



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EğİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

İKİ VE ÜZERİ İN VİTRO FERTİLİZASYON DENEMESİ
YAPILAN DÜŞÜK OVER REZERVLI HASTALARDA İN
VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEğERLENDİRİLMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Melek Turaç Kaçar

İZMİR / 2019



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İKİ VE ÜZERİ İN VİTRO FERTİLİZASYON DENEMESİ
YAPILAN DÜŞÜK OVER REZERVLI HASTALARDA İN
VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Melek Turaç Kaçar

Doç. Dr. Ahmet Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR / 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrubesinden yararlandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN' e,

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez yazım süresince öğretici kişiliği ve tüm samimiyeti ile desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet DEMİR' e,

2. klinikte beraber çalıştığımız, sabrı ve bilgisi ile her zaman yanımızda olan Doç. Dr. Alper BİLER' e, abla olarak her daim tecrübe ve sevgisini paylaşan Op. Dr. Sibel Bakiye CİVAŐ' a,

Birlikte çalıştığımız kliniğimizin diğer eğitim görevlilerine ve uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hemőire hanımlar ve hastane personeline,

Uzmanlık eğitimi sürecine beraber başladığım, aynı duyguları paylaőtığım yol arkadaşlarım, çok değerli eş kıdemlerime,

Yaşam boyu yanımda olan ve asistanlık süresince desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeőime teşekkür ederim.

Dr. Melek Turaç KAÇAR

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| KISALTMALAR | iii |
| TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ | iv |
| ÖZET..... | v |
| ABSTRACT | vi |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.2.İNERTİL ÇİFTİN İLK DEĞERLENDİRİLMESİ | 4 |
| 2.3.İNERTİLİTE NEDENLERİ..... | 5 |
| 2.3.1. Erkek Faktör | 5 |
| 2.3.2. Ovulatuvar Faktör | 6 |
| 2.3.3. Tubal Faktör..... | 7 |
| 2.3.4.Uterin Faktör..... | 7 |
| 2.3.5. Açıklanamayan İnfertilite | 8 |
| 2.4. İNFERTİLİTEDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ | 8 |
| 2.4.1. Ovulasyon İndüksiyonu | 8 |
| 2.4.2. Klomifen Sitrata | 9 |
| 2.4.3. Letrozol-Aromataz inhibitörleri..... | 10 |
| 2.4.4. İntauterin İnseminasyon (IUI) | 11 |
| 2.4.5. İn Vitro Fertilizasyon-Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon..... | 12 |
| (IVF-KOH) | 12 |
| 2.3.6 IVF'te Tedavi Protokolleri..... | 16 |
| 2.5.DÜŞÜK OVER REZERVİ | 17 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 19 |
| 4.BULGULAR | 21 |
| 5.TARTIŞMA | 29 |
| 6.SONUÇLAR | 34 |
| 7.KAYNAKLAR | 35 |
| 8.ÖZGEÇMİŞ | 39 |
| 9.EKLER..... | 40 |

KISALTMALAR

BMI : Vücut Kitle İndeksi

CC : Klomifen Sitrat

DOR : Düşük Over Rezervi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

E2: : Östradiol

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

ET : Embriyo Transferi

FSH : Folikül Stimulan hormon

HCG: : Human koryonik gonadotropin

HMG : İnsan Menopozal Gonadotropin

HSG : Histerosalpingografi

ICSI : İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IUI : İna Uterin İnseminasyon

IVF : İn Vitro Fertilizasyon

KOH : Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

LH : Lüteinizan hormon

OPU : Oosit pick up(oosit toplama)

PCOS : Polikistik Over Sendromu

TGF : Doku büyüme faktörü

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

YÜT : Yardımcı üreme teknikleri

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Semen Analizi İçin DSÖ Referans Değerleri | 5 |
| Tablo 2: DSÖ Anovulasyon Sınıflaması..... | 9 |
| Tablo 3: Terapötik İnseminasyon Endikasyonları..... | 12 |
| Tablo 4: IVF Sikluslarında Kullanılan İlaçlar..... | 13 |
| Tablo 5: Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri..... | 21 |
| Tablo 6 : Antagonist siklusları bazal serum FSH, LH, E2, TSH, PRL, Progesteron, AMH değerleri..... | 22 |
| Tablo 7: Antagonist /Letrozol siklusları bazal serum FSH, LH, E2, TSH, PRL, Progesteron, AMH değerleri | 22 |
| Tablo 8: Oİ süresi ve GnRH Antagonist kullanılan gün sayısı açısından grupların karşılaştırılması | 23 |
| Tablo 9: GnRH Antagonist başlanılan ve kullanılan gün sayısı açısından grupların karşılaştırılması | 24 |
| Tablo 10: HCG günü kan östradiol değerleri açısından grupların karşılaştırılması | 24 |
| Tablo 11: Toplam folikül sayısı açısından grupların karşılaştırılması | 25 |
| Tablo 12: Embriyo transfer günleri ve sayıları | 25 |
| Tablo 13: Gruplar arasında siklus iptal durumlarının karşılaştırılması | 26 |
| Tablo 14: Siklus iptali nedenleri | 26 |
| Tablo 15: Gruplarda klinik gebelik durumunun karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 16: Antagonist ve antagonist + Letrozol sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum durumları | 27 |
| Tablo 17: Toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M1 oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon oranı yüzdesi açısından grupların karşılaştırılması..... | 28 |

ÖZET

AMAÇ: Düşük over rezervi (DOR) nedeni ile IVF tedavisi uygulanan hastalarda çeşitli ilaç protokolleri mevcuttur. Sıklıkla kullanılan agonist ve antagonist tedavi protokolleri arasında gebelik sonuçları açısından fark yoktur ancak tedavilerin bireyselleştirilmesi ön plandadır ve bu doğrultuda protokollere adjuvan olarak letrozolün eklenmesi söz konusudur. Çalışmamızın amacı literatür doğrultusunda önce antagonist, sonrasında antagonistle birlikte letrozol kullanmış olan hastaların tedavi sonuçları arasında farklılık olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde, 01/2017- 12/2018 tarihleri arasında ESHRE-Bologna kriterlerine uygun olarak DOR tanısı nedeni ile tüp bebek tedavisine alınan 246 olgu dosyası retrospektif olarak incelendi. Önce antagonist siklus, sonrasında letrozol kombine antagonist siklus yapılmış 41 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların birbirinden farklı ardışık siklusları karşılaştırıldı. DOR tanısı dışında ek infertilite nedeni olan ve sadece bir siklus tedavi denenmiş hasta grupları hariç tutulma kriteri olarak belirlendi.

BULGULAR: Hastaların demografik verilerinde kadın yaş ortalaması 34.3, infertilite süresi ortalaması 7.4 yıl olarak saptanmıştır. Antagonist protokolde bazal serum değerleri ortalaması FSH 11.24 IU/L, LH 4.64 IU/L, östradiol 39.69 ng/L, TSH 1.49 IU/L ve AMH 0.68 ng/ml' dir. İndüksiyonda kullanılan gonadotropin dozu letrozol kullanımında belirgin düşük saptanmıştır (p=0.001). Antagonist uygulamasında siklus iptal sıklığı %48'dir ve belirgin fazladır (p<0.001). M2 oosit sayısı kombine antagonist sikluslarında belirgin fazladır (p=0.019). Fertilize oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede letrozol siklusunda fazla bulunmuştur (p=0.008). Antagonist protokolde canlı doğum izlenmez iken, letrozol kombine protokollerde dört canlı doğum elde edilebilmiştir.

SONUÇ: Klinik gebelik ve canlı gebelik oranlarına antagonist protokollere eklenen letrozolün anlamlı bir etkisinin olmadığı ancak Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon (KOH) süresini kısaltması, kullanılan ilaç dozlarını düşürmesi, antagonist kullanılan gün sayısını kısaltması, siklus iptal oranlarını azaltması, MII oosit sayılarını ve fertilizasyon oranlarını arttırması gibi nedenlerden ötürü letrozolün ilaç maliyetini düşürme, daha kaliteli embriyo elde etme ve siklus iptallerini azaltma amacı ile protokollere eklenebileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon, Letrozol, GnRH antagonist

ABSTRACT

AIM: There are various drug protocols in patients who underwent IVF treatment because of low ovarian reserve. There is no difference between the commonly used agonist and antagonist treatment protocols in terms of pregnancy outcomes, but the individualisation of the treatments is in the forefront, and in this respect, the addition of letrozole as an adjuvant to the protocols. The aim of our study was to evaluate whether there was any difference between the results of treatment of the patients who had first used antagonists and then letrozole together with the antagonist.

MATERIAL AND METHOD: In our clinic, 246 cases of tube infant treatment were evaluated retrospectively in accordance with ESHRE-Bologna criteria. First 41 antagonistic cycles and letrozole combined antagonist cycles were included in our study. Different successive cycles of the patients were compared. The criterion for exclusion of patient groups with additional infertility reason and only one cycle of treatment was determined.

RESULTS: The mean age of women in the demographic data of the patients was 34.3 years and the mean duration of infertility was 7.4 years. The basal serum values in the antagonist protocol were FSH 11.24 IU / L, LH 4.64 IU / L, estradiol 39.69 ng / L, TSH 1.49 IU / L, and AMH 0.68 ng / ml. The dose of gonadotropin used in induction was significantly lower in letrozole use ($p = 0.001$). In antagonist administration, the frequency of cancellation was 48% and significantly increased ($p < 0.001$). The number of M2 oocytes was significantly higher in the combined antagonist cycles ($p = 0.019$). The number of fertilized oocytes was significantly higher in the letrozole cycle ($p = 0.008$). While live birth was not observed in the antagonist protocol, four live births were achieved in letrozole combined protocols.

CONCLUSION: Letrozole added to antagonist protocols for clinical pregnancy and live pregnancy rates did not have a significant effect; Letrozole can be added to protocols with the aim of reducing the cost of medicines, obtaining better quality embryos and reducing cycle cancellations.

KEY WORDS: Controlled ovarian hyperstimulation, letrozole, GnRH antagonist

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmalarına rağmen gebelik oluşmamasıdır. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'inde infertilite sorununa rastlanır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir.

Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertilitesi mevcuttur. %10-15 çift ise günümüzdeki standart tanınan testler ile izah edilemeyen (açıklanamayan) infertiliteye sahiptir (1).

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) (Assisted Reproduction Techniques, ART) temel amacı, İnfertil çiftin sağlıklı bir bebek sahibi olmasıdır. In vitro fertilizasyon- embriyo transferi (IVF-ET) yardımcı üreme tekniklerinden en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan gebelik şanslarını artıran bir yöntemdir.

İlk IVF denemesi 1976 yılında 16 hücreli bir embriyo, trans abdominal olarak uterus içerisine nakledilerek bir gebelik oluşturulmuş ancak ektopik gebelikle sonuçlanmıştır. Dünyada ilk başarılı IVF olgusu İngiltere'de sezaryenle doğan Louisa Brown'dır (2). Bugün için ise IVF' te ulaşılan başarı oranları, embriyoların transfer edildiği döneme ve transfer edilen embriyo sayısı ve kalitesine bağlı olarak değişmektedir.

Over rezervi IVF sikluslarında gebelik elde edilmesinde en önemli prognostik faktördür. Düşük over rezervli (DOR) hastalar, IVF sikluslarında ovaryan stimülasyona kötü yanıt alınan, yüksek siklus iptali ve düşük gebelik oranları ile seyreden grubun çoğunluğunu oluşturmaktadır (3-4). Ovaryan stimülasyona düşük ovaryan yanıtı tanımlamada kullanılan en güncel kriterler ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Bologna konsensüsü ile tanımlanmıştır (5).

ESHRE-Bologna kriterlerine göre hastada;

1. İleri anne yaşı veya Düşük ovaryan yanıt için risk faktörlerinden herhangi birinin olması,
2. Önceki kötü ovaryan cevap (geleneksel stimülasyon protokollerinde ≤ 3 oosit olması)
3. Anormal ovaryan rezerv testi (Antral follikül sayısı 5-7'den az olması, AMH<0.5-1.1)

kriterlerinden en az ikisinin bulunması hasta için kötü ovaryan yanıtı tanımlayabileceği vurgulanmıştır. IVF sikluslarında başarı oranının stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısına bağlı olduğu düşünülürse, düşük over rezervli hastalarda ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayılarının artırılabilmesi amacı ile ovaryan stimülasyon protokollerine birçok adjuvanın eklenmesi ve farklı protokoller önerilmesine rağmen, bu tedavi protokollerinden herhangi birisini önermek için literatürde henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla kötü ovaryan yanıtlı hastaların yönetimi günümüzde halen tartışmalı olup tedavi seçenekleri arasında birbirine üstünlüğü saptanmış bir protokol bulunmamaktadır (6).

Biz bu çalışmada; kliniğimizde, aynı hastada birden fazla IVF tedavisi denenmiş DOR vakalarında uygulanan farklı iki protokolün (antagonist ve antagonist+letrozol) retrospektif olarak incelenmesi ve ovulasyon indüksiyon süreleri, kullanılan ilaç dozlarını, toplanan oosit sayılarını, fertilizasyon oranlarını, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının karşılaştırılmasını amaçladık. Bu sonuçlara göre bir fark tespit edebilirsek hastalarımıza da ağırlıklı olarak o protokolü uygulamayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

İnfertilite, reproduktif çağda olan bir çiftin herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmaksızın, en az bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanır (7). İnfertilite reproduktif çağdaki çiftlerin %15'ini etkilemektedir. Korunmasız geçen 12 aylık süre sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (8). Gebe kalamayan %10'luk kesim infertilite tedavileri için aday olmaktadır.

Fertilite oranları 20-25 yaş arasında maksimuma ulaşır. 30-32 yaşlar arasında rölatif bir azalma görülür ve 40 yaş sonrasında hızlı bir düşüşe geçer. Toplam fertilite oranları 25-29 yaşta %4-8 azalırken bu oran 30-34 yaş arasında %15-19, 35-39 yaşta %26-46 ve 40-45 yaşta %95 şeklinde azalma gösterir (9). Çiftlerin %85'i ilk bir yıl içinde gebe kalabildikleri için bu süre zarfında detaylı bir inceleme yapmak yalancı pozitif test sonuçlarının ve yararsız tedavi uygulamalarının artmasına yol açacağı ve spontan gebelik şansını kaçırabileceği için gereksizdir (10).

Bu süreyi beklemeksizin araştırılmaya başlanacak çiftler şu kriterler ile sınırlandırılmıştır;

- 35 yaş üstü kadınlar,
- Oligo/amenoreik kadınlar,
- Bilinen ya da şüphelenilen uterin, tubal hastalığı ya da endometriozisi olan kadınlar,
- Abdominal ve pelvik cerrahi geçiren kadınlar,
- Bilinen ya da şüphelenilen semen anormalliği mevcut olan erkekler,
- Geçirilmiş ürogenital cerrahi öyküsü ve genital patolojik bulgusu olan erkekler,
- Cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmiş olan erkekler (11).

İnfertilitenin yaygınlığı ve ana nedenlerini değerlendirmek için Fransa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada olguların üçte birinde tek başına kadın, beşte birinde de yalnız erkek infertilitesi sorumlu bulunmuştur. Ayrıca, %39 oranda hem erkek hem de kadında problem görülmüştür. Kadın infertilitesinin ana nedenleri olarak ovulasyon bozukluğu (%32) ve tubal hasar (%26) en sık tespit edilmiştir. Açıklanamayan infertilite oranı ise yaklaşık %9'dur (12).

2.1. FERTİLİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bir çiftin çocuk sahibi olabilmesinde en önemli faktör kadın yaşıdır. Kadın fertilitesi 24 yaşından sonra düşme eğilimindedir ve 37 yaşından sonra daha hızlı bir düşüş gösterir. Yaşa bağlı bu düşüş oosit kalitesinde bozulmayla ve anöploidi riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (13).

Kadınlar gibi erkekler de ileri yaşla beraber gonadal fonksiyonlarda azalma yaşamaktadır. Testosteron üretimi yaklaşık 40 yaşlarında azalmaya başlar. Bu azalmaya rağmen erkek fertilitesi 60'lı yaşlara hatta daha sonrasına kadar devam edebilir. İleri baba yaşında anöploidi riskinde artma gösterilmemiştir. Cinsiyet kromozom dizilimlerini etkileyebileceği bulunmuştur (14).

Koit zamanı, koit sıklığı, önceki kontrasepsiyon yöntemleri fertilitayı etkileyen diğer yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bunun dışında her iki partnerin sigara kullanımı, yüksek vücut kitle indeksi ve stres altında olmalarının fertilitaya olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.2. İNFERTİL ÇİFTİN İLK DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertil çiftin tedavi planını belirlemeden önce değerlendirilmesi tam yapılmalıdır.

İdealinde ilk muayenede partnerlerin ikisi de olmalıdır. Tam bir medikal, cerrahi ve jinekolojik öykü alınmalıdır. Özellikle menstruel siklus düzeni ile ilgili bilgi, pelvik ağrı ve önceki gebeliklerin sonuçları önemlidir. Pelvik inflamatuvar hastalık ve geçirilmiş pelvik cerrahi mutlaka sorgulanmalıdır. Aynı zamanda hipofiz, adrenal ve tiroid fonksiyonları ile ilgili sistemlerin gözden geçirilmesi yararlıdır. Galaktore, hirsutizm ve kilo değişiklikleri sorgulanmalıdır.

Erkek partnerde geçirilmiş cerrahi, enfeksiyon, genital travma ve ilaçlara dair öykü alınmalıdır. Anormallik düşünülüyorsa üroloji birimine konsülte edilmelidir.

Çifte koit sıklığı, disparoni ve seksüel disfonksiyon dahil üreme potansiyeline etki edebilecek faktörlerin öyküsü de önemlidir. Son olarak ailede primer ovaryan yetmezlik, ailede infertilite öyküsü, kistik fibrozis, konjenital veya gelişimsel defektler sorgulanmalıdır.

Fizik muayene boy, kilo, vücut yapısı, kıl dağılımı, tiroid muayenesi ve pelvik muayene bütünüyle yapılmalıdır.

Tedavi öncesi ideal olarak semen analizi, ovulasyonun teyidi, tubal açıklığın saptanması gibi ileri testler yapılmalıdır. Kronik hastalık durumunda gebelik öncesi değerlendirilme ve konsültasyon önerilmelidir (15).

Geçmişte infertilite değerlendirilmesi spermiyogram, HSG, postkoital test, endometrial biyopsi gibi çeşitli testler ve laparoskopiyi içeriyordu. Yayınlanmış çalışmalarda ise endometrial biyopsi ve postkoital testin güvenilir olmadığı gösterilmiştir.

2.3.İNFERTİLİTE NEDENLERİ

2.3.1. Erkek Faktör

Erkek faktörü tek başına infertil çiftlerin sadece %20'sinde infertilite nedeni iken %50 kadar çiftte eşlik eden faktör olabilir (16). Erkek infertilitesinin değerlendirilmesinde standart test semen analizidir. Semen örneği en az 2, en fazla 7 günlük cinsel perhiz sonrası verilmelidir. Semen örneği en fazla 1 saat içerisinde incelenmelidir. Anormal sonuçlarla karşılaşıldığında semen analizini 2-4 hafta sonra tekrarlamak gerekmektedir. Semen analizinde DSÖ'nün 2010 referans değerleri baz alınmaktadır (16).

Tablo 1: Semen Analizi İçin DSÖ Referans Değerleri

| Parametreler | En düşük referans değer |
|---|-------------------------|
| Semen volümü (ml) | 1.5 (1.4-1.7) |
| Total sperm sayısı (10 ⁶) | 39(33-46) |
| Sperm konsantrasyonu (10 ⁶ /mL) | 15 (12-16) |
| Total motilite (%) | 40(38-42) |
| Progresif motilite (%) | 32 (31-34) |
| Sperm morfolojisi(%) | 4 (3-4) |
| Vitalite (%) | 58 (55-63) |
| pH | >7.2 |
| Peroksidaz+Lökosit (10 ⁶ /mL) | <1 |
| MAR (Mixed antiglobulin reaction)Testi (%) | <50 |
| Immunobead testi | <50 |
| Seminal çinko (µmol/ejakulat) | >2,4 |
| Seminal fruktoz(µmol/ejakulat) | >13 |
| Seminal nötral glukozidaz(µU/ejakulat) | >20 |

2.3.2. Ovulatuvar Faktör

Kronik anovulasyon infertilitenin yaygın nedenlerindedir. Anovulasyon klinik prezantasyonu oligomenore ya da amenoredir. Çoğu anovulatuvar kadının düzensiz menstrüel siklusu vardır. Düzenli adet gören kadınlarda da nadiren anovulasyon görülmektedir. Ovulatuvar disfonksiyon nedenlerine bakıldığında %35 hipotalamik disfonksiyon, %15 hipofizer disfonksiyon, %50 ovaryan disfonksiyon kaynaklıdır. Hipotalamik disfonksiyon nedenleri kilo problemleri, yeme bozuklukları, stres ve yoğun egzersizdir. Hipofizer bozukluklara bakıldığında prolaktinoma, boş sella sendromu, Sheehan sendromu, Cushing hastalığı ve akromegalidir. Ovulatuvar disfonksiyonun en önemli nedenleri ise düşük over rezervi ve Polikistik Over Sendromu (PCOS)'dur. Tiroit hastalıkları da anovulasyonla ilişkilidir, tanıda atlanmaması gerekir. Anovulatuvar hastalar infertilite tedavilerinde başarılıdır ve normal çiftlere benzer fekundabilitesi vardır.

Ovulasyon tespitinde bazal vücut ısısı ölçümü ve midluteal serum progesteron ölçümü kullanılabilir. Ovulasyon sırasında korpus luterumdan salgılanan progesteron vücut ısısında artışa neden olmaktadır. Kesin kanıt ise progesteron değerinin 3 ng/ml üzerinde olması ile tanı konulur.

Over rezervini değerlendirmede ise birden fazla test kullanılabilir;

Bazal FSH ve östradiol; over rezervini test etmenin en kolay ve en sık kullanılan yoludur. 2. ve 4. Günler arası ölçüm planlanmalıdır. FSH 10-20 mIU/ml üzeri ve östrodiol 70 pg/ml üzeri bulunursa over rezervinin azaldığına dair uyarıcıdır (17).

Klomifen sitrat(CC) uyarı testi; Dinamik bir testtir. CC hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanan zayıf bir östrojen agonist/antagonistidir. Hipofizer gonadotropilerden FSH ve LH salınımına neden olur. Günümüzde over rezervini değerlendirmede nadiren kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Bazal serum FSH ve antral folikül sayımı ile karşılaştırınca DOR ve IVF sonrası gebeliği öngörmeye ek faydası saptanmamıştır (17).

Antral folikül sayımı; Vajinal ultrason ile siklusun 3. günü antral follikül sayımı yapılır. Zayıf cevabı öngörmeye iyi bir test, ancak gebelik olmayacağını öngörmeye zayıf bir test olarak kabul edilmiştir. Over rezervini belirlemede AMH testi ile aynı duyarlılığa sahiptir.

İnhibin B; TGF beta ailesinden glikoprotein hormon, FSH duyarlı antral follikül kohortu tarafından salgılanır, hipofizden FSH salgısını inhibe eder. 45pg/ml üzeri değerler kötü ovaryan yanıt ile ilişkili bulunmuştur.

AMH; Ovaryan rezerv taramasında faydalıdır ve ≤ 1.26 değerler zayıf cevap için iyi bir göstergedir. AMH antral ve prenatal folliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanır ve siklus gününden bağımsız bakılır (18).

2.3.3. Tubal Faktör

İnfertil kadınların yaklaşık %20'sinde bulunmaktadır. Risk faktörleri; geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, rüptüre appendiks, RİA öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsüdür. Bu risk faktörlerine rağmen tubal faktör tespit edilen çoğu kadında neden saptanamaz.

Tubal değerlendirilmede altın standart HSG' dir. Menstrüel kan akışı durduktan sonra erken foliküler fazda uygulanır. HSG tubal geçirgenliğin yanı sıra uterin kavitenin de araştırılmasına izin verir. Tanısal bir araç olması dışında terapötik faydaları da vardır (19).

2.3.4. Uterin Faktör

Uterin faktörün, infertilite nedenleri arasında sıklığı azdır, fakat mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Fertilitiyi etkileyebilecek uterin anomaliler; konjenital malformasyonlar, leiomyomlar, endometrial polipler ve intra uterin adezyonlardır. Konjenital uterin malformasyonların fertil grupta prevalansı %2-3 oranındadır, tekrarlayan gebelik kaybında prevalansı %10-13 oranındadır. Septat uterus en sık görülen uterin anomalidir ve reproduktif başarısızlık ve obstetrik komplikasyonlarla ilişkilidir. Uterin septumun histeroskopik reksizyonu özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda ve infertilite tedavisi başlayacağımız grupta önerilmektedir. Leiomyomlar infertil hastaların %5-10'ununda bulunmaktadır. Submuköz ve intramural kaviteyi deplase eden miyomların implantasyon oranlarını düşürdüğü ve submuköz miyomların histeroskopik olarak, intramural miyomların laparoskopik ya da laparotomik eksizyonunun infertilite tedavisinde başarıyı arttırdığı gösterilmiştir (20). Endometrial polip infertil hastaların %3-10'unda görülmektedir. Endometrial polipler implantasyon başarısızlığına neden olmaktadır. İnfertil hasta grubunda

submuköz miyomlarda olduğu gibi endometrial polipler de çıkartılmalıdır. İntrauterin sineşi (Asherman sendromu) bazal endometrium dokusunun travmaya uğraması sonucu oluşur. İntrauterin girişimler etyolojide rol oynamaktadır. En sık neden postpartum dönemde yapılan küretajlarla birlikte isteğe bağlı gebelik sonlandırmalarıdır. Terapötik küretajlar, miyomektomi, septum rezeksiyonu ve diğer uterin girişimler sonrası da oluşmaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz ve şistozomiazis enfeksiyonu endometriumun bazal tabakasında hasar meydana getirerek adezyonlar oluşturmaktadır. İntrauterin sineşi infertilite, amenore, hipomenore, ağrı ve tekrarlayan düşükle prezante olabilir. Tedavi histeroskopik rezeksiyondur ve işlem spontan gebelik şansını arttırmaktadır (20).

2.3.5. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftlerin temel infertilite değerlendirme sonuçlarının normal olması ile tanı konur. Temel değerlendirme mutlaka ovulasyonun tespiti, sperm analizi ve tubal patensin gösterilmesini içermelidir. Laparoskopi açıklanamayan infertil kadınların değerlendirilmesinde rutin bir yöntem değildir. Açıklanamayan infertilite, infertil çiftlerin %10-30'unda görülmektedir. Açıklanamayan infertilite, infertilite değerlendirilmesinde ortaya konulamayan fekundite defektinden kaynaklanmaktadır. Açıklanamayan infertilite 35 yaş üzeri kadınlarda, infertilite süresi uzun çiftlerde daha sık karşımıza çıkmaktadır. İnfertilite nedeni ortaya konamadığı için açıklanamayan infertilitede tedavi ampiriktir.

2.4. İNFERTİLİTEDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.4.1. Ovulasyon İndüksiyonu

Ovulasyon indüksiyonu; anovulatuvar hastada ovulasyonun stimülasyonuna karşılık gelen terimdir. Amaç gebeliğin sağlanması için ya anovulatuvar grupta monofoliküler gelişimi takiben ovulasyonun sağlanması, ya da ovulatuvar subfertil grupta multipl foliküler gelişime bağlı olarak fekunditenin artırılmasıdır.

Anovulatuvar subfertil grupta ovulasyon indüksiyonu ile tedavinin planlanmasından önce, problemin hipotalamus-hipofiz ve over aksındaki

lokalizasyonuna göre yapılan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) anovulasyon sınıflandırması ile hastanın sınıflaması yapılmalıdır (21).

Tablo 2 DSÖ Anovulasyon Sınıflaması

| | |
|---------------|---|
| Grup 1 | Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon |
| Grup 2 | Normogonadotropik hipogonadal anovulasyon |
| Grup 3 | Hipergonadotropik hipogonadal anovulasyon |

Normal fizyolojik foliküler gelişimde, erken foliküler fazda Folikül stimüle edici hormonun (FSH) yükselmesi ve plazma FSH konsantrasyonunun eşik değeri geçmesi ile folliküler gelişim başlar. Aynı kohort içinde gelişen folliküllerin eşik değerleri birbirinden farklıdır ve bu aynı kohorttaki foliküllerin gelişimindeki asenkronizasyonu açıklar. FSH penceresi açık kaldığı sürece folliküler gelişim devam eder ve büyüyen folliküllerden üretilen östrojen ve İnhibin B'nin negatif feedback etkisi ile serum FSH düzeyinin azalması bazı folliküllerin gelişiminin durmasına, FSH eşik değeri düşük olup, FSH sensitivitesi yüksek olan follikülün gelişmeye devam ederek dominant follikül olmasını sağlar. Ovulasyon indüksiyonunda monofoliküler gelişimde hedef normal fizyolojiyi restore etmek iken, multifoliküler gelişimde hedef, FSH penceresini mümkün olduğu kadar uzun tutup daha fazla follikülün gelişmesini sağlamaktır. Anovulatuvar grupta, birinci basamak ovulasyon indüksiyonunda kullanılan oral ajanlar ile tedavide temel prensip, genellikle ovulasyonu restore ederek, monofoliküler gelişim için ovaryen stimülasyon sağlamaktır. Genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılan oral ovulasyon indüksiyon ajanları klomifen sitrat, klomifensitrat ile alternatif kombine rejimler ve aromataz inhibitörleridir.

2.4.2. Klomifen Sitrat

Klomifen sitrat; oral uygulanan bir nonstroid/ antiöstrojenik ajandır. Seçilmiş hastalarda, uygulanım kolaylığı ve ucuz oluşu nedeniyle ilk basamak ovulasyon indüksiyonunda yer almaktadır. Selektif bir östrojen reseptör modulatörüdür. Agonist/antagonist etkileri vardır. (22). Klomifen sitrat tedavisi sırasında FSH ve LH düzeyleri yükselir. Klomifen sitrat hipergonadotropik

hipogonadizmde etkisizdir. Ek olarak hipogonadotropik hastalarda da sıklıkla etkisizdir. Özellikle oligo/ anovulatuvar PCOS' lu hastaların ovulasyon indüksiyonunda ilk basamakta uygulanır. 6 siklus üzerinde kullanımı önerilmemektedir. Genellikle PCOS' lu anovulatuvar kadınlarda günlük 100-150 mg. CC dozlarında 3 siklusta ovulasyon elde edilememişse CC' ye rezistan kabul edilir (23).

CC açıklanamayan infertilitesi bulunan kadınlar içinde en sık reçete edilen ilaçtır. Plasebo ile kıyaslandığında CC gebelik şansını arttırmaktadır (24). Tedavi süresi 3-4 ay ile sınırlandırılmalı ve sonrasında tedavi planı değiştirilmelidir.

2.4.3. Letrozol-Aromataz inhibitörleri

Aromataz, östrojenlerin üretiminde hız sınırlayıcı aşamayı katalize eden bir mikrozomal sitokrom P450 hemoprotein içeren enzimdir. Bu aşamalar sırasıyla androstenedion ve testosteronun sırasıyla üç hidroksilasyon aşaması ile estron ve estradiole dönüştürülmesidir. Seçici inhibisyon için iyi bir hedefdir, çünkü östrojen üretimi biyosentetik sekansta bir terminal basamağıdır. Aromataz aktivitesi, yumurtalıklar, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer ve meme dahil olmak üzere birçok dokuda mevcuttur.

Aromataz inhibitörleri, meme kanseri olan menopoz sonrası kadınlar için adjuvan endokrin tedavisi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Polikistik over sendromu (PKOS) gibi anovulatuvar infertilite olan hastaların tedavisinde ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) için kullanılabilir. (25)

Letrozol ve anastrozol, güçlü, geri dönüşümlü, kompetatif, nonsteroidal aromataz inhibitörleri olan triazol (antifungal) türevleridir. Menopoz sonrası kadınlarda, 1 ila 5 mg / gün dozlarında, bu ilaçlar östrojen biyosentezini yüzde 97 ila > 99 oranında inhibe eder ve bu da çoğu hassas immünoassay tarafından tespit edilen seviyelerin altında östrojen konsantrasyonlarına neden olur. Oral uygulamadan sonra tamamen emilirler ve yaklaşık 45 saatlik bir ortalama terminal yarı ömrüne sahiptir (aralık 30 ila 60 saat); eliminasyon esas olarak hepatiktir.

Letrozol, PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için tercih edilen ilaç olarak kabul edilmektedir. Alternatif olarak kullanılan metformin ile Klomifen sitrat, bu popülasyon için ilk sıradaki ilaç olmuştur. Bununla birlikte hem klomifen hem de

metformin canlı doğum oranları için letrozolden daha az etkili görünmektedir (23). Klomifen sitrata göre avantajları; teorik olarak çoğul gebelik riskini azaltması, yüksek dozlarda monofoliküler gelişim, daha kısa yarı ömür, periferik östrojen reseptör blokajı yapmaması nedeniyle endometrium üzerinde doğrudan anti-östrojenik yan etkisini olmamasıdır.

Letrozol reçetelendiğinde, başlangıç dozu 2,5 mg / gün, spontan menstürel kanama veya progestin kaynaklı kanamayı takiben 3 ila 7 günler kullanılır. Ovulasyon meydana gelmezse, doz 5 mg / güne, maksimum 7,5 mg / güne kadar yükseltilebilir. Yüksek dozların (7,5 mg), klomifen sitrat ile görülene benzer endometriyumun incelmeye ile ilişkili olduğu görülmektedir (25).

2.4.4. İntauterin İnseminasyon (IUI)

İntrauterin inseminasyon, en az bir tubanın geçirgen olduğu durumlarda birçok infertilite olgusunda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. IUI aynı zamanda YÜT öncesinde daha ucuz bir yöntem olması nedeni ile ara bir basamak olarak da kabul edilebilir. Spontan veya uyarılmış sikluslarda IUI yapılabilir. IUI başarı oranını belirleyen en önemli faktör kadın yaşıdır. IUI yapılan hastalarda sıkça rastlanan endikasyonlar; servikal faktöre bağlı infertilite, ejakulatuar disfonksiyon (seksüel disfonksiyon ve impotans), erkek faktör infertilite, açıklanamayan infertilite ve evre I-II endometriyozisdir (26). IUI zamanlamasında aktif enfeksiyon varlığı ile karşılaşılabilir. Bu enfeksiyonlar servikal, intrauterin ve pelvik enfeksiyonlardır. Yakın zamanda tanı almış veya IUI esnasında saptanan pürülan servikal akıntı varlığında işlem uygulanmamalıdır. Bunun dışında tubal patoloji, gebeliğin kontrendike olduğu durumlar, genital kanalda nedeni açıklanmayan kanama durumunda da IUI yapılmamalıdır (27). Özellikle erkek nedenli infertilite olgularında, çiftlerin yaklaşık olarak %20'si terapötik inseminasyon için adaydır. Başlıca inseminasyon endikasyonları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3 Terapötik İnseminasyon Endikasyonları

| |
|--|
| 1. Anatomik yapı veya koital bozukluklar -ciddi hipospadias -vaginismus - retrograt ejakülasyon -impotans -aşırı retroversiyon |
| 2. Sperm bozuklukları -oligospermi -sperm volümünün azlığı -sperm volümünün fazlalığı -motilite azlığı |
| 3. Postkoital test bozukluğu |
| 4. Servikal mukus bozuklukları |
| 5. Ovülasyon indüksiyonu yapılanlar |
| 6. İmmünolojik faktör varlığı |
| 7. Nedeni açıklanamayan infertilitelere |

2.4.5. İn Vitro Fertilizasyon-Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon

(IVF-KOH)

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH), IVF tedavisi dahilinde overlerden en ideal sayı ve kalitede oosit elde etmek amacı ile aynı siklusta çok sayıda follikülün geliştirilmesidir. Tanım olarak ovulasyon indüksiyonundan farkı da multipl folikül gelişiminin hedeflenmesidir.

1970'li yıllardaki ilk uygulamalardan itibaren KOH, IVF'in temel basamaklarından birini oluşturmaktadır. Oosit kalitesini ve canlı doğum oranlarını artırmak, düşük over rezervi olan hastalarda over yanıtını iyileştirmek ve ovaryan hiperstimülasyon riskini azaltmak amacıyla çeşitli KOH protokolleri geliştirilmiştir. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonist veya antagonistleri kullanılarak hipofizer down-regülasyon sağlanarak veya down-regülasyon olmadan farklı gonadotropinlerin kullanıldığı çeşitli tedavi protokolleri vardır. Her hastaya uyacak tek bir protokol olmadığından uygulanacak tedaviler kadının yaşını, over rezervini, endokrin durumunu, endometriozis, polikistikover sendromu (PKOS) ve over kisti gibi ilişkili durumları göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir. Ayrıca, KOH

protokolü tedavi masrafları ve kadının tercihi açısından çiftlerle birlikte değerlendirilerek seçilmelidir.

İlk IVF bebeği Louise Brown, Dr Patrick Steptoe ve Roberts Edwards'ın bir dekat süren çalışmaları sonucu 1978'de İngiltere'de doğdu. Bu teknoloji sayesinde 1970'lerden günümüze 1 milyondan fazla bebeğin doğduğu tahmin edilmektedir. IVF başarısını arttıran en önemli modifikasyonlardan biri multifoliküler gelişimi uyaran gonadotropinlerin kullanılması olmuştur (28).

Tablo 4 IVF Sikluslarında Kullanılan İlaçlar

| |
|---|
| Gonadotropinler (ÜrinerFSH/ rekombinant FSH/ rekombinant LH / Human Menapozal Gonadotropin- HMG) |
| GnRH Agonist (Gonadorelin, Triptorelin, Nafarelin, Buserelin, Leuprolid, Goserelelin) |
| GnRH Antagonist (Ganirelix ve Cetrorelix) |
| Progesteron |
| Human Koryonik Gonadotropin (HCG) |
| Aromataz İnhibitörleri (letrozol) |

Gonadotropinler

1970'lerde kullanılan ilk jenerasyon gonadotropinler menopozal kadınların idrarından elde edilen 1:1 oranında FSH ve LH içeren HMG'den oluşmaktaydı. 1980'lerin başlarından itibaren protein pürifikasyon teknolojisindeki gelişmeler ile 75 IU FSH başına 1 IU'den daha az LH içeren pürifiye FSH ve 0.1 IU'den daha az LH içeren highly pürifiye FSH tedavi protokollerinde yer almaya başlamıştır. Geçmişte yapılan sistematik derlemelerden birinde HMG ile karşılaştırıldığında P-FSH veya HP-FSH ile stimüle IVF sikluslarında siklus başına daha yüksek klinik gebelik oranları bildirilmişken daha sonraki bir derlemede bu üriner gonadotropinlerde klinik gebelik oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir (29). İlerleyen zamanda rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler LH aktivitesiz rekombinant FSH (r-FSH) üretimine olanak sağlamıştır. Rekombinant ilaçlarla hastaya uygulanan ilaç dozunun kesin biliniyor olması ve preparatlarda ilaç partileri arası farklılık olmaması büyük avantaj teşkil etmektedir.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sikluslarında ovaryan stimülasyonda HMG ve r-FSH etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Üç derlemede r-FSH tüm

üriner gonadotropinlerle (HMG, P-FSH, HP-FSH) karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (29). Yine başka üç derlemede r-FSH, HMG ile karşılaştırılmış ve HMG ile canlı doğum oranlarında %5, %18 ve %20 oranında rölatif artış saptanmıştır (29-30). 2009 yılında Baker ve ark. tarafından yapılan çok merkezli randomize çalışmada HP-FSH ve r-FSH karşılaştırılmış, ortalama oosit sayısı, klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranları açısından iki ajan arasında fark olmadığı saptanmıştır (31). Daha yakın zamanda, 2012 yılındaki Cochrane derlemesinde 9606 kadını içeren 42 çalışma dahil edilmiş, IVF veya ICSI tedavi sikluslarında r-FSH'nın ovaryan stimülasyondaki etkinliği diğer üriner gonadotropinlerle (HMG, P-FSH, HP-FSH) karşılaştırılmış, gebelik sonuçları ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişimi açısından fark saptanmamıştır (32). Donmuş embriyo transfer sikluslarında da r-FSH ve üriner gonadotropinler arasında kümülatif canlı doğum ve klinik gebelik oranları açısından fark saptanmamıştır. R-FSH, HMG ve HP-HMG ile karşılaştırıldığında az bir farkla r-FSH grubunda daha düşük canlı doğum oranları saptanmıştır. Ancak, yazarlar mevcut gonadotropinlerin etkinlik ve güvenilirlik açısından eşit olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak, IVF/ICSI tedavi sikluslarında herhangi bir gonadotropin seçeneğinin diğerine üstünlüğünü gösteren veriler yetersizdir. KOH'da gonadotropin seçimi ürünün ulaşılabilirliğine, kullanım kolaylığına ve maliyetine göre yapılmalıdır.

KOH'ta LH desteği açısından HMG veya HCG eklenmesi konusu tartışmalıdır. Ancak hipotalamik amenorede ve LH düzeylerinin aşırı derecede baskılandığı GnRH antagonist tedavilerde durumlarda mutlaka LH aktivitesi içeren bir gonadotropin seçilmelidir (33). Günümüzde çoğu stimülasyon protokolu 150- 300 IU/gün (standart başlama dozu çoğu hastada 225 IU/gün) gonadotropin dozu ile başlamaktadır (33). Klinisyenler, kadın yaşı ve antral follikül sayımı (AFC), anti-mülleryan hormon (AMH) seviyesi ve/veya erken folliküler faz FSH ve estradiol (E2) seviyeleri gibi over rezerv testlerini kullanarak başlangıç gonadotropin dozuna karar verirler. Düşük over rezervi olduğu düşünülen veya bilinen kadınlarda 450 IU üzerindeki dozlarda daha fazla oosit ve daha yüksek gebelik oranları elde edilmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (34).

GnRH Agonist

GnRH hormonu bir dekapeptid yapısındadır (pGlu-His-TrpSer-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly.NH₂) ve ilk olarak Schally ve ark tarafından 1971 yılında bulunmuştur (35). Hipotalamik nöronlar tarafından prekürsör polipeptidler halinde salınır. İki-dört dakika kadar kısa bir yarılanma ömrüne sahiptirler ve bu özellikleri 5-6, 6-7 ile 9-10 numaralı aminoasitler arasındaki bağların çabuk yıkılmasına bağlıdır. Altı numaralı aminoasitin pozisyonunun veya C terminaline glisin-amid yerleştirilmesi uzun yarılanma ömrüne sahip GnRH agonistlerinin üretilmesini sağlamaktadır.

GnRH agonistleri intramuskuler, intranasal veya cilt altı şeklinde tatbik edilebilirken oral olarak kullanılamazlar.

İlk uygulandığında bir alevlendirici etkisi mevcuttur ve bu dönemde dolaşımında artmış FSH ve LH seviyeleri tespit edilmektedir. Bu etki özellikle bireyin kendi yüksek GnRH ve düşük östrodiol seviyelerinin artmış gonadotropin uyarımı yaptığı erken folliküler dönemde en yüksektir. İlaç uygulanmasından yaklaşık 1-3 hafta sonra ise hipogonadotropik hipogonad durum oluşmaktadır. Duyarsızlık sürecindeki ilk neden muhtemel reseptör sayısındaki azalma ve reseptörlerin efektör sistemden ayrılmalarıdır. İlginç olarak bu dönemde sadece çok duyarlı yöntemlerle test edilebilen biyolojik olarak inaktif gonadotropinler halen üretilmektedir; ancak seviyeleri oldukça düşüktür.

GnRH agonsitleri ile tedavi sadece yardımcı üreme teknikleri kapsamında değil endometriosis, uterin leiomyoma, erken puberte ve özel tıbbi durumların varlığında (örneğin hemorajik diyatezler) artmış menstrual kanamayı önlemek amacıyla da uygulanabilmektedir.

IVF sikluslarında GnRH agonist kullanımı prematür LH pikini engelleyerek, folliküller gelişimi iyileştirerek ve elde edilen oosit sayısını artırarak siklus iptal oranlarını azaltır, KOH'u optimize eder (36).

GnRH Antagonist

GnRH antagonistleri mevcut GnRH hormonundaki aminoasitlerden birden çoğunun yer değiştirmesiyle ortaya çıkarılabilmektedir. Mevcut GnRH antagonistleri ilgili reseptöre bağlandıktan sonra kompetatif inhibisyon yaparlar ve fizyolojik

GnRH'ın bağlanmasına izin vermezler. Bundan dolayı agonistlere göre çok daha ani bir teropatik etki ortaya çıkar ve 24-72 saat içinde tüm etkinliklerini gösterirler. Günümüzdeki GnRH antagonistleri sadece yardımcı üreme tekniklerinde değil, tıpkı GnRH agonistleri gibi prekoks puberte, endometriosis ve prostat kanserinin tedavisinde de kullanılabilirler (37).

Human Koryonik Gonadotropin

Endojen LH pikini taklit etmek üzere mayozun tamamlanması, foliküler rüptür, korpus luteum oluşumu ile luteinizasyon amaçları ile kullanılmaktadır.

10mm üzeri antral foliküllerde FSH ve LH/HCG reseptörleri vardır. İdeal HCG zamanı folikül büyüklüğü 18-20mm arasında olduğunda önerilmektedir. HCG sonrası oosit toplama zamanı ise 36. saat olarak planlanmalıdır (38).

Luteal Faz Desteği-Progesteron

Progesteron, korpus luteum tarafından üretilen ve endometriyumun embriyonun tutunması ve gebelik için hazırlanmasını sağlayan hormondur. Yardımcı üreme teknikleri kullanıldığında GnRH agonistlerinin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan LH supresyonu, luteal faz yetersizliğine neden olabilmektedir. IVF sonrası luteal destek olarak progesteron kullanımının implantasyon ve gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiş, bu nedenle progesteron kullanımı rutin uygulamalar arasına girmiştir (39).

Yapılan çok merkezli, randomize, prospektif bir çalışmada luteal faz desteği olarak vajinal Crinone (%8) progesterone kullanımının da IM progesterone kullanımı kadar etkili olduğu gösterilmiştir (40). Yapılan bir diğer randomize prospektif bir çalışmada günde iki kez kullanılan Crinone (%8) jel ile IM progesterone bir oosit donasyon programında karşılaştırılmış ve gebelik oranları arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir (41).

2.3.6 IVF'te Tedavi Protokolleri

Önceleri KOH için geleneksel protokoller kullanılıyordu. Bu tedaviler multifoliküler gelişim ve yüksek çoğul gebelik oranları ile ilişkili idi. Ancak KOH protokollerinin gelişmesine, embriyoloji alanındaki gelişmelere ve verimliliğin

artmasına bağlı olarak daha az sayıda embriyo transferi ile yüksek gebelik şansı elde edilebilmesi, g¼n¼m¼zde KOH stratejisini de değiştirmiştir (42). Daha önceleri hedef m¼mk¼n olduğunca çok sayıda oosit elde etmek iken, g¼n¼m¼zde hedeflenen kısıtlı sayıda ama iyi kalitede oosit elde edilmesidir. Bu durum kullanılan protokollere, ilaç gruplarına ve dozlarına da yansımakta ve eskiye oranla daha hafif stim¼lasyon şemaları tercih edilmektedir. KOH protokolleri seçmede en temel fakt¼rlerden biri de hastanın over rezerv durumudur.

T¼p bebek sikluslarında en çok kullanılan protokoller aşağıda sıralanmıştır.

- a.GnRH agonist- uzun protokol
- b. GnRH agonist flare protokol
- c. GnRH antagonist- kısa protokol
- d.Freeze “all” protokol¼

GnRH antagonist protokol: Bu protokol g¼ncel protokold¼r ve her hastada kullanılabilir. Adetin 1-3. G¼nleri arasında başlangıç kan ¼stradiol d¼zeylerine bakılır. İstenilen ovulasyon baskılaması için ¼stradiol d¼zeyi 60 pg/ ml altında olmalıdır.g¼nl¼k gonadotropin dozu başlanır. Genellikle 225 IU (150- 300 IU) tercih edilir. 5-6. G¼nde ¼stradiol ve transvaginal sonografi yapılır; bulgulara g¼re gonadotropin dozu bireyselleştirilir. En ¼nde giden follik¼l¼n 13-14 mm çapa ulaştığında ve / veya ¼stradiol 600 pg/ ml üzerine çıktığı g¼nde tek doz 0.25 mg GnRH antagonist başlanır. G¼nl¼k antagonist kullanımı HCG g¼n¼ne kadar, HCG g¼n¼ de dahil olmak üzere devam edilir. HCG g¼n¼nden 36 saat sonra OPU yapılır. Aynı g¼n matur oositlere (metafaz II) IVF / ICSI yapılır. Sonrasında 2-5. G¼nlerde embriyo transferi gerçekleştirilir. HCG g¼n¼nden itibaren oral veya vaginal progesteron desteği sağlanır. Amaç erken LH artışını engellemek ve bu şekilde baskılayıcı bir ajan yardımına gerek duyulmadan çoklu follik¼l gelişimi sağlanabilmektedir (43).

2.5.D¼ř¼K OVER REZERVİ

D¼ř¼k over rezervi (DOR) tanımı mens g¼ren reproduktif yaştaki bir kadının ovaryan stim¼lasyona k¼t¼ yanıt vermesi ya da kendi yaş grubundaki diğer kadınlara g¼re fekunditesinin azalması olarak ifade edilebilir (44).

Azalmış over rezervinin nedeni multifaktöryel ve heterojen olmakla birlikte; genetik, otoimmün, enfeksiyöz, metabolik veya iatrojenik nedenlerden kaynaklanabilir. Bunun yanısıra, azalmış over rezervli kadınların çoğu altta bilinen herhangi bir neden olmaksızın, izole ve sporadik vakalardır. Kötü over yanıtı, gonadotropin ile ovarian stimülasyon sonrası yetersiz matür folikül gelişimi ve buna bağlı olarak az sayıda oositin elde edilmesi olarak tanımlanabilir. Aynı yaştaki kadınları farklı over rezervine ve üreme potansiyeline sahip olmasını açıklayan iki önemli teori vardır. Bu durum, ya her iki overde intrauterin yaşamın 18-22. gebelik haftasında ulaşılan maksimum primordial folikül sayısının az olması ya da bu aşamadan sonra gerçekleşen primordial folikül kaybının çeşitli faktörlerin etkisiyle akselere olması ile açıklanabilir (45).

Over rezervini değerlendirmek ve kötü over yanıtını öngörebilmek için bazal FSH seviyesi, antral follikül sayısı, serum AMH seviyesi gibi belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan bu belirteçlerin çoğu oosit sayısı hakkında bir fikir vermekle birlikte oositin kalitesini öngörmekte yetersizdir. Bu nedenlerden dolayı, kadın yaşı hala en önemli belirteç olmaya devam etmektedir (44).

Kötü over yanıtının prevalansı %5,6-35,1 olarak bildirilmektedir. Kötü over cevabının asıl nedeni yüksek olasılıkla azalmış over rezervi ve FSH'ya duyarlı follikül sayısındaki azalmadır. Normal yanıtı olgularla karşılaştırıldığında, kötü over yanıtı hastalarda gebelik oranları daha düşük olup, bu oran yaş ve toplanan matür oosit sayısı ile yakından ilişkilidir. Literatürde kötü over yanıtı olguları tanımlayan çok farklı tanı kriterleri bulunmakla birlikte, 2011 yılında ESHRE kötü over yanıtı olgularla ilişkili çalışma grubu tanımlamayı Bologna kriterleri adı altında standardize etmiştir. Buna göre, belirtilen 3 tanı kriterinden en az ikisinin olması tanı için gereklidir.

- İleri maternal yaş (≥ 40 yaş) veya kötü over cevabı için herhangi bir risk faktörü (kemoterapi, radyoterapi, ovaryan cerrahi, vs.) varlığı;
- Daha önceden yapılan konvansiyonel stimülasyon sonrası ≤ 3 oosit elde edilmiş olması
- Azalmış over rezerv testi varlığı (Antral folikül sayısı $< 5-7$ ve/veya $AMH < 1.2$ ng/mL) (5).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın protokolü T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik kurul komitesi tarafından 2018/ 5-11 numaralı karar ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Tüp Bebek Merkezi arşivinden Ocak 2017 ile Aralık 2018 arasındaki verilerin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Buna göre Tüp Bebek Merkezinde OPU işlemi Gerçekleştirilmiş 246 DOR olgu dosyası tarandı. Demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, sonografik değerleri, tedavi protokolleri ve tedavi sonuçları kaydedildi.

DOR olguları seçilirken hastaların AMH ve FSH değerleri ile antral follikül sayıları kriter olarak alındı. Bu doğrultuda taranan 246 olgu dosyasında iki veya daha fazla kez tedavi denenmiş 41 olgu çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından elde edilen bilgiler araştırmanın yazarları tarafından literatür derlemesi ile oluşturulan olgu rapor formuna kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; AMH ve FSH değerleri, bazal AFC ile DOR tanısı almış hastalar incelendiğinde bu hastaların hepsinde gonadotropinlere ilave olarak antagonist ve/veya letrozol ile siklusların desteklendiği görüldü. Aynı hastaya ait ardışık tedaviler ele alındı. Bu hasta grubu içinden 2 veya daha fazla ardışık tedavi denenmiş olan hastaların benzer GnRH antagonist siklusları ile antagonist+letrozol kombine siklusları karşılaştırıldı.

Çalışmamıza dahil edilen 41 olgunun hepsi en az iki siklus tedavi yapılmış olan hastalardı. Bu hastaların hepsine en az bir antagonist ve en az bir antagonist+letrozol siklus yapıldığı saptandı. Birden fazla antagonist veya birden fazla antagonist+letrozol siklusu olan hastalarda seçim yaparken, tedaviler arası süreleri birbirine en yakın ve çalışma tarihine göre en son yapılmış güncel sikluslar tercih edildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri: Düşük over rezervi tanısı dışındaki bir infertilite nedeni ile tedavi alan (PCOS, Açıklanamayan infertilite vb.) ve DOR tanısına ek infertilite nedeni olan (Erkek Faktörü olanlar) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tedavi siklus süreleri arasında 6 aydan uzun zaman olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Sadece bir siklus denenmiş DOR olguları da çalışma haricindedir. Ayrıca DOR tanısı olup iki ve üzeri tedavi almış ancak antagonist protokolü sonrasında antagoniste ek letrozol kullanılmayan hastalar da çalışma dışında tutulmuştur.

Retrospektif veri taraması / retrospektif olgu kontrol tipinde gerçekleştirilen çalışma verilerinin istatistiksel analizleri SPSS versiyon 20 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bulgular sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum-maksimum; kategorik değişkenler için frekans ve yüzde ile sunuldu. Farklı tedavi protokolleri ile yapılan uygulamalarda sayısal değişkenlerin incelenmesinde Bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın hepsine antagonist ve antagonist+letrozol protokolleri uygulanmıştır.

Çalışma grubunda yaş ortalaması 34.3 (± 4.25), BMI ortalaması 25.1(± 4.31) kg/ m², gravida ortalaması 0.2, abortus ortalaması 0.1, adet düzeni ortalaması 26.2 (± 4.82) gün, erkek yaşı ortalaması 37.3 (± 4.73), evlilik süresi ortalaması 8.1 yıl, infertilite süresi ortalaması 7.4 yıl olarak saptanmıştır. Sigara kullanımını 6 (%14.6) hastada bulunmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5 Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

| | N | Minimum | Maximum | Ortalama | Standart sapma |
|--------------------|----|---------|---------|----------|----------------|
| Yaş | 41 | 24.0 | 41.0 | 34.36 | 4.25 |
| BMI | 41 | 17.0 | 35.0 | 25.12 | 4.31 |
| Gravida | 41 | 0 | 1.0 | 0.24 | 0.43 |
| Parite | 41 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Canlı doğum sayısı | 41 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Abortus | 41 | 0 | 1.0 | 0.17 | 0.38 |
| Adet düzeni | 41 | 0 | 35.0 | 26.26 | 4.82 |
| Erkek yaşı | 41 | 27.0 | 47.0 | 37.36 | 4.73 |
| Evlilik süresi | 41 | 1.5 | 20.0 | 8.17 | 5.26 |
| İnfertilite süresi | 41 | 1.5 | 20.0 | 7.47 | 5.10 |

Hastalarımızın sikluslarının 2. veya 3. günde yapılan laboratuvar tetkiklerinde bazal serum değerleri ortalaması şu şekilde bulunmuştur: FSH 11.24 IU/L, LH 4 IU/L, östradiol 39.69 ng/L, TSH 1.49 IU/L, Prolaktin 16.56 µg/L, Progesteron 0.79 µg/L ve AMH 0.68 ng/ml' dir (Tablo 6).

Tablo 6 . Antagonist protokol bazal serum FSH, LH, E2, TSH, PRL, Progesteron, AMH değerleri

| | N | Minimum | Maximum | Ortalama | Standart sapma |
|-------------|----|---------|---------|----------|----------------|
| FSH | 41 | 0.93 | 28.50 | 11.24 | 5.31 |
| LH | 41 | 0.01 | 9.09 | 4.64 | 2.43 |
| E2 | 41 | 1.20 | 103.00 | 39.69 | 20.01 |
| TSH | 41 | 0.01 | 3.20 | 1.49 | 0.85 |
| PRL | 41 | 5.25 | 39.90 | 16.56 | 8.10 |
| Progesteron | 41 | 0.06 | 2.52 | 0.79 | 0.49 |
| AMH | 41 | 0 | 1.30 | 0.68 | 0.34 |

Hastaların aynı şekilde antagonist/ letrozol siklusunun 2 veya 3. günde yapılan laboratuvar tetkiklerinde bazal serum değerleri ortalaması şu şekilde bulunmuştur: FSH 4.58 IU/L, LH 5.23 IU/L, Östradiol 49.97ng/L, TSH 1.52 IU/L, Prolaktin 14.89 µg/L, Progesteron 0.82 µg/L ve AMH 0.68 ng/ml'dır (Tablo 7).

Tablo 7 Antagonist /Letrozol protokol bazal serum FSH, LH, E2, TSH, PRL, Progesteron, AMH değerleri

| | N | Minimum | Maximum | Ortalama | Standart sapma |
|-------------|----|---------|---------|----------|----------------|
| FSH | 41 | 3.59 | 13.68 | 4.58 | 2.11 |
| LH | 41 | 0.99 | 21.90 | 5.23 | 3.49 |
| E2 | 41 | 20.00 | 116.0 | 49.97 | 23.78 |
| TSH | 41 | 0.18 | 3.50 | 1.52 | 0.75 |
| PRL | 41 | 5.06 | 27.46 | 14.89 | 5.95 |
| Progesteron | 41 | 0.14 | 2.24 | 0.82 | 0.58 |
| AMH | 41 | 0 | 1.30 | 0.68 | 0.34 |

Antagonist protokol uygulamasında Oİ süresi ortalaması 8.87 (± 2.71) gün, antagonist+letrozol uygulamasında ise 7.63 (± 1.95) gün olarak saptanmıştır. Antagonist+letrozol uygulamasında KOH süresi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0.015$) (Tablo 8).

Antagonist uygulamasında toplam gonadotropin dozu ortalaması 2807 IU, Antagonist+letrozol uygulamasında ise 2151 IU olarak saptanmıştır. Antagonist+letrozol uygulamasında toplam gonadotropin dozu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8 KOH süresi ve GnRH Antagonist kullanılan gün sayısı açısından grupların karşılaştırılması

| | | Ortalama | N | Standart sapma | p |
|--------------------------|-------------------------|----------|----|----------------|-------|
| KOH süresi | Antagonist | 8.87 | 41 | 2.71 | 0.015 |
| | Antagonist+ Letrozol | 7.63 | 41 | 1.95 | |
| Toplam gonadotropin dozu | Antagonist | 2807.62 | 41 | 1125.55 | 0.001 |
| | Antagonist+ Letrozol | 2151.21 | 41 | 649.61 | |

Antagonist siklusunda antagoniste başlanılan gün ortalaması 5.9 gün iken antagonist+letrozol uygulamasında ise antagonist başlanılan gün 5.7 olarak saptanmıştır. Antagonist başlanılan gün ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır ($p=0.603$) (Tablo 9).

Antagonist siklusunda antagonist kullanılan gün sayısı ortalaması 4.8 gün, antagonist+letrozol uygulamasında ise 3.9 gün olarak saptanmıştır. Antagonist+letrozol siklusunda antagonist kullanılan gün süresi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0.033$) (Tablo 9).

Tablo 9 GnRH Antagonist başlanılan ve kullanılan gün sayısı açısından grupların karşılaştırılması

| | | Ortalama | N | Standart sapma | P |
|---------------------------------------|---------------------|----------|----|----------------|-------|
| GnRH Antagonist başlanılan gün | Antagonist | 5.95 | 41 | 2.25 | 0.603 |
| | Antagonist+Letrozol | 5.70 | 41 | 1.99 | |
| GnRH Antagonist kullanılan gün sayısı | Antagonist | 4.80 | 41 | 1.92 | 0.033 |
| | Antagonist+Letrozol | 3.97 | 41 | 1.42 | |

Antagonist siklusunda HCG günü kan östradiol ortalaması 776 ng/L, antagonist +letrozol uygulamasında ise 557 ng/L olarak saptanmıştır. Antagonist + letrozol siklusunda HCG günü kan östradiol değeri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p=0.002) (Tablo 10).

Tablo 10 HCG günü kan Östradiol değerleri açısından grupların karşılaştırılması

| | | Ortalama | N | Standart sapma | P |
|--------------------|---------------------|----------|----|----------------|-------|
| HCG günü Östradiol | GnRH Antagonist | 776.24 | 41 | 376.46 | 0.002 |
| | Antagonist+letrozol | 557.43 | 41 | 403.58 | |

Hastaların tedavi takibinde HCG günü yapılan sonografik değerlendirme ile oluşan folikül sayıları sağ ve sol over olmak üzere kaydedilmiştir ve toplam follikül sayıları ele alınmıştır. Buna göre yapılan istatistiksel değerlendirmede toplam oluşan follikül sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gözlenmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11 Toplam follikül sayısı açısından grupların karşılaştırılması

| | | Ortalama | N | Standart sapma | P |
|------------------------------|-----------------------|----------|----|----------------|-------|
| Toplam oluşan folikül sayısı | GnRH antagonist | 2.43 | 41 | 1.94 | 0.572 |
| | Antagonist + letrozol | 2.70 | 41 | 2.13 | |

Hastaların IVF sonrası embriyo durumları detaylı incelendi ve antagonist kullanılan hastalarda transfere giden embriyo günlerine bakıldı. Toplam 11 embriyo 2. gün, 11 embriyo 3. gün, toplam 2 embriyonun ise 5.günde transfer edildiğini gördük. Antagonist +P sikluslarında ise toplam 9 embriyo 2.gün, 29 embriyonun 3.gün, toplam 3 embriyonun da 5.gün transfer edilmiş olduğunu gördük. (Tablo 12).

Tablo 12 Embriyo transfer günleri ve sayıları

| | Antagonist | Antagonist + letrozol |
|-------|--|---|
| 2.gün | 7 hastada 1 embriyo 2 hastada 2 embriyo | 7 hastada 1 embriyo 1 hastada 2 embriyo |
| 3.gün | 9 hastada 1 embriyo 1 hastada 2 embriyo | 11 hastada 1 embriyo 9 hastada 2 embriyo |
| 5.gün | 1 hastada 2 embriyo | 1 hastada 1 embriyo 1 hastada 2 embriyo |

Hastaların OPU sonrası oosit sayıları ve kaliteleri, fertilizasyon durumları, transfer edilme durumları ve transfere gidilemedi ise nedenleri incelendi. Antagonist uygulamasında siklus iptal sıklığı %48, antagonist+letrozol uygulamasında ise %24'dür. Antagonist+letrozol uygulamasında siklus iptal sıklığı oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 13 Gruplar arasında siklus iptal durumlarının karşılaştırılması

| | Transfer | | Siklus iptali | |
|-----------------------------|----------|-------|---------------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde |
| Antagonist (n=41) | 21 | 51.2 | 20 | 48.8 |
| Antagonist +letrozol (n=41) | 31 | 75.6 | 10 | 24.4 |
| Ki-kare test, p<0.001 | | | | |

Antagonist uygulamasında 20 hastada, antagonist +letrozol uygulamasında 10 hastada siklus iptali olmuştur. Gruplara göre siklus iptal nedenleri ve hasta sayıları Tablo 14’de sunulmuştur. Gruplar arasında en sık siklus iptal nedenleri benzer gözlenmektedir.

Tablo 14 Siklus iptali nedenleri

| Antagonist + letrozol | | Antagonist | |
|-----------------------|------|---------------------|------|
| | Sayı | | Sayı |
| Fertilizasyon yok | 4 | Fertilizasyon yok | 8 |
| Oosit yok | 2 | Oosit yok | 4 |
| Yetersiz gelişim | 3 | Kötü morfoloji | 3 |
| Kötü morfoloji | 1 | Embriyo gelişmedi | 2 |
| | | Yetersiz gelişim | 1 |
| | | Oosit dejenerasyonu | 1 |
| | | Genetik anomali | 1 |

Antagonist ve antagonist+ letrozol siklusları gebelik sonuçları incelendiğinde antagonist uygulamasında hastaların %7.3’ünde, antagonist+letrozol uygulamasında ise %17.1’inde klinik gebelik elde edilmiştir (klinik gebelikler çalışmamızda beta HCG pozitifliği sonrası intrauterin gebelik kesesi görülmesi şeklinde tanımlanmıştır). Antagonist+letrozol uygulamasında klinik gebelik 2.6 kat daha sık olduğu görülmüştür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.156, Odds Ratio=2.6) (Tablo 15).

Tablo 15 Gruplarda klinik gebelik durumunun karşılaştırılması

| | | | Klinik gebelik | | Total |
|-------|--------------------------|-------|----------------|--------|--------|
| | | | Yok | Var | |
| Grup | Antagonist | Sayı | 38 | 3 | 41 |
| | | Yüzde | 92.7% | 7.3% | 100.0% |
| | Antagonist + letrozol | Sayı | 34 | 7 | 41 |
| | | Yüzde | 82.9% | 17.1% | 100.0% |
| Total | Sayı | 72 | 10 | 82 | |
| | Yüzde | 87.8% | 12.2% | 100.0% | |

Klinik gebelik elde edilen siklusların 8 tanesinde gebeliklerin 6 ve 7.gebelik haftalarında missed abort ile ve 1 tanesinin anembriyonik kese gelişimi ile sonuçlandığı görüldü. Klinik gebeliklerden bir tanesinin de 2019 yılında hala devam etmekte olan gebelik olduğu görülmüştür.

Oluşan gebeliklerin canlı doğum sonuçlarına bakacak olursak antagonist siklus yapılan 41 hastanın 3 (%7.3)'ünde klinik gebelik gözlemiş ancak hiçbirinde canlı doğum gerçekleşmemektedir. Antagonist+letrozol sikluslarında ise 7 (%17.07)'sinde klinik gebelik gözlenmiş ve 4 (%9.75)'inde canlı doğum gerçekleşmiştir (Tablo 16).

Tablo 16 Antagonist ve antagonist + Letrozol sikluslarında klinik gebelik ve canlı doğum oranları

| | Klinik gebelik | Canlı doğum |
|------------------------------|-----------------|----------------|
| Antagonist siklusu | 3 / 41 (%7.3) | Yok |
| Antagonist +letrozol siklusu | 7 / 41 (%17.07) | 4 / 41 (%9.75) |

M2 oosit sayısı ortalaması Antagonist sikluslarında 1.8, iken letrozol ile kombine antagonist sikluslarında bu sayı 2,5 olarak saptanmıştır. Letrozol kombine siklusunda M2 oosit sayısı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır (p=0.019) (Tablo 17).

Fertilize oosit sayısı ortalaması ise antagonist uygulamasında 1.19, antagonist+ letrozol uygulamasında 1.82 olarak saptanmıştır. Letrozol ile kombine antagonist sikluslarında fertilize oosit sayısı ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır (p=0.008) (Tablo 17).

Fertilizasyon oranı ortalaması antagonist siklusunda %49.7, antagonist + letrozol kombinasyonunda %68.55 olarak saptanmıştır. Antagonist+letrozol uygulamasında fertilizasyon oranı yüzdesinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır (p=0.010) (Tablo 17).

Tablo 17 Toplam oosit sayısı, M2 oosit sayısı, M1 oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon oranı yüzdesi açısından grupların karşılaştırılması

| | | Ortalama | N | Standart sapma | p |
|-----------------------------|-------------------------|----------|----|----------------|--------------|
| Toplam oosit sayısı | Antagonist | 2.14 | 41 | 1.55 | 0.041 |
| | Antagonist+ letrozol | 2.82 | 41 | 1.37 | |
| M2 oosit sayısı | Antagonist | 1.85 | 41 | 1.55 | 0.019 |
| | Antagonist+ letrozol | 2.56 | 41 | 1.46 | |
| M1 | Antagonist | 0.14 | 41 | 0.35 | 0.538 |
| | Antagonist+ letrozol | 0.21 | 41 | 0.61 | |
| Fertilize oosit sayısı | Antagonist | 1.19 | 41 | 1.32 | 0.008 |
| | Antagonist+ letrozol | 1.82 | 41 | 1.37 | |
| Fertilizasyon oranı yüzdesi | Antagonist | 49.75 | 41 | 44.86 | 0.010 |
| | Antagonist+ letrozol | 68.55 | 41 | 35.21 | |

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda AFC, AMH, Bazal FSH değerleri ve yaş göz önünde bulundurularak DOR tanısı almış, iki veya üzeri IVF tedavisi uygulanan 41 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalara uygulanan GnRH antagonist ve antagonist+letrozol protokollerinin sonuçları detaylı olarak değerlendirildi.

Çalışma grubunda yaş ortalaması 34.3 (± 4.25) yıl ve erkek yaş ortalaması 37.3 olarak bulundu. BMI ortalaması 25.1(± 4.31), gravida ortalaması 0.2, abortus ortalaması 0.1, adet düzeni ortalaması 26.2 (± 4.82) gün idi. Hastaların evlilik süresi ortalaması 8.1 yıl, infertilite süresi ortalaması ise 7.4 yıl olarak saptandı. 41 hastanın 6'sının sigara kullandığı görüldü.

Hastaların adet döngüsünün 2 veya 3. gününde bakılan serum bazal FSH, LH, TSH, Östradiol, Prolaktin, Progesteron ve AMH değerleri antagonist ve antagonist/letrozol grupları arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda Antagonist+letrozol uygulamasında kontrollü ovaryan hiperstimülasyon süresi, sadece antagonist uygulanan sıklusa göre anlamlı derecede kısalmış olarak bulundu. Garcia-Velasco ve ark. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada, aromataz inhibitörlerinin, androjenlerin, özellikle granuloza hücrelerinde, östrojene aromatize edilmesi engellediğinden bahsediliyor. Bu etki kandaki östrojen seviyesinde azalmaya neden olarak feedback etkilerle hipofiz bezinden gonadotropin salgılanmasında artışa ve follikül olgunlaşmasında iyileşmeye neden olur. Olgun folliküllerde oluşan bu geçici androjenik ortam FSH' ya duyarlılığı artırır ve kesinlikle granuloza hücre proliferasyonunda kritik rol alır (46). Aromataz inhibitörleri eklenerek meme kanserli hastalarda ovulasyon indüksiyon sonuçlarını inceleyen Avi Ben-Haroush ve ark. tarafından 2018 de yayınlanan çalışmada tedaviye aromataz inhibitörü eklenen hasta grubunda ovulasyon indüksiyon sürelerinin bizim çalışmamıza benzer şekilde kısa olduğu görülmüştür (47).

GnRH antagonist çoklu doz protokollerine letrozol ekleyerek KOH ve IVF sonuçlarını değerlendiren Kyung-Hee Lee ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada ise antagonist protokole eklenen letrozolun yumurtalık

tepkisini iyileştirip iyileştiremeyeceği incelenmiştir. Çalışmada 46 hasta ve 57 kontrol grubu üzerinde retrospektif yapılan çalışmada düşük over yanıtı hasta grubu 2011 Bologna kriterleri esas alınarak seçilmiş ve ek endokrin veya sistemik hastalığı olmayan, diğer infertilite nedenleri ekarte edilmiş kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde letrozol eklenen ve eklenmeyen IVF sikluslarının iptal oranları arasında fark saptanmamış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde letrozol eklenen grupta KOH için daha kısa süre rFSH uygulama süresi olduğu görülmüştür. Elde edilen oosit sayısı letrozol eklenen grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte iki grup arasında olgun oosit, döllenmiş oosit, grade I veya II embriyo sayıları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (48). Bizim çalışmamızda ise matur oosit ve fertilize oosit sayıları anlamlı derecede letrozol kullanılan protokolde yüksekti.

Yine teknik olarak benzer yürütülmüş ancak zayıf over yanıtı hastalar üzerinde Mitwally MF ve Casper RF tarafından yapılmış ve 2001 yılında sunulan bir çalışmada sadece rFSH verilen ve rFSH'ya letrozol eklenen gruplar karşılaştırıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde letrozol eklenen grupta rFSH dozlarının 1590 IU' den 690 IU' ye düştüğü görülmüştür. Stimulasyon gün sayısı 9' dan 6.57' ye düşmüş, HCG günleri arasında fark bulunmamış, olgun follikül sayısının letrozol eklenen grupta anlamlı arttığı bulunmuştur. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde sadece rFSH alan grupta klinik gebelik oluşmamışken, letrozol eklenen grupta klinik gebelik oranı %21 (4 gebelik) olarak verilmiştir (49).

Çalışmamızda dikkati çeken ve literatür incelendiğinde birkaç örneğini bulduğumuz (47,49) bir diğer önemli nokta da antagonist uygulamasında toplam gonadotropin dozu ortalaması 2807 IU iken Antagonist+letrozol uygulamasında ise 2151 IU olarak saptanmasıdır. Letrozol eklenen sikluslarda toplam gonadotropin dozu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu klinik pratikte kullanılan ilaç dozlarının azalması demektir ki bu sayede hastaların tedaviye uyumu artırılabilir ve çok yüksek olabilen tedavi maliyetlerinin düşürülmesinde yardımcı olabilir.

Sikluslarda antagonist başlanılan günler incelendiğinde ise antagonist başlanılan gün açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık

saptanmadı. Diğer yandan letrozol eklenen siklularda antagonist ilaç kullanılan gün sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak bulundu.

Çalışmamızda antagonist ve antagonist + letrozol kombine siklulalarında HCG günü kan östradiol ortalaması incelendiğinde letrozol kombine siklularda HCG günü östradiol değerlerinin önemli ve istatistiksel anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Garcia-Velasco ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı bir çalışmada, zayıf over yanıtı hastaların indüksiyon tedavilerine letrozol eklemişler ve intravenöz androjen konsantrasyonlarının arttığını, östradiol düzeylerinin düştüğünü ve over yanıtında iyileşme olduğunu göstermişlerdir (50).

Hastalarımızın HCG günü oluşan 14 mm ve üzeri follikül sayıları toplamı incelendiğinde sonuçlar benzer bulunmuştur. Benzer şekilde Olgan S. ve Humaidan P. tarafından yapılan bir çalışmada letrozol eklenen siklularda alınan oosit sayısı artmamasına rağmen, olgun oosit sayısı belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (51).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre antagonist uygulamasında siklus iptal sıklığı %48, antagonist +letrozol uygulamasında ise %24'dür. Antagonist +letrozol uygulamasında siklus iptal sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$). Antagonist uygulamasında 20 hastada, antagonist +letrozol uygulamasında 10 hastada siklus iptali olmuştur. Gruplara göre siklus iptal nedenleri ve hasta sayıları şöyledir; fertilizasyon olmaması, oosit oluşmaması, kötü morfoloji, embriyonal gelişim izlenmemesi, yetersiz embriyonal gelişim, oosit dejenerasyonu olması ve genetik anomaliler olarak sıralanabilir. Buna göre gruplar arasında en sık siklus iptal nedenleri benzerlik göstermektedir.

Grupların gebelik sonuçları incelendiğinde antagonist uygulamasında hastaların %7.3'ünde, antagonist+ letrozol uygulamasında ise %17.1'inde klinik gebelik elde edilmiştir. Klinik gebelikler çalışmamızda beta HCG pozitifliği sonrası intrauterin gebelik kesesi görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. Antagonist + letrozol uygulamasında klinik gebelik 2.6 kat daha sık olduğu görülmüştür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Garcia-Velasco' nun bahsedilen çalışmasında (50), daha fazla oosit elde edilmesine ve letrozol eklenmiş grupta implantasyon oranındaki iyileşmeye rağmen, gruplar arasında siklus iptali, dölleme ve gebelik oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine Sekhon ve arkadaşları,

önceki GnRH-antagonist sikluslarında zayıf over yanıtı olan 90 kadını seçmiş ve sonraki döngünün erken foliküler fazında letrozol eklemişlerdir. Gonadotropin gereksiniminde bir düşüş buldular ve letrozol eklenmiş grupta implantasyon ve devam eden gebelik oranlarında iyileşme eğilimi gösterdiler (52).

Canlı doğum sonuçlarına bakacak olursak antagonist siklus yapılan 41 hastanın hiçbirinde canlı doğum gerçekleşmemiştir. Antagonist+ letrozol sikluslarında ise 7 klinik gebelik gözlenmiş ve 4 (%9.75)'inde canlı doğum gerçekleşmiştir.

Sikluslarda M2 oosit sayısı ortalaması, fertilize oosit sayısı ortalaması ve fertilizasyon oranı ortalaması olarak anlamlı derecede letrozol kombine sikluslarında fazladır. Olgan S. ve Humaidan P. Tarafından yayılanan çalışmada letrozol eklenen antagonist protokollerinde daha senkronize follikül büyümesi, daha yüksek olgunluk oranı, daha fazla bölünme aşaması embriyoları ve daha yüksek blastulasyon oranı ile sonuçlandı. Ayrıca, iptal edilen siklusların sayısı önemli ölçüde azaltıldı. Siklus özelliklerinin ayrıntılı analizi, olgun oosit veriminin (MII oosit / AFC) letrozol eklenmiş tedavi grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ortaya koydu (51).

Steiner N. ve arkadaşları 2019 yılında yayınladıkları ve gebelik oluşumlarını inceledikleri bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada ek nedenler dışlanmış ve komorbiditesi olmayan infertil, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan (en az 2 başarısız kaliteli embriyo transferi yapılmış) hastalar ele alınmış ve retrospektif olarak incelenmiştir. Bir grup hastaya GnRH agonist, bir grup hastaya GnRH agonist +letrozol tedavileri uygulanmıştır. Buna göre total gonadotropin dozu ve stimulasyon yapılan gün sayıları bizdekinin aksine benzer bulunmuştur. Transfer edilen embriyo kaliteleri benzer bulunmuştur. Ancak klinik gebelik oranları bizim çalışmamıza benzer letrozol eklenen grupta anlamlı derecede yüksektir. Yine canlı doğum oranları da letrozol eklenen grupta yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın eksik yönlerinden biri olarak örneklem sayısının az olması sayılabilir, bu da kliniğe başvuran hasta popülasyonunun nispeten az olması ve çalışmaya dahil edilecek olguların DOR tanısı için Bologna kriterlerini karşılaması gerekliliği ile açıklanabilir. Ayrıca çalışma kurgusundaki bir diğer eksiklik de çalışmamıza antagonist siklus sonrası yapılan letrozol kombine sikluslar dahil

edilirken, kombine siklus sonrası tekrar antagonist siklus denenmiş hastaların dahil edilmemesidir.

Biz çalışmamızda IVF-KOH tedavisi almış olan hastaları retrospektif olarak inceledik ve kullanılan protokoller ve bunlara eklenen adjuvan tedavilerin sonuçlarını karşılaştırmayı hedefledik. Çalışma daha geniş hasta grubunda hastaların ardışık tüm siklusları ele alınarak istatistiksel olarak daha geniş örneklem grubu elde edilecek şekilde tekrar düzenlenebilir.



6.SONUÇLAR

Biz çalışmamızda, antagonist ve letrozol ile kombine edilmiş antagonist sikluslarını literatür eşliğinde inceledik. Hastalarımızın ovulasyon indüksiyon sürelerini letrozol kombine sikluslarda daha kısa ve indüksiyonda kullanılan gonadotropin dozlarını letrozol eklenen sikluslarda daha düşük olduğunu bulduk. Antagonist başlanılan gün açısından letrozol kombinasyonunda fark bulunmamakla birlikte antagonist kullanılan gün sayısında letrozol eklenen sikluslarda anlamlı düşme saptadık. Letrozol eklenen siklusların HCG günü östradiol düzeyleri daha düşük olarak saptandı. HCG günü follikül sayılarında fark olmamakla beraber oluşan folliküllerden elde edilen fertilize oosit sayısını daha yüksek ve fertilizasyon oranlarını daha yüksek bulduk. Siklus iptal oranları da yine letrozol eklenen sikluslarda anlamlı derecede azalmıştır. Klinik gebelik ve canlı gebelik oranlarına letrozolun olumlu etkisi olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak düşük over rezervi tanısı ile IVF KOH planlanan hastalarda tedavi planlarının bireyselleştirilmesi günümüzde ön plandadır. Bu doğrultuda adjuvan ilaç olarak aromataz inhibitörlerinin protokollere eklenmesi için yeterli kanıt olmamakla beraber literatür verileri ve çalışmamızın sonucunda letrozolun ilaç maliyetini düşürme, daha kaliteli embriyo elde etme ve siklus iptallerini azaltma amacı ile protokollere eklenebileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara: Güneş:1996; s:1119-1129,1287.
2. John D Biggers IVF and Embryo Transfer: Historical Origin and Development Reproductive BioMedicine Online (2012) 25, 118– 127.
3. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: systematic review. Hum Reprod Update 2003;9(1):61– 76.
4. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. Reprod Biomed Online 2003;6 (4):439–443.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod 2011; 26:1616–1624.
6. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for ‘poor responders’ to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in (IVF). Cochrane Database SystRev 2010.
7. Vayena E, Rowe P, Griffin P. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Head quarters In; 2002 17-21 September 2001; Geneva, Switzerland; 2002.
8. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003; 18: 1959- 66.
9. Gomel V, Urman B, Yarali H. Investigation of the infertile couple. In: Aksel S, Beksac S, editors. Reproductive Endocrinology and Infertility Medical Network, Ankara, 1993.p.143- 55.
10. Maroulis GB. Effect of aging on fertility and pregnancy. Semin Reprod. Med 1991; 9: 165- 75.
11. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. Fertil Steril 2004; 82: 196-72.
12. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions. Hum Reprod 1991; 6:811-816.
13. Luetjens CM, Rolf C, Gassner P et al Sperm aneuploidy rates in younger and older men Hum Reprod 2002;17:1826-32.

14. Jonathan s. BerekMD,MMS Berek and Novaks Gynecology (fifteenth edition) 2017 Nobel 1135s.
15. Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr. Op in Obstet Gynecol* 2006; 18:253-259.
16. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva. WHO Press. 2010; 5:1-286.
17. Practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve. *Fertil steril.*2012 Dec;98(6):1407-15.
18. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ ICSI patients. *BJOG.* 2004 Nov;111(11):1248-53.
19. Alper NM, Garner PR, Spence JE, Quarrington AM pregnancy rates after hysterosalpingography with oil and water soluble contrast media *Obstet Gynecol* 1986;68:6-9.
20. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
21. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2013; 100:341-8.
22. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women *Cochrane Database SystRev* 2006;1.
23. Outlook: Metformin use in infertile patients with polycystic ovary syndrome: an evidence-based overview. Palomba S, Oppedisano R, Tolino A, Orio F, Zullo F. *Reprod Biomed Online* 2008;16(3):327-35.
24. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356:551.
25. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozol versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82:1561.
26. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
27. Çulha M. Erkek İnfertilitesinde Tanı, *TUYK Ders Notları Kitabı*, Ankara, Ünal Ofset; 2007.
28. Şahmay. S, IUI. *Temel Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite*. Ed. N. Çiçek. Palme Yayıncılık- Ankara 2008, 355-370.
29. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64(2):347-54.
30. Larizgoitia I, Estrada MD, Garcia-Altes A. Recombinant FSH as adjuvant in assisted reproduction: some data on the efficacy and deficiency of recombinant FSH, urinary FSH. *Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CATHA)*, 1-16.

31. VanWely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen F. Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;80(5):1086-93.
32. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, vanWely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod* 2008;23(2):310-5.
33. Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, Adamson GD, Hoehler F, Jones CE, Soules MR. Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers under going controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized, multicenter, investigator-blind trial. *Fertil Steril* 2009;91(4):1005-11.
34. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. *Hum Reprod Update* 2012;18(2):111.
35. Schally AV, Nair RM, Redding TW, Arimura A. Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone-releasing hormone from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 1971; 246:7230-6.
36. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med* 2015;33(2):77-82.
37. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? *Fertil Steril* 2010;94(2):662-5.
38. Nardo LG, Bosch E, Lambalk CB, Gelbaya TA. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16(3):144-50.
39. Speroff, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
40. Mansour RT et al. *J Assist Reprod Gen* 1994; 11:478-81 Levine H. Luteal support in IVF using novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1,184 women from 16 U.S. centers. *Fertil Steril*, 2000;74:836-7.
41. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 139 – 48.
42. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmauer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril*. Eylül 2005;84(3):555-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169382>.

43. Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, and Bhattacharya S, Gonadotropin releasing hormone agonist protocols, for in vitro fertilization : two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertil Steril* 2005; 84: 555-69.
44. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:9-17.
45. Tal R, Seifer DB Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet. Gynecol.* 2017;217(2):129-40.
46. Garcia-Velasco JA, Rodriguez S, Agudo D, et al. FSH receptor in vitro modulation by testosterone and hCG in human luteinized granulosa cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012b;165: 259–264.
47. Avi Ben-Haroush, Avital Wertheimer, Emilie Klochendler, Onit Sapir, Yoel Shufaro and Galia Oron. Effect of letrozole added to gonadotropins in controlled ovarian stimulation protocols on the yield and maturity of retrieved oocytes. Doi: 10.1080/09513590.2018.1534950.
48. Kyung-Hee Lee et al, The effect of aromatase inhibitor letrozole incorporated in gonadotrophin releasing hormone antagonist multiple dose protocol in poor responders undergoing IVF. *Obstetric Gynecol. Sci.* 2014 ;57(3):216-222.
49. Mohamed Farouk M Mitwally, Robert F. Casper. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Presented in part at the 49th Annual Meeting of the Pacific Coast Reproductive Society, Rancho Mirage, California, April 25–29, 2001.
50. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 82-87.
51. Safak Olgan, Peter Humaidan. GnRH antagonist and letrozole co-treatment in diminished ovarian reserve patients: a proof-of-concept study. *Reproductive Biology* 17 (2017) 105–110.
52. Sekhon L, Lee JA, Whitehouse M, Copperman AB, Grunfeld L. Letrozole as an adjunct in GnRH antagonist cycles improves IVF outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2014; 102: e 221.
53. Steiner N., Shrem G et al. Effect of GnRH agonist and letrozole treatment in women with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2019 July.

8.ÖZGEÇMİŞ

I.BİREYSEL BİLGİLER

| | |
|----------------------------------|---|
| Ad- soyad | Melek Turaç KAÇAR |
| Doğum yeri/ doğum tarihi: | ERGANİ / 1990 |
| Uyruğu: | Türkiye Cumhuriyeti |
| Medeni Durumu: | Bekar |
| İletişim Adresi / Telefon | İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği melekt.kacar@gmail.com 05072946593 |
| Yabancı dil | İngilizce |

II.EĞİTİM

| Öğrenim kurumu | Mezuniyet yılı |
|--|-----------------------|
| Diyarbakır Anadolu Lisesi | 2008 |
| Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi | 2014 |
| S.B.Ü. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği | 2019 |

9.EKLER

ETİK KURUL ONAY FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi
Girişimsel olmayan Etik Kurulu



| | |
|-----------------------|---|
| Etik KOMİSYONUNUN ADI | SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu |
| AÇIK ADRES | SBÜ İzmir Tepecik SUAM |
| TELEFON | 0 232 469 69 69 - 6128 / 6708 |
| FAKS | |
| E-POSTA | |

| | | | |
|-------------------|---|---|--|
| BASVURU BİLGİLERİ | DOSYA NO: | | |
| | ARAŞTIRMA | UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> | AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ KODU | | |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI VE UZMANLIK ALANI | Doç. Dr. Ahmet DEMİR Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Dr. Melek Turaç KAÇAR Kadın Hastalıkları ve Doğum | |
| | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ | - | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ | - | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
|--------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------|--|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | Mevcut | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR | Mevcut | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | Mevcut | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | Mevcut | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |

| | | |
|-----------------|---|-------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 2018/ 5-11 | Tarih: 24/05/2018 |
| | Doç. Dr. Ahmet DEMİR ve Asistan Dr. Melek Turaç KAÇAR 'ın sorumlusu olduğu "İki ve Üzeri IVF Denemesi Yapılan Düşük Over Rezervli Hastalarda IVF Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması " isimli araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. | |

ETİK KURUL BİLGİLERİ

| | |
|---------------|--|
| ÇALIŞMA ESASI | SBÜ İzmir Tepecik SUAM Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. |
|---------------|--|

ETİK KURUL ÜYELERİ

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | Araştırma ile ilişkili mi? | | İmza |
|------------------------------|-------------------------------|------------------|----------|----------------------------|---------------------------------------|---|
| Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN | Perinatoloji | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Erhan DEMIRHAN | K.B.B Hastalıkları | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. İbrahim UYAR | Kadın Hastalıkları ve Doğum | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Yeliz PEKÇEVİK | Radyoloji | SBÜ Tepecik SUAM | Kadın | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Hülya PARILDAR | Aile Hekimliği | SBÜ Tepecik SUAM | Kadın | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Muhammet Ali KANIK | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Eda KARADAG ÖNCEL | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | SBÜ Tepecik SUAM | Kadın | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Sibel DEMİRAL SEZER | İç Hastalıkları | SBÜ Tepecik SUAM | Kadın | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Mustafa İNCESU | Ortopedi ve Travmatoloji | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç. Dr. İnanç KARAKOYUN | Tıbbi Biyokimya | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Murat YEŞİLARAS | Acil Tıp | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Ülku KÜÇÜK | Tıbbi Patoloji | SBÜ Tepecik SUAM | Kadın | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Işıl KÖSE GÜLDOĞAN | Anesteziyoloji ve Reanimasyon | SBÜ Tepecik SUAM | Kadın | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Burçin ABUD | Kalp Damar Cerrahisi | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |
| Doç. Dr. Zafer KOZACIOĞLU | Üroloji | SBÜ Tepecik SUAM | Erkek | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | Katılmadı |

