daha düşük E2 seviyesinin varlığı ile prematür LH pikinin de engellenebileceği belirtilmiştir (Mitwally ve ark.2005b) (45). Ayrıca düşük seviyedeki E2 varlığının negatif feed-back etkisi ile endojen olarak gonadotropin salınmasını arttırarak eksojen FSH kullanımını azaltacağı bildirilmiştir (Goswami ve ark., 2004) (10). Oktay ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı çalışmada hCG günü E2 seviyeleri letrozol alan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az saptanmış olup, ek olarak özellikle meme kanseri olan ve fertilite tedavisi amacıyla over stimulasyonu yapılan hastalarda daha düşük E2 seviyelerine ulaşıldığından ve bu hastaların çoğu kemoterapi öncesinde IVF sikluslarını yaptırdıklarından, letrozol protokolü tercih edilebilir bir alternatif olarak sunulmuştur (43). Ancak Garcia ve ark.'nın 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada hCG günü E2 seviyeleri değerlendirildiğinde letrozol alan ve almayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (44).

Araştırmamızda toplanan oosit sayıları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Verpoest ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı 20 hastalık prospektif pilot çalışmada letrozol alan grupta belirgin olarak daha fazla oosit toplansa da letrozol almayan gruba göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (12). Özmen ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışmada letrozol alan grup ve almayan grup arasında sayı ve istatistiksel anlamlılık bakımından fark bulunmamıştır (47).

Çalışmamızda transfer başına düşen, siklus başına düşen ve 16 haftalık sonrasında devam eden gebelik sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yaralı ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışmada transfer başına ve siklus başına düşen gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (46). Schoolcraft ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı çalışma sonucunda devam eden gebelik oranında letrozol alan grupta letrozol almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır (45). Özmen ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışmada antagonist ve letrozol grubu ile letrozol almayan grup arasında siklus başına düşen, transfer başına düşen ve transfer başına devam eden klinik gebelik sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (47).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda IVF tedavisinde GnRH antagonist protokolüne aromataz inhibitörü olarak letrozol eklenmesi ile tedavi sırasında toplam FSH gereksiniminde, izlenen matür oosit sayısında, toplanan oosit sayısında, hCG günü endometrial kalınlık değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda hCG günü estradiol seviyelerinde letrozol alan grupta, letrozol almayan gruba kıyasla ileri derecede anlamlı bir azalma izlenmiştir ($p<0,001$).

Çalışmamızda indüksiyon sürelerine bakıldığında letrozol alan grupta diğer gruba kıyasla indüksiyon süresinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p<0.03$).

Çalışmamızda siklus başına gebelik oranı, transfer başına gebelik oranı ve devam eden gebelik oranı değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.

7. KAYNAKÇALAR

1. Olivennes F, Chabbert-Buffet N, Bouchard P. GnRH antagonists. Clin Obstet Gynecol. 2003 Jun;46(2):254-64.
2. Cohen MH, Johnson JR, Li N, Chen G, Pazdur R. Approval summary: letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. Clin Cancer Res. 2002 Mar;8(3):665-9.
3. Miller WR, Anderson TJ, Evans DB, Krause A, Hampton G, Dixon JM..An integrated view of aromatase and its inhibition. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Sep;86(3-5):413-21.
4. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves response to controlled ovarian hyperstimulation without the antiestrogenic effects of clomiphene citrate (abstract). Hum Reprod 2001;16(suppl 1):15, O-034
5. Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1335-7
6. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Fertil Steril. 2002 Apr;77(4):776-80.

7. Hugues JN, Durnerin IC. Impact of androgens on fertility - physiological, clinical and therapeutic aspects. *Reprod Biomed Online*. 2005 Nov;11(5):570-80.
8. de Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie DA, Massai MR, Milgrom E, Frydman R, Bouchard P. Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Feb;74(2):322-31.
9. de Ziegler D, Brioschi PA, Benchaab C, Campana A, Ditesheim PJ, Fanchin R, Bulletti C. Programming ovulation in the menstrual cycle by a simple innovative approach: back to the future of assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999 Jul;72(1):77-82.
10. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, Chakravarty BN, Kabir SN. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod*. 2004;19:2031–2035.
11. Schoolcraft W, Surrey E, Minjarez D, Gardner DK. Antagonist/letrozole protocol for patients failing microdose agonist flare stimulation. *Fertil Steril* 2002;78(suppl 1):S234
12. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smits J, Van Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2006;13:166–172.
13. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th edition. 2005. S:1013-1219
14. Jonathan S. Berek. *Berek and Novak's Gynecology*. 14th edition. 2006.s:1185-1276
15. Gardner K. David. *In vitro fertilization: apractical approach*. 2007. S:1-167
16. Albano C, Felberbaum RE, Smits J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod*. 2000 Mar;15(3):526-31.

17. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1490-8.
18. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, Nicollet B, Zorn JR, Bouchard P, Frydman R. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):314-20.
19. Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT Jr, Schoolcraft W, Shapiro DB; North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):38-45.
20. Roulier R, Chabert-Orsini V, Sitri MC, Barry B, Terriou P. Depot GnRH agonist versus the single dose GnRH antagonist regimen (cetorelix, 3 mg) in patients undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online.* 2003 Sep;7(2):185-9.
21. Al-Inany H, Aboulghar M. GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2002 Apr;17(4):874-85.
22. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD001750.
23. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Menstruation-free interval and ongoing pregnancy in IVF using GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 2006 Apr;21(4):1012-7.
24. Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Smits J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist from day 1 of stimulation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004 Jul;82(1):223-6.

25. Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Initiation of gonadotropin-releasing hormone antagonist on day 1 as compared to day 6 of stimulation: effect on hormonal levels and follicular development in in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5632-7.
26. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):166-73.
27. Weghofer A, Margreiter M, Bassim S, Sevelde U, Beilhack E, Feichtinger W. Minimal stimulation using recombinant follicle-stimulating hormone and a gonadotropin-releasing hormone antagonist in women of advanced age. *Fertil Steril.* 2004 Apr;81(4):1002-6.
28. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante C, Crosignani PG. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2005 Sep;20(9):2421-5.
29. Vlasisavljevic V, Reljic M, Lovrec VG, Kovacic B. Comparable effectiveness using flexible single-dose GnRH antagonist (cetorelix) and single-dose long GnRH agonist (goserelin) protocol for IVF cycles--a prospective, randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2003 Oct;7(3):301-8.
30. Hwang JL, Seow KM, Lin YH, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, Wu GJ, Huang SC, Chen CY, Chen PH, Tzeng CR. Ovarian stimulation by concomitant administration of cetorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):1993-2000.
31. Barmat LI, Chantilis SJ, Hurst BS, Dickey RP. A randomized prospective trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist/recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) versus GnRH-agonist/rFSH in women pretreated with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):321-30.

32. Huirne JA, van Loenen AC, Donnez J, Pirard C, Homburg R, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Effect of an oral contraceptive pill on follicular development in IVF/ICSI patients receiving a GnRH antagonist: a randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2006 Aug;13(2):235-45.
33. Rombauts L, Healy D, Norman RJ; Orgalutran Scheduling Study Group. A comparative randomized trial to assess the impact of oral contraceptive pretreatment on follicular growth and hormone profiles in GnRH antagonist-treated patients. *Hum Reprod*. 2006 Jan;21(1):95-103.
34. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):616-21.
35. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition decreases FSH dose needed during controlled ovarian hyperstimulation: a controlled prospective trial. *J Soc Gynecol Investig* 2001;8:85A
36. Mitwally MFM, Casper RF. The use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in cases of clomiphene citrate failure (abstract). *Hum Reprod* 2000;15(suppl):71
37. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Technol* 2000;10:244–247
38. Mitwally MFM, Casper RF. The aromatase inhibitor, letrozole: a promising alternative for clomiphene citrate for induction of ovulation. *Fertil Steril* 2000;74(suppl 1):S35
39. Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305–309
40. Mitwally MFM, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2001; 76(suppl 1):S94–S95

41. Casper RF, Mitwally MFM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:760–771.
42. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2006;85:1761–1765.
43. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3885–3890.
44. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves *in vitro* fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril.* 2005;84:82–87.
45. Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril.* 2008;89:152–156.
46. Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdog G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):231-5. Epub 2008 Aug 3.
47. Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoglu CS, Olmus H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reprod Biomed Online.* 2009 Oct;19(4):478-85.
48. Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, Al Inany HG, Casper RF. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2006;21:2838–2844.

49. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2,5 and 5,0mg of letrozole LE on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation. *Fertil Steril* 2002;78(suppl 1):S55
50. Healey S, Sylvestre C, Tan SL, Tulandi T, Biljan M. A comparison between superovulation with FSH and a combination of FSH and letrozole. *Fertil Steril* 2002; 78(suppl 1): S55–S56
51. Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, Al Inany HG, Casper RF. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2006;21:2838–2844.
52. Bedaiwy MA, Mousa NA, Esfandiari N, Forman R, Casper RF. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:825–833.
53. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;a 192:381–386.
54. Tiboni GM. Aromatase inhibitors and teratogenesis (Letter). *Fertil Steril.* 2004;81:1158–1159.

8. ÖZGEÇMİŞ

Cenk YAŞA

(2010)

Doğum Tarihi : 28.09.1981

Doğum Yeri : Bellinzona / İSVİÇRE

İlk Öğretim : 1987-1992 Mahmudiye İlköğretim Okulu

Orta Öğretim : 1992-1995 Çapa İlköğretim Okulu

Lise : 1995-1998 Özel Üsküdar Fen Lisesi

Üniversite : 1998-2005 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Uğur Derman İngilizce Programı

Eylül 2005 tarihli Tıpta Uzmanlık Sınavında İTF. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım. O tarihten beri tıpta uzmanlık öğrencisi olarak İTF. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görev yapmaktayım.

