



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

**KÖTÜ OVER YANITLI İNFERTİL HASTA POPÜLASYONUNDA
AROMATAZ İNHİBİTÖRLÜ KONTROLLÜ OVARIAN
HİPERSTİMÜLASYON PROTOKOLLERİ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN
İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ORAL KONTRASEPTİF TEDAVİNİN BU
SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Taner KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2013



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

**KÖTÜ OVER YANITLI İNFERTİL HASTA POPÜLASYONUNDA
AROMATAZ İNHİBİTÖRLÜ KONTROLLÜ OVARIAN
HİPERSTİMÜLASYON PROTOKOLLERİ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN
İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ORAL KONTRASEPTİF TEDAVİNİN BU
SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Taner KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında olduğu kadar tüm uzmanlık eğitimim boyunca da desteklerini esirgemeyen, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, sahip olduğu hoşgörü sayesinde bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum başta değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gürkan Bozdağ'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni her zaman destekleyen, bana bilimselliği öğreten, tezime eşsiz katkılarda bulunan, özellikle iş disiplinindeki prensipleri ile kendime örnek aldığım ve sahip olduğu eşsiz paylaşım anlayışı sayesinde bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hakan Yaralı'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi (HÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serdar Günalp'e ve diğeri bütün anabilim dalı hocalarıma sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Diğeri branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan tüm hocalarım ve hekim arkadaşlarım ile HÜTF bünyesi altında birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm personele yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. İbrahim Esinler'e, Sayın Doç. Dr. Lale Karakoç Sökmensüer'e, Sayın Dr. Mehtap Polat'a ve HÜTF Tüp Bebek Ünitesi ile Anatolia Tüp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi'nde çalışan tüm personele yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bana her konuda her zaman destek olan sevgili eşim Dr. Dila Zengin'e; ayrıca beni yetiştiren, maddi ve manevi olarak her daim destekleyen ve bugünlere gelmeme vesile olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Taner KASAPOĞLU

ÖZET

Kasapoğlu T., Kötü Over Yanıtlı İnfertil Hasta Popülasyonunda Aromataz İnhibitörlü Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon Protokolleri İle Gerçekleştirilen İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Sonuçlarının Değerlendirilmesi Ve Oral Kontraseptif Tedavinin Bu Sonuçlara Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Bu çalışmada kötü over yanıtlı infertil hasta popülasyonunda uygulanan aromataz inhibitör (Aİ) protokolü ile ovulasyon indüksiyonu (OI) + intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) + embriyo transferi (ET) sonuçlarının değerlendirilmesi ve siklus öncesi eklenen oral kontraseptif (OKS) ön tedavinin sonuçlara etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. KOH protokolü olarak Aİ (Letrozol) ile GnRH antagonist protokol uygulanan kötü over yanıtlı toplam 1218 hasta (1980 siklus) araştırmaya dahil edilmiş olup kötü over yanıtlı hastaların Aİ kolunda 1524 hasta (1832 siklus), Aİ+OKS protokol grubunda 142 hasta (148 siklus) mevcuttur.

Her iki grup demografik özellikler, iptal edilen siklus sayısı (n, %), kadın yaşı (yıl), vücut kitle indeksi (kg/m²), infertilite süresi (ay) açısından benzerdir. Antral folikül sayısı Aİ kolunda, Aİ+OKS koluna göre daha fazladır (5.0 ± 2.7 ve 4.3 ± 1.9 , $p < 0.05$). Stimülasyon süresi (gün) Aİ kolunda, Aİ+OKS koluna göre daha kısadır (9.8 ± 2.8 ve 10.9 ± 2.6 , $p < 0.01$). Kullanılan total FSH dozu (IU) Aİ kolunda, Aİ+OKS koluna göre daha azdır (57.2 ± 14.6 ve 64.9 ± 15.3 , $p < 0.01$). Her iki grup KOH yanıtlarından olan hCG uygulama esnasındaki çapı >17 mm olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki çapı 17-15 mm olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki çapı 10–14 mm olan folikül sayısı ve hCG uygulama esnasındaki endometriyal kalınlık (mm) açısından benzerdir. Oosit-kümüls komplekslerinin sayısı, metafaz-II oosit sayısı, metafaz-II oosit sayısı / toplam oosit sayısı oranı, fertilizasyon oranı (2-pronükleuslu oosit sayısı / metafaz-II oosit sayısı oranı), 2-pronükleuslu oosit sayısı, 3. gün mevcut embriyo sayısı, 7 hücreden fazla ve %10'dan daha az fragmentasyonu olan mevcut 3. gün embriyo sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı her iki grupta da benzerdir.

Embriyo transferi başına klinik gebelik oranı Aİ kolunda, Aİ+OKS protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır (%21.9 ve %11.1, $p < 0.05$). İmplantasyon oranı (%) Aİ kolunda, Aİ+OKS koluna göre istatistiksel olarak daha fazladır (%14.7 ve %8.2, $p < 0.05$). Canlı doğum oranı, çoğul gebelik oranı ve düşük oranı her iki grupta benzerdir. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonunda tekil gebeliklerdeki ortalama gebelik süresi $36,5 \pm 3,5$ (29,1-40,2) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 2912 ± 769 (600-5200) gram; ikiz gebeliklerdeki ortalama gebelik süresi $34,4 \pm 2,4$ (27,7-39,1) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1983 ± 510 (970-2800) gram; üçüz gebeliklerdeki ortalama gebelik süresi $31,3 \pm 0,9$ (30,7-32,0) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1625 ± 813 (1050-2200) gram olarak saptanmıştır. Aİ kolunda majör konjenital anomali oranı %2,84 (6/211), minör konjenital anomali oranı %3,31 (7/211), toplam konjenital anomali oranı %6,16 (13/211) ve perinatal mortalite oranı %1,4 olarak hesaplanmıştır (3/211).

Anahtar Kelimeler: Kontrollü ovarian hiperstimülasyon, in vitro fertilizasyon, kötü over yanıtı, aromataz inhibitör, GnRH antagonist, oral kontraseptif ilaç.

ABSTRACT

Kasapoğlu T., Evaluation of results of controlled ovarian hyperstimulation protocols with aromatase inhibitors used in intracytoplasmic sperm injection cycles in poor ovarian responders and effects of oral contraceptive pretreatment on these results, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara, 2013. The aim of this study is to evaluate the results of controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocols with aromatase inhibitors (AI) used in in vitro fertilisation (IVF) cycles in infertile patients who are especially poor ovarian responders (POR) and effects of oral contraceptive (OCP) pretreatment on these results. 1218 poor ovarian responder patients (1980 cycles) who were administered COH protocols with AI and GnRH antagonist were included in the study. In AI arm there were 1524 patients (1832 cycles) and in AI+OCP arm there were 142 patients (148 cycles).

Demographic characteristics, cancelled cycle number, woman's age (year), body mass index (kg/m²) and infertility interval (month) were similar between both of these two groups. Antral follicle count was significantly higher in AI arm (5.0 ± 2.7 and 4.3 ± 1.9 , $p < 0.05$). Duration of stimulation (day) was shorter in AI arm (9.8 ± 2.8 and 10.9 ± 2.6 , $p < 0.01$). Total FSH dose consumption (IU) was lower in AI arm (57.2 ± 14.6 and 64.9 ± 15.3 , $p < 0.01$). Outcomes of COH like follicle number whose diameter is >17 mm on hCG administration, follicle number whose diameter is 15-17 mm on hCG administration, follicle number whose diameter is 10-14 mm on hCG administration and endometrial thickness (mm) on hCG administration were comparable between both of these two groups. Cumulus-oocyte complex number, metaphase-II oocyte number, metaphase-II oocyte number / total oocyte number rate (%), fertilization rate (2-pronuclei oocyte number / metaphase-II oocyte number) (%), 2-pronuclei oocyte number, 3rd day existant embryo number, 3rd day existant embryo number which has more than 7 cells and smaller fragmentation rate than %10 and transferred embryo number were comparable between both of these two groups.

Clinical pregnancy number per embryo transfer rate was higher in AI arm (21.9% and 11.1%, $p < 0.05$). Also implantation rate was significantly higher in AI arm as compared to AI+OCP arm (14.7% and 8.2%, $p < 0.05$). Live birth rate (%), multiple pregnancy rate (%) and abortus rate (%) were comparable between both of these two groups. In our whole study group, mean gestational period was 36.5 ± 3.5 (29,1-40,2) weeks, 34.4 ± 2.4 (27,7-39,1) weeks, 31.3 ± 0.9 (30,7-32,0) weeks in singletons, twins and triplets respectively. Mean birth weight was 2912 ± 769 (600-5200) grams, 1983 ± 510 (970-2800) grams, 1625 ± 813 (1050-2200) grams in singletons, twins and triplets respectively. In AI arm, major congenital malformation rate was 2,84% (6/211), minor congenital malformation rate was 3,31% (7/211), total congenital malformation rate was 6,16% (13/211) and perinatal mortality rate was calculated as 1,4% (3/211).

Key Words: Controlled ovarian hyperstimulation, in vitro fertilisation, poor ovarian response, aromatase inhibitor, GnRH antagonist, oral contraceptive pill.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar.....	vi
GİRİŞ.....	1
1.1 Gerekçe.....	1
1.2 Hipotez	3
1.3 Amaçlar	3
1.4 Kapsam	4
GENEL BİLGİLER	5
2.1 Giriş	5
2.2 Kötü Over Yanıtı	11
2.3 IVF-ICSI Uygulamalarında Kullanılan Stimülasyon Protokolleri... 19	
2.4 Aromataz İnhibitörleri	22
2.5 Oral Kontraseptif Ön Tedavisi.....	38
BİREYLER VE YÖNTEM	46
3.1 Bireyler.....	46
3.2 Ovulasyon İndüksiyon Protokolleri	49
3.3 Oosit ve Embriyo ile ilgili İşlemler	51
3.4 Anket Çalışmaları	53
3.5 İstatistiksel Değerlendirme	54
3.6 Tez ile İlgili Mevcut Deneyim.....	55
BULGULAR	56
TARTIŞMA	66
SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR.....	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

IVF	: İn vitro fertilizasyon
ART	: Yardımcı üreme teknikleri (YÜT)
KOH	: Kontrollü ovarian hiperstimülasyon
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
ET	: Embriyo transferi
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
OHSS	: Ovarian hiperstimülasyon sendromu
POR	: Kötü over yanıtı (<i>“Poor Ovarian Response”</i>)
OPU	: Oosit toplama (<i>“Oocyte Pick-Up”</i>)
GnRHa	: Gonadotropin salgılayıcı hormon agonisti
LH	: Luteinize edici hormon
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
USG	: Ultrasonografi
TESE	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
E2	: Östradiol (Estradiol)
VKİ	: Vücut kitle indeksi (BMI)
OKS	: Oral kontraseptif ilaç (OCPs)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
Aİ	: Aromataz inhibitörü
CC	: Klomifen sitrat (<i>“Clomiphene citrate”</i>)
PCOS	: Polikistik over sendromu (PKOS)
AFC	: Antral folikül sayısı (<i>“Antral follicle count”</i>)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Donör Olmayan Taze Yumurta ve Embriyo Kullanılarak Gerçekleştirilmiş Yardımcı Üreme Teknikleri (ART) Uygulanan Çiftlerdeki Tanılar, 2010, A.B.D	8
Şekil 2.2. Yaş ve Kötü Over Yanıtı Arasındaki İlişki	13
Şekil 2.3. Östrojen Sentez Mekanizması ve Aromataz İnhibitörlerinin Bloke Ettiği Basamaklar.....	26
Şekil 2.4. Aromataz İnhibitörleri ve Antiöstrojen İlaçların İnhibisyon Etki Basamakları.....	26
Şekil 3.1. Çalışma Tasarımı Akış Şeması	47

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Donör Olmayan Taze Yumurta ve Embriyo Kullanılarak Gerçekleştirilmiş Yardımcı Üreme Teknikleri (ART) Uygulanan Çiftlerdeki Tanılar, 2010, A.B.D.	6
Tablo 2.2. Anovulasyonun WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması	8
Tablo 2.3. “Kötü Over Yanıtı”nı Tanımlamak İçin Kullanılan Kriterler	14
Tablo 2.4. “Kötü Over Yanıtı”nı Tanımlamak İçin Kabul Görmüş Bologna Kriterleri	16
Tablo 2.5. Aromataz İnhibitörlerinin Sınıflandırılması.....	24
Tablo 2.6. Griesinger ve Arkadaşlarının Yapmış Oldukları Sistemik Derleme Ve Meta-Analiz: IVF İçin GnRH Antagonistleri Kullanılan Ovarian Stimülasyonlarda Oral Kontraseptif Ön Tedavisinin Özellikleri	44
Tablo 3.1. Kötü Over Yanıtlı Hasta Grubunda Letrozol Ve Oral Kontraseptif + Letrozol İçeren Ovulasyon İndüksiyonlu Tüp Bebek Sikluslarının İptal Nedenleri	48
Tablo 3.2. Çalışma Amaçlı Araştırma İçin Anket Soruları	51
Tablo 4.1. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Temel Karakteristik ve Demografik Özellikleri	57
Tablo 4.2. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon (KOH) Yanıtları	58

Tablo 4.3. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Laboratuvar Ve Gebelik Sonuçları	59
--	-----------

Tablo 4.4. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Gebelik Ve Perinatal Sonuçları	60
--	-----------

Tablo 4.5. Letrozol ile Tedavi Görüp Gebe Kalan IVF Hastalarından Doğan 211 Yenidoğan Bebeğin Doğum Ağırlığı, Doğum Haftası, Çoğul Gebelik Sayısı ve Ortalama Anne Yaşları	61
---	-----------

Tablo 4.6. Letrozol ile Tedavi Gören IVF Hastalarından Doğan 211 Yenidoğan Bebekteki Tanımlanmış Konjenital Malformasyonlar ve Perinatal Morbiditeler.	62
--	-----------

1. GİRİŞ

1.1 Gerekçe:

Günümüzde infertilite; üreme çağındaki bir çiftin bir yıl korunmasız düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Üreme çağındaki çiftlerin %15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır [2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre; sağlık, sadece hasta veya sakat olmamak değil, beden, ruhen ve sosyal yönlerden tam bir iyilik durumu [3] olarak tanımlandığından günümüzde infertilitenin önemli bir sağlık sorunu olarak görülmesinde sakınca bulunmamaktadır. Bu çiftlerin yapılan standart değerlendirmeler sonucu yaklaşık %75'inde bir takım sebepler saptanabilmektedir. Günümüzde bu çiftlere bu kapsamda yardımcı üreme teknikleri ile bir tedavi seçeneği sunulabilmektedir. İn vitro fertilizasyon (IVF) ve İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) mevcut yardımcı üreme teknikleri (ART) arasında en sık uygulanan yöntemlerden ikisi olarak tıp literatüründe oldukça sağlam bir yer edinmiştir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemi de ilk uygulandığı yıl olan 1992'den beri ART tedavileri kapsamında sıkça kullanılmış olup günümüzde hala en sık kullanılan yöntemlerden bir diğeri olarak literatürde bahsedilmektedir [4]. Ekzojen gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonu (OI) ve kontrollü ovarian hiperstimülasyonu (KOH), transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemi, laboratuvar koşullarında fertilizasyon ve fertilize olmuş olan embriyoların uterusu transferi sırayla takip etmektedir [5]. Nobel ödüllü bilim adamı R.G. Edwards'ın araştırmaları sonucunda İngiltere'de ilk IVF gebeliğinin elde edildiği 1978 yılından bu zamana kadar gerek IVF teknikleri gerekse de kullanılan klinik ve laboratuvar ekipmanlarında birçok yenilikler geliştirilmiştir [6]. Bu değişim ve yenilikleri KOH protokollerinde de paralel olarak görmek mümkün olmaktadır. Günümüzde IVF uygulamalarında birçok KOH protokolü kullanılmaktadır [5]. Bu protokoller arasında en sık kullanılanları luteal long, mikrod doz "flare-up", GnRH antagonist ve aromataz inhibitör (örnek; letrozol) protokolleri olarak sayılabilir [5, 7]. KOH protokolünü belirleyen primer etken kullanılan GnRH'un tipidir. GnRH agonistler ilk kullanılan ajanlar olmakla birlikte son yıllarda GnRH antagonistleri de IVF klinik ve pratik uygulamalarında kullanılmaya başlanmıştır. KOH protokolü IVF uygulamalarının en önemli basamaklarından birisidir. İyi bir KOH protokolü IVF sonuçlarını oldukça olumlu

olarak etkilemektedir. KOH protokolü seçiminde en önemli kriter hastanın over yanıtıdır. Normal over yanıtı bir olgu ile kötü over yanıtı bir olgunun aynı KOH protokolüne klinik yanıtları çok farklı olabilmektedir [5]. Standart protokollere göre iyi yanıt alınamaması yetersiz oosit üretimi, siklus iptaline ve büyük ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Bu standart protokollere kötü yanıt veren hastalar ("*poor ovarian responder*") için gün geçtikçe yeni stratejiler oluşturulmaya çalışılmaktadır [8].

IVF uygulamalarında seçilen KOH protokolünün önemi büyük olduğu için bu çalışmada özellikle kötü over yanıtı olgularda genellikle uygulanan aromataz inhibitör protokollerinin sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aromataz inhibitörleri (Aİ), vücutta androjenlerin östrojenlere dönüşümünü inhibe ederek östrojen yapımını azaltmakta ve bu negatif geribildirim (feedback) mekanizma üzerinden endojen gonadotropinlerin seviyelerini arttırmaktadır. Bu etkisi nedeniyle son yıllarda ovulasyon indüksiyonunda oldukça sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bir Aİ olan letrozol ilk olarak postmenapozal meme kanserli kadınlarda kullanılmaya başlanmış olup günümüzde de bu endikasyon ile tıbbi literatürdeki yerini almıştır [5]. Aİ, son yıllarda IVF uygulamaları kapsamındaki ovülasyon indüksiyonunda, ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) veya tromboz riski yüksek hastalarda, endometriozisli hastalarda ve de meme ile endometrium kanseri gibi östrojen bağımlı maligniteli hastalarda geniş bir kullanım endikasyonu bulmuştur [9].

IVF-ICSI sikluslarında bir önceki siklusun korpus luteumunun devamlılığı, oral kontraseptif ön tedavisinin verilmesi ile önlenabilir. Kötü yanıtı olmayan olgulara stimülasyon öncesi oral kontraseptif verilmesinin over yanıtını arttırdığı, siklusu düzenlediği, OHSS riski olan hastalarda çift yönlü baskılanma sağladığı, prematür LH artışlarını engellediği, gonadotropin doz ihtiyacını azalttığı, kist oluşumunu engellediği ve gebelik hızlarını kötü yönde etkilemeksizin gonadotropin baskılanması için gerekli süreyi kısalttığı gösterilmiştir [10] [11]. Kötü yanıtı olgularda antagonist sikluslarda KOH öncesi oral kontraseptif ile ön tedavi uygulanması uzmanlar tarafından dikkatli değerlendirme gerektiren bir konudur. Çünkü bu hastalarda over rezervi endojen gonadotropinlerin baskılanmasına çok duyarlı olabilmektedir. Aromataz inhibitör (Aİ) protokolü ile ovulasyon indüksiyonu (OI) + intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu + embriyo transferi yapılan (ET) kötü over yanıtı hasta popülasyonunda oral kontraseptif (OKS) ön tedavisinin eklenmesinin ovarian yanıtta, embriyonun özelliklerine ya da

implantasyon oranı ile klinik gebelik oranlarına olan saf etkisinden bahseden literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu kapsamda çalışmamızda kötü over yanıtı olgularda uygulanan aromataz inhibitör protokol sonuçlarına siklus öncesi eklenen oral kontraseptif tedavisinin sonuçlara etkisinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu çalışma bu kapsamda literatürdeki ilk çalışma olup bu açığı kapatmayı hedeflemiştir. Ve de bu kötü over yanıtı hasta grubunda olumlu ART sonuçlarının alınabilmesi açısından oldukça büyük önem taşımaktadır.

Özetleyecek olursak, bu retrospektif çalışmadaki amacımız kötü over yanıtı infertil hasta popülasyonunda aromataz inhibitör protokolü ile ovulasyon indüksiyonu + intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu + embriyo transferi sonuçlarının değerlendirilmesi ve siklus öncesi eklenen oral kontraseptif tedavinin sonuçlara etkisini karşılaştırmaktır. Bu kötü over yanıtı hasta popülasyonunun demografik özelliklerine ek olarak aromataz inhibitör protokolü ile ovulasyon indüksiyonu gerçekleştirilirken oral kontraseptif ön tedavisinin bu üç uygulama ile ilgili parametrelere olan etkileri, perinatal sonuçları ve klinik gebelik oranları araştırılmıştır.

1.2 Hipotez:

Bu çalışmanın tasarlanması sırasında temel bir hipotez oluşturuldu.

Kötü over yanıtı olup, IVF-ICSI için KOH'a alınan hasta popülasyonunda standart aromataz inhibitör protokolü ile siklus öncesi oral kontraseptif eklenen aromataz inhibitör protokollerinin, IVF-ICSI sonuçları ve klinik gebelik açısından birbirleri ile benzer olduklarıdır.

1.3 Amaçlar:

- 1) Kötü over yanıtı hasta popülasyonunun demografik özelliklerinin belirlenmesi
- 2) Kötü over yanıtı olgularda uygulanan aromataz inhibitör protokollerinin sonuçlarının genel olarak değerlendirilmesi

- 3) Bu hastaların IVF-ICSI uygulaması sırasındaki KOH sonuçlarının belirlenmesi
- 4) Bu hastaların laboratuvar sonuçlarının belirlenmesi
- 5) Bu hastaların embriyo transferi ve klinik gebelik sonuçlarının belirlenmesi
- 6) Bu hastaların gebelik ve perinatal sonuçlarının belirlenmesi

Kötü over yanıtı hastalarda yukarıda belirtilen sonuçlar belirlendikten sonra bu hastaları aldıkları KOH protokollerine göre ayırmak (aromataz inhibitörü, aromataz inhibitörü + OKS) ve sonuçları her iki grup arasında karşılaştırmaktır.

Tek bir cümle ile özetlenecek olursa; kötü over yanıtı olgularda uygulanan aromataz inhibitör içeren protokoller ile yapılan KOH + ICSI + ET sonuçları ile siklus öncesi eklenen oral kontraseptif ön tedavisinin ART sonuçlarına etkisinin karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.4 Kapsam:

Çalışmanın kapsamına alınacak hastalar Ocak 2006 ile Kasım 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi ile Anatolia Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi'ne başvurmuş, infertilite nedeniyle tüp bebek işlemlerinden ICSI ve/veya IVF planlanmış ve KOH sürecinde ovulasyon indüksiyon ajanı olarak aromataz inhibitör protokolünün uygulandığı kötü over yanıtı hastalar arasından seçilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş:

Günümüzde infertilite; üreme çağındaki bir çiftin bir yıl korunmasız düzenli ilişkiye rağmen gebelik elde edememesi olarak tanımlanmaktadır [1]. Üreme çağındaki çiftlerin %15'i infertilite problemi ile karşılaşmaktadır [2]. Bu çiftlerin yapılan standart değerlendirmeler sonucu yaklaşık %75'inde belli bir takım sebepler saptanabilmektedir. Bu sebepler kadın infertilitesinden sorumlu ovulatuar bozukluklar ya da tubal faktörler gibi nedenlere veya semen anomalilerine bağlıdır [5]. Diğer %15'inde patolojik bir sonuca rastlanmamakta ve bu grup hastalar açıklanamayan infertil grup olarak adlandırılmaktadır [12-15]. İnfertilite etiyolojisi araştırılması kapsamında yapılacak tetkikler sırasıyla aşağıdakileri içermelidir [5]:

- Yeterli ovulasyonun varlığı: Luteal faz ortası serum progesteron seviyesinin >10 ng/ml olması, idrar testi ile luteinize edici hormonun (LH) ani artışının (surge) gösterilmesi, seri transvajinal ultrasonografi (USG) ile dominant folikül gelişimini ve rüptürünü göstermek yada endometriyal biyopsi ile endometriumdaki sekretuar değişikliklerin gösterilmesi,
- Histerosalpingografi (HSG) veya laparoskopi (L/S) ile tubal açıklığın görülmesi,
- Normal uterin kavitenin; histerosalpingografi, histeroskopi (H/S) veya sonohisterogram ile gösterilmesi,
- Yeterli over oosit rezervi olduğunun adet 3.günü folikül stimüle edici hormon (FSH) değerinin <15 mIU/mL olması ile gösterilmesi,
- Normal semen analizinin teyit edilmesi,
- Over rezervini değerlendirmek için yapılan diğer testler serum östradiol, inhibin-B, anti-müllerian hormone (AMH) konsantrasyonları, transvajinal USG (tv-USG) ile yapılan antral folikül sayımıdır (AFC) [16].

Reprodüktif dönemdeki henüz çocuk sahibi olmamış ileri yaş kadınlarda veya infertilite nedeniyle başvuran hastalarda over rezervini öngörmek amacıyla antral folikül sayısı (AFC), serum FSH ve serum antimüllerian hormone (AMH) düzeyleri gibi değerlendirmeler kullanılmaktadır [5]. Günümüzde bu testler içinde en yaygın olarak

kullanılan ve güvenilirliği ispatlanmış olan ikisi; siklusun 3.günü bakılan FSH değeri ve transvajinal USG kullanılarak yapılan antral folikül sayımıdır (AFC) [17, 18]. Fakat yardımcı üreme tekniklerine (ART) başvuran hasta popülasyonundan elde edilen bilgiler kapsamında, literatürde ovulasyon indüksiyonu (OI) ile hiperstimulasyon uygulamasına verilen yanıtın değerlendirilmesinin over rezervi hakkında en iyi fikir veren altın standart yöntem olduğu net bir şekilde belirtilmiştir [19].

Tablo 2.1. Donör olmayan taze yumurta ve embriyo kullanılarak gerçekleştirilmiş yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulanan çiftlerdeki tanılar, 2010, A.B.D. [20]

Donör olmayan taze yumurta ve embriyo kullanılarak gerçekleştirilmiş yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulanan çiftlerdeki tanılar, 2010, A.B.D. [20]	
	Yüzde (%)
Uterin faktörler	1,3
Endometriozis	4,0
Ovulatuvar disfonksiyon	6,9
Diğer nedenler	7,0
Tubal faktörler	7,3
Çoklu faktörler, sadece kadına ait	10,5
Azalmış over rezervi	12,1
Sebebi açıklanamayan nedenler	13,9
Çoklu faktörler, kadın ve erkeğe ait	18,2
Erkeğe ait faktörler	18,8
Toplam	100,0

Yukarıdaki tablo, 2010 yılında donör olmayan taze yumurta veya embriyoların kullanıldığı yardımcı üreme teknikleri (ART) prosedürlerindeki çiftler arasında bildirilen infertilite tanılarını göstermektedir (Tablo 2.1). Tanılar bir partnerdeki bir infertilite faktörü ile her iki partneri de ilgilendiren birden çok faktör arasında değişmektedir. Ancak, tanı yöntemleri bir klinikten diğerine değişkenlik gösterebilir ve bu nedenle kategorizasyon da değişebilmektedir. İnfertilite kapsamındaki etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır: (Şekil 2.1)

Tubal faktör, oositin fertilize olması ve embriyonun uterus içerisinde seyahatini zor hale getiren kadının fallop tüplerinin bloke veya hasarlı olduğu durum demektir.

Ovulatuvar disfonksiyon (Anovulasyon), overlerin normal olarak oosit üretememesi demektir. Bu tür bozuklukları polikistik over sendromu (PKOS) ve çoğul over kistleri

içermektedir. Anovulasyon için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirttiği sınıflama aşağıda belirtilmiştir [21]. (Tablo 2.2)

Azalmış over rezervi, oosit üretmek için over yeteneğinin azaldığı anlamına gelmektedir. Nedenleri arasında konjenital, medikal veya cerrahi nedenler ile ileri yaş sayılabilir. Kötü over yanıtı (POR) olan hastaların büyük kısmından sorumlu tutulmaktadır.

Endometriozis, endometriumun anormal yerleşimli olduğu durumları içerir. Bu durum oosit ve embriyo implantasyonu ile fertilizasyonu da etkileyebilir.

Uterin faktör, doğurganlığın azalmış olduğu uterusun yapısal veya fonksiyonel bozuklukları anlamına gelmektedir.

Erkek faktörü, düşük sperm sayısı veya bozuk sperm fonksiyonu nedeniyle normal şartlar altında spermin bir oositi fertilize etmesi ile ilgili sorunları ifade eder.

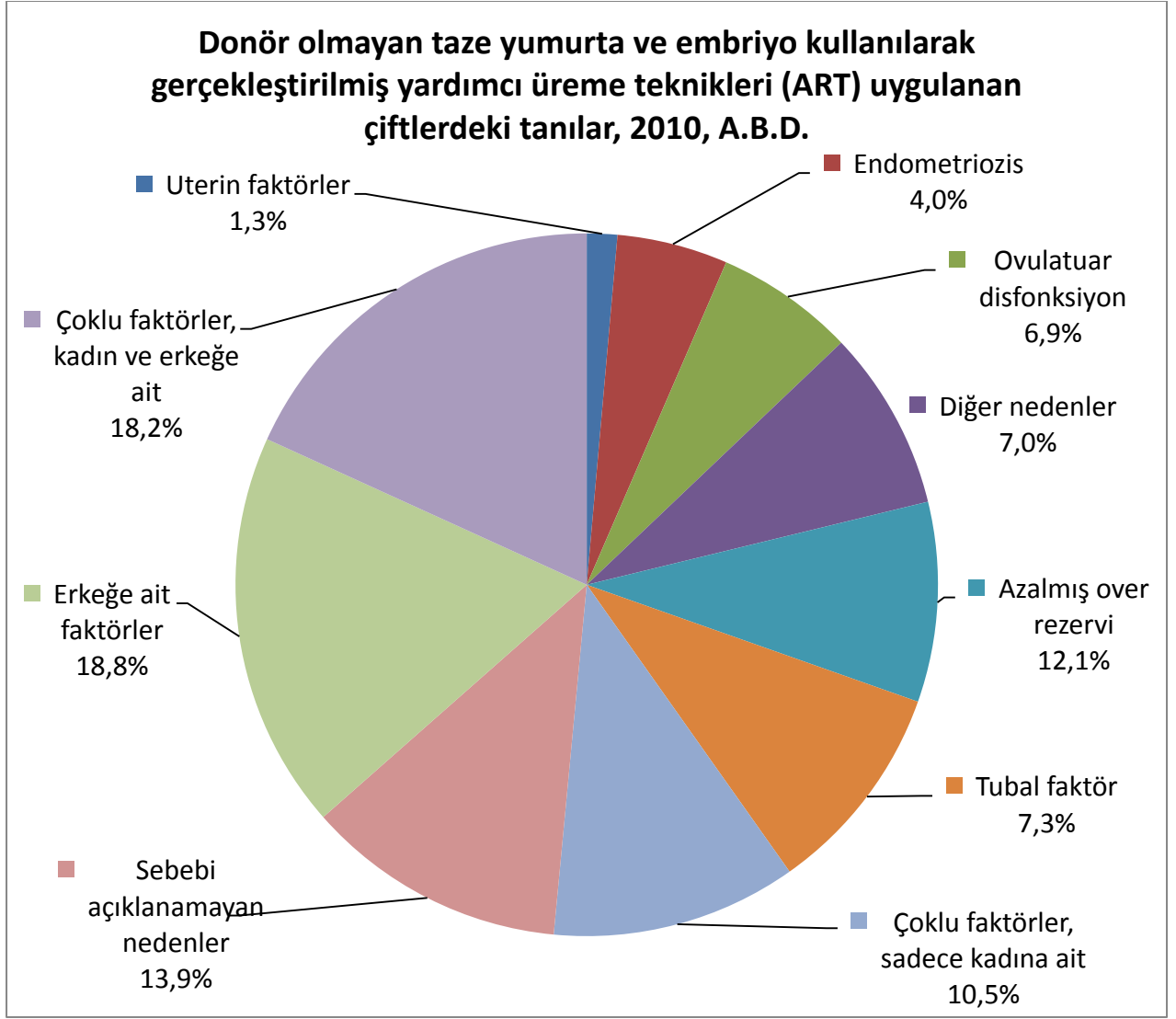
İnfertilitenin diğer nedenleri arasında immünolojik problemler, kromozom anomalileri, kanser kemoterapisi ve ciddi hastalıklar sayılabilir.

Sebebi açıklanamayan infertilite, kadın veya erkekte ileri değerlendirmeden sonra infertiliteye dair hiçbir nedenin bulunamaması demektir.

Sadece kadına ait çoklu faktörler, kadına ait birden fazla nedenin tespit edildiği anlamına gelmektedir.

Kadın ve erkeğe ait çoklu faktörler, bir veya birden daha fazla kadın ve erkeğe ait faktörün infertilite etiyolojisinde rol oynadığı anlamına gelmektedir [5].

Günümüzde infertilite kapsamında belli tetkikler sonrası nedeni tespit edilen faktöre yönelik olarak gerekli tedaviler düzenlenmektedir. Fakat düzeltilebilir bir patolojinin olmaması sebebiyle açıklanamayan infertilite grubundaki hastaların tedavisi ampirik olarak değerlendirilebilir. Bu grupta önerilen tedavi seçenekleri intrauterin inseminasyon (İÜİ), oral ya da enjekte edilen ilaç uygulamalarıyla yapılan ovulasyon indüksiyonu (Oİ), Oİ ve İÜİ kombinasyonu ve diğer yardımcı üreme teknikleri (ART) olarak in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sıralanmaktadır [22]. İdiyopatik grupta İÜİ sonrası kümülatif gebelik hızı %5-20 arasında değişmekte iken [23, 24]; İÜİ ve ICSI, Oİ ile birleştirildiğinde daha yüksek gebelik oranları elde edilmektedir. Bu artış, fertilizasyon için matür oosit sayısının artmasına bağlanmaktadır [25].



Şekil 2.1. Donör olmayan taze yumurta ve embriyo kullanılarak gerçekleştirilmiş yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulanan çiftlerdeki tanılar, 2010, A.B.D. [20].

Tablo 2.2. Anovulasyonun WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması

ANOVULASYONUN WHO SINIFLAMASI [21]

WHO Grup I: Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik. Bu grupta hipotalomopituiter düzeyde defekt vardır. FSH ya da PRL düzeyleri normal ya da düşük olmakla beraber östrojen eksikliği mevcuttur. Bunlarda tipik olarak amenore vardır. Progesteron challenge testine yanıt olarak kanama meydana gelmez. Genellikle ovulasyon için pulsatil GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) infüzyonları ya da enjektabl gonadotropinler gereklidir.

WHO Grup II: Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon. Bu kadınlarda östrojen eksikliği yoktur. FSH ve PRL düzeyleri normaldir. Tipik olarak oligomenoreleri vardır. Ancak amenore ya da anovulatuvar sikluslar olabilir. Progesteron uyarım (challenge) testine (PCT) yanıt olarak kanama görülür. Bu tip anovulasyon, en sık anovulasyon tipidir ve polikistik over sendromu (PKOS) bu grubun içindedir. Bu grup için insülin duyarlaştırıcılar, klomifen sitrat (CC) ve son zamanlarda aromataz inhibitörleri (AI) gibi oral ajanlar Oİ'de faydalıdır.

WHO Grup III: Ovarian Yetmezlik. Bu kadınlarda da esas olarak bozulmuş ovarian rezerv ve azalmış ovarian folikül sayısına bağlı olan primer ovarian yetmezliğe sekonder olarak artmış gonadotropin düzeyleri vardır. Bunlar çeşitli ovarian stimülasyon metotlarına dirençlidirler ve günümüzde bu tip stimülasyona mutlak yanıtsız hastaların infertilitesine en iyi yaklaşım oosit donasyonudur.

İn vitro fertilizasyon (IVF), mevcut yardımcı üreme teknikleri (ART) arasında en sık uygulanan yöntemlerden birisi olarak tıp literatüründe oldukça sağlam bir yer edinmiştir. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yöntemi de ilk uygulandığı yıl olan 1992'den beri ART tedavileri kapsamında sıkça kullanılmış olup günümüzde hala en sık kullanılan yöntemlerden bir diğeri olarak literatürde bahsedilmektedir [4]. Obstetrik sonuçlar ve perinatal sağlık durumu kapsamında yapılan retrospektif ve geniş serili çalışmalar ICSI ve IVF sonuçlarının birbiri ile karşılaştırılabilir düzeyde yakın olduğunu göstermiştir [26]. Bu iki teknik arasında fark olmasa da yapılan meta-analizler bu iki teknikle elde edilen gebeliklerdeki konjenital defektlerin normal spontan yolla gebe kalan hastalara göre bir miktar daha fazla olduğuna dikkat çekmektedir [27]. Bazı çalışmalarda ise parental faktörler, yaş ve subfertil popülasyon özellikleri gibi bu duruma neden olan bazı faktörler analizlerde düzeltildiğinde IVF için bu durumun geçerli olmadığı ama ICSI için ise hala birtakım genitoüriner anomaliler gibi konjenital defektler ile birliktelik gösterdiği sonucu bulunmuştur [28]. Pandey ve ark.'nın yayınlamış olduğu bir meta-analizde ise, IVF/ICSI sonrası meydana gelen tekil gebeliklerde obstetrik ve perinatal komplikasyonların spontan gebeliklere göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [29].

Ekzojen gonadotropinler ile yapılan ovulasyon indüksiyonu (OI) ve kontrollü ovarian hiperstimülasyonu (KOH), transvajinal ultrasonografi altında oosit toplama işlemi,

laboratuvar koşullarında fertilizasyon ve fertilize olmuş olan embriyoların uterusu transferi sırayla takip etmektedir [5]. İlk IVF gebeliğinin elde edildiği 1978 yılından bu zamana kadar gerek IVF teknikleri gerekse de kullanılan klinik ve laboratuvar ekipmanlarında birçok yenilikler geliştirilmiştir. Bu değişim ve yenilikleri KOH protokollerinde de paralel olarak görmek mümkün olmaktadır. Günümüzde IVF uygulamalarında birçok KOH protokolü kullanılmaktadır. Bu protokoller arasında en sık kullanılanları luteal long, mikrod doz flare-up, aromataz inhibitör (örnek; letrozol) ve GnRH antagonist protokolleri olarak sayılabilir. KOH protokolünü belirleyen primer etken kullanılan GnRH'un tipidir. GnRH agonistler ilk kullanılan ajanlar olmakla birlikte son yıllarda GnRH antagonistleri de IVF klinik ve pratik uygulamalarında sık olarak kullanılmaya başlanmıştır [5].

KOH protokolü IVF uygulamalarının en önemli basamaklarından birisidir. İyi bir KOH protokolü IVF sonuçlarını oldukça olumlu olarak etkilemektedir. Literatürde iyi bir KOH protokolünün yanında optimal ovarian uyarım kavramı ortaya konmuştur [30]. KOH protokolü seçiminde en önemli kriter hastanın over yanıtıdır. Normal over yanıtı bir olgu ile kötü over yanıtı bir olgunun aynı KOH protokolüne klinik yanıtları çok farklı olabilmektedir. KOH protokolü seçimi açısından bu durum önem arz etmektedir. KOH sikluslarında başarı prediksyonunu ve başarısızlığa bağlı siklus iptallerini ön görmede en önemli parametre yaşıdır. KOH protokolleri öncesi over rezervinin değerlendirilmesinde; Antral folikül sayımı (AFC), folikül stimüle edici hormon (FSH), anti-müllerian hormon (AMH) tek başına veya birlikte kullanılabilirler. AFC ve AMH, azalmış over rezervi için en prediktif belirteçlerdir [5]. Yaş, gebelik için en prediktif belirteçtir. IVF'de optimal KOH seçiminde kötü over yanıtı ve normal over yanıtı olgularının birbirinden ayırt edilmesi gereklidir. Protokol seçiminde hasta açısından tedavi süresi ve yan etkiler gibi önemli iki parametre göz ardı edilmemelidir. Hasta dostu tedavide ön plana çıkan günümüzde antagonist sikluslardır. Antagonist sikluslar, pratik olması ve agoniste benzer gebelik oranları ile giderek artan oranda kullanıma sahiptir. Normal over yanıtı olgularda tüm gonadotropinler benzer etkinliğe sahip ve güvenilirlerdir. Maliyet, hastanın seçimi, ilacın temini preparat seçiminde önemlidir. Kötü ovarian yanıt genel olarak KOH'da 3 veya daha az folikül gelişmesi ve hCG günü E2'nin 500 pg/mL'nin altında olması olarak tanımlanır. Bu hasta grubunda klinik gebelik oranları belirgin olarak düşüktür. Düşük gebelik oranlarına rağmen, stimülasyona kötü yanıtta tedaviye devam etmek de bir seçenek olarak

sunulabilmektedir. Kötü yanıtli olgularda, siklüs iptali için değişik kriterler önerilmiş olsa da, bu konuda tam bir fikir birliği olu mamı tır [5]. Optimal sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi için gerekli olan KOH protokolü her hasta için kendi özellikleri doğrultusunda planlanmalıdır.

2.2. Kötü Over Yanıtı (POR) (“*Poor Ovarian Response*”)

Herhangi bir yardımcı üreme tekniğinin başarısı dikkatli hasta seçimi ve yeterli oosit toplanmasına oldukça bağlıdır. ART sırasında yeterli oosit elde edilmesi kapsamında hastanın özellikleri dikkate alınarak seğilmi  kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) protokolünün doğru uygulanması ile mümkün olmaktadır. Bir yanda doğal siklus ile diğer tarafta klomifen sitrat, üriner ve rekombinant gonadotropinlerin ve bunlara ek olarak GnRH agonist ve antagonistlerin kullanıldığı KOH siklusları olmak üzere değişik derecelerde başarısı olan çok sayıda yaklaşım bildirilmiştir [5]. Araştırmacılar bu yöntemleri çoğunlukla iyi prognozu olan genç hastalara uygulamışlardır [31]. Standart protokollere göre iyi yanıt alınamaması yetersiz oosit üretimi ve siklus iptaline neden olabilmektedir. Bu standart protokollere kötü yanıt veren hastalar (POR) (“*poor ovarian responder*”) için gün geçtikçe yeni stratejiler oluşturulmaya çalışılmaktadır [8]. Peki, hangi hastalar ‘kötü over yanıtli’ (“*poor ovarian responder*”) olarak değerlendirilmektedir? Literatürde kötü over yanıtli hasta grubunu tanımlayan genel kabul görmüş tek bir tanım olmamakla beraber çok sayıda kötü over yanıtli olgu tanımı yapılmıştır [8]. Bunlardan birkaçı aşağıda sunulmuştur:

1. Birçok yazar ultrasonografide matür folikül sayısı 2–5’ten az olan hastaları kötü over yanıtli olarak kabul etmiştir [32, 33].
2. Diğer yazarlar kötü ovarian yanıtli tanımını erken foliküler fazda minimum serum FSH değerlerinin 6,5 – 15 mIU/mL üzerinde olmasına dayandırmı lardır [34].
3.  nceki KOH sikluslarında ulaşılabilen maksimum  stradiol (E2) değerleri de kötü over yanıtli hastaların belirlenmesinde kullanılmıştır [35].
4. Bazı yazarlar da kötü over yanıtli olguları tanımlarken bir önceki siklusta kullanılmış olan minimum kümülatif gonadotropin dozu veya ovulasyon indüksiyon süresini kullanmışlardır [35].
5. İki araştırmacı, kriter olarak toplanan matür oosit sayısını (≤ 4 veya ≤ 6 e ik değerleri olmak üzere) kullanmıştır [36].

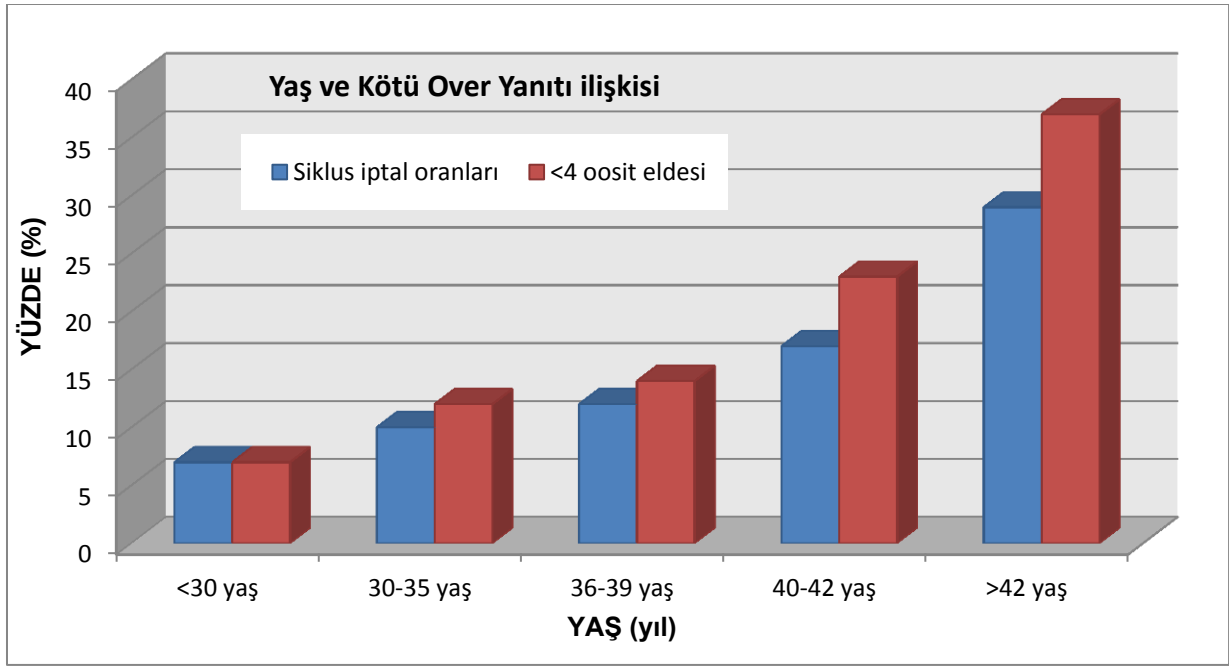
6. Hasta yaşının ≥ 40 olması da kullanılabilir. Over folikül sayısında azalma ve oosit kalitesinde azalmaya yol açması nedeni ile bu olguları kötü yanıtlu gruba sokabiliriz [37]. Buna karşın KOH'a iyi yanıt veren yaşlı olguların prognozu iyi olmaktadır [38]. Bu nedenle over rezervinin belirlenmesi tedavi başarısını öngörmeye yaştan daha önemli bir parametredir.

7. Overin sonografik görünümü de kötü over yanıtlu olgunun belirlenmesinde yararlıdır. Over hacmi tek başına over rezervi hakkında bilgi verebilir. Total over hacmi over rezervini yansıtsa da en küçük overin hacmi daha belirleyicidir [39].

Over rezervi, IVF sikluslarındaki gebelik başarısını öngörmedeki en önemli prognostik faktörlerden birisidir [40]. Kötü over yanıtlu hastalar, yüksek siklus iptal ve azalmış gebelik oranlarına neden olmalarından dolayı günümüzde infertil popülasyonda oldukça önemli bir yer edinmişlerdir [41, 42]. Literatürde kötü over yanıtlu hastaların tedavi algoritmaları hakkında oldukça tartışmalı yayınlar yer almaktadır ve hala bu özellikli hasta grubunda optimum KOH protokolü kapsamında ortak bir görüş birliğine varılamamıştır [41, 42]. Gonadotropin dozu artırılmış, ekzojen LH takviyesi yapılmış, GnRH-a dozu azaltılmış, "flare-up" rejimleri baz alınmış, büyüme hormonu eklenmiş ve GnRH antagonistin kullanılmış olduğu birçok değişik KOH protokolü literatürde kötü over yanıtlu hastaların tedavi şemasında kullanılmıştır [8, 43].

2.2.1. Kötü Over Yanıtı Tanımı

İleri maternal yaş veya anormal ovarian rezerv test yokluğunda, maksimal stimülasyona rağmen iki kez kötü ovarian yanıt oluşmuşsa bu hastalar "Kötü Over Yanıtlu (*Poor Ovarian Responder*)" olarak tanımlanır [44]. Kötü over yanıtı ile ilişkili durumlar şunlardır: İleri yaş, geçirilmiş ovarian cerrahi, endometrioma, obezite, geçirilmiş pelvik enfeksiyonlar, fonksiyonel over kistleri, sigara kullanımı. KOH sikluslarında başarı prediksyonunu ve başarısızlığa bağlı siklus iptallerini ön görmede en önemli parametre yaştır [45]. KOH protokolleri öncesi over rezervinin değerlendirilmesinde; AFC, FSH, AMH (Anti-Müllerian Hormon) tek başına veya birlikte kullanılabilirler. AFC ve AMH, azalmış over rezervi için en prediktif belirteçlerdir [46]. Yaş, ayrıca ART sonrası gebelik için en prediktif belirteçtir [45].



Şekil 2.2. Yaş ve kötü over yanıtı arasındaki ilişki (siklus iptalleri over yanıtının az olması veya olmaması ya da OPU sırasında <3 oosit elde edilmesi nedeni ile meydana gelmiştir).

Yukarıdaki şekilde, 3825 hastanın girdikleri ilk sikluslarının sonuçları görülmektedir. Tüm hastalara yaşa bağlı olarak farklı FSH/HMG dozları ile konvasiyonel KOH protokolleri uygulanmıştır (Şekil 2.2). Beklenildiği gibi kadın yaşı ilerledikçe, kötü over yanıtı siklus prevalansı da artmaktadır [44]. Azalmış over rezervi - azalmış oosit kalitesi, 30'lu yaşların sonları ve erken 40'lı yaşlarda önem arz etmektedir. Over rezervi yaşla birlikte azalmasına karşın biyolojik yaş, kronolojik olandan daha önemlidir. Bununla birlikte artmış anöploidi oranı, azalmış doğal fekundite ve azalan follikül sayısı de kötüleşen oosit kalitesi ile ilişkilidir. Kötü over yanıtı hastalarda, “3D power doppler USG” ile ovarian stromal kan akımının diğer normal over yanıtı hastalara göre daha az olduğu bildirilmiştir [47].

IVF'te ovarian uyarıma “kötü yanıtı (*poor responder*)” tanımına ortak bir görüş birliği oluşturmak kapsamında 2011 yılında ESHRE'de “Bologna Kriterleri” esas alınmıştır . Bu tanım öncesinde literatürde kötü over yanıtı tanımı üzerinde tam bir konsensus bulunmamaktaydı. Literatürü bu kapsamda inceleyecek olursak:

Tablo 2.3. Kötü Over Yanıtını (“POR=Poor Ovarian Response”) tanımlamak için kullanılan kriterler.

Kötü Over Yanıtını (“Poor Ovarian Response”) tanımlamak için kullanılan kriterler:

- hCG uygulama günü 3-5’in altında follikül sayısı olması [48, 49].
- Toplanan oosit sayısının 4-6’nın altında olması [50].
- Ovarian stimulasyon siklusunun en yüksek E2 düzeyinin 300-500 pg/ml altında kalması [51, 52].
- Stimulasyonun 5. günü E2 düzeyinin 100 pg/ml’nin altında olması [53].
- İleri hasta yaşına sahip olunması [54].
- CCT (“Clomiphene challenge test”)’ e kötü yanıt olması [55].
- En az 1 adet IVF siklüs iptalinin olması [56].
- FSH dozu kullanımının artması [57].
- 6.gün E2’nin 75 pg/ml ‘nin altında olması [58].
- FSH/LH $\geq$ 3, bazal İnhibin-B düzeyi< 45 pg/ml olması [19].
- Folikül çapı $\geq$ 18 mm olan $\leq$ 3 folikül olması nedeniyle en azından bir siklus iptali olması [59].
- $\leq$ 3 oosit nedeniyle en azından iki siklus iptali olması [60].
- Şu nedenlerden dolayı iki başarısız IVF denemesi olması: 3.gün FSH>15 mIU/ml, hCG günü E2<500 pg/ml, <4 matür oosit eldesi [61].
- Önceki siklusunda şu kriterlerden en az birinin olması: <5 oosit eldesi, 16 mm veya daha büyük olan $\leq$ 3 folikül olması, E2<500 pg/ml (hCG günü) olması [62].
- Daha önceden kötü over yanıtı bir standart tedavisinin olması [63].
- Konvansiyonel uzun-agonist protokole rağmen üç başarısız IVF denemesi olması [64].
- Bir veya daha fazla IVF siklusunda şunların olması: $\leq$ 5 oosit elde edilmesi ve 3.gün FSH düzeyi>12 mIU/ml olması [65].
- Daha önceden $\leq$ 3 oosit olan IVF siklusu olması [66].
- Şu kriterlerden bir veya daha fazlasının olması: yaş>38, daha önceden kötü over yanıtı nedeniyle siklus iptali ($\leq$ 3 oosit veya E2<500 g/ml), 3. gün FSH>13 mIU/ml [67].

- Daha önceden kötü over yanıtı bir siklusu olması: Uzun agonistik protokolde ≤ 3 oosit elde edilmesi veya tekrarlayan 3.gün FSH >10 mIU/l olması [68].
- Daha önceden şunlara bağlı bir siklus iptali: 16 mm'den büyük ≤ 4 folikül olması ve/veya E2 düzeyi ≤ 500 pg/ml olması [69].
- Şu kriterlerden ikisinin olması: daha önceden kötü over yanıtı (E2 <1200 pg/ml (hCG günü) ve ≤ 5 oosit), 3.gün FSH değeri >12 mIU/l, 3.gün İnhibin-B değeri <45 pg/ml [70].
- Şu kriterlerden en az birisinin olması: 3.gün FSH değeri >10 mIU/ml, yaş >41 , AFC <6 , daha önceden bir siklus iptali, kötü over yanıtı bir siklus olması (E2 <500 pg/ml ve/veya <6 oosit eldesi) [30].
- Şu kriterlerden bir veya daha fazlasının olması: 3.gün FSH >12 mIU/ml, AFC ≤ 3 , kötü over yanıtı hikayesi (≤ 5 oosit, kötü oosit kalitesi ve/veya kötü embriyo kalitesi) [71].
- 2 tane kötü over yanıtı siklusu olması (kriterleri belirtilmemiş) [72].
- Yaş ≥ 40 ve 3.gün FSH ≥ 10 mIU/ml olması [73].
- Daha önceden kötü over yanıtı stimülasyon hikayesi olması: E2 <500 pg/ml veya ≤ 3 matür folikül veya <3 oosit elde edilmesi [74].
- Kötü over yanıtı nedeniyle ilk IVF siklusunun iptal olması (kriterler belirtilmemiş) [75].
- Daha önceki bir siklusta şu kriterlerden en az birisinin varlığı: Siklus iptali, ≤ 3 oosit eldesi, E2 <500 pg/ml [76].
- Anormal over rezerv testleri olması (ORTs) (FSH >10 mIU/ml veya AFC <6) veya daha önceden kötü over yanıtı nedeniyle siklus iptali (siklu iptali veya E2 >500 pg/ml veya ≤ 3 oosit eldesi) [77].
- Şu kriterlerden bir veya daha fazlası: yaş ≥ 40 , 3.gün FSH değeri ≥ 10 mIU/ml, daha önceden siklus iptali (daha önceki siklusta ≤ 4 oosit toplanması) [78].
- En azından 2 kötü over yanıtı siklus olması (E2 <500 pg/ml veya ≤ 3 oosit) ve 3.gün FSH >15 IU/l [79].
- Daha önceden <3 matür foliküle bağlı en azından bir siklus iptali olması [80].

(AFC: antral folikül sayımı, E2: östradiol, FSH: folikül stimüle edici hormon, HCG: insan koryonik gonadotropin, IVF: in vitro fertilization, ORTs: Ovarian rezerv testleri)

Tablo 2.4. “Kötü Over Yanıtı”nı tanımlamak için kabul görmüş Bologna Kriterleri [44].

Bologna Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriterden en az ikisi olmalı;

1. İleri kadın yaşı (yaş ≥ 40) veya kötü over yanıtı için diğer risk faktörlerinin varlığı
2. Daha önceden kötü over yanıtı olması (konvansiyonel stimulasyonla ≤ 3 oosit eldesi)
3. Anormal over rezerv testi varlığı (örnek olarak; AFC<5-7 veya AMH<0.5-1.1 ng/ml)

Bu kriterlere göre, yaştan veya over rezerv testlerinden bağımsız olarak bir hastanın maksimal stimulasyona rağmen 2 siklusta başarısız olması (< 4 oosit üretmesi) da kötü over yanıtı tanımı için yeterli bulunmaktadır. 40 yaş ve üstü bozuk over rezerv testi olan hasta stimulasyon yapılmadan da kötü over yanıtı kabul edilir.

ART siklüslerinin % 9-26’sını kötü over yanıtı olgular oluşturmaktadır. 40 yaşın üzerinde bu oran % 50’ye yakındır [81-83]. İlk siklüstün sonra ikinci siklusta da kötü over yanıtı görülme sıklığı % 62,4’tür ve bu sonraki siklusta mutlaka kötü over yanıtı görüleceği anlamına gelmemektedir [84].

Bizim çalışmamızda Bologna kriterleri ayrıca göz önünde bulundurulmuş olup kötü over yanıtı olarak şu kriterler baz alınmıştır: Anormal ovarian rezerv testlerinin olması (FSH>10 mIU/ml veya AFC<6) veya daha önceden kötü over yanıtının olması (siklus iptali veya E2<500 pg/ml veya ≤ 3 oosit eldesi).

Sonuç olarak, tanım konusundaki karışıklık Bologna kriterleri ile tam olmasa da giderildi fakat bu kriterler gerçek başarı parametresi olan gebelik sonucunu ne yazık ki öngörememektedir.

2.2.2. Kötü over yanıtı hastalarda etkinliği araştırılmış adjuvan tedaviler

•Androjenler (DHEA, transdermal testosteron yama, transdermal testosteron jel):

Günümüzde kötü over yanıtı hasta popülasyonunda adjuvan tedavi olarak etkinliği araştırılmış en önemli tedavi protokollerinden birisidir. Yapılan çalışmalar ile bu sonuçlar doğrulanmıştır. Bosdou ve ark.’nın meta-analizinde, 2012 yılında, elde edilen kısıtlı kanıtlara dayanarak, ovarian stümulasyona gidecek kötü over yanıtı hasta

grubunda transdermal testosteron ön tedavisinin klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı sonucuna varılmıştır. IVF kapsamındaki kötü over yanıtı hasta grubunda LH, hCG, dehidroepiandrosteron (DHEA) veya letrozolün gebelik elde etmedeki kesin başarısına dair yeterli veri bulunmamakta olduğuna dair de dikkat çekmişlerdir [85]. DHEA, küçük antral foliküllerin atrezisini engellemektedir [86].

Mamas ve ark.'nın çalışmasında, özellikle over rezervi azalmış olan ve kötü over yanıtı olan hasta popülasyonunda en az 4 aylık 50-75 mg dehidroepiandrosteron (DHEA) adjuvan ön tedavisinin doğal konsepsiyon veya İUİ ile IVF sonuçlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. 40-47 yaş arası hastalarda DHEA, oosit ve embriyo kalitesine pozitif etkide bulunmuştur. Öploid embriyo oranları artmış ve düşük oranları azalmıştır. DHEA'nın ART üzerindeki etkisini tam olarak anlayabilmek için daha çok bilgi birikimine ihtiyaç bulunmakla birlikte, son yıllardaki gelişmeler DHEA'nın oosit üretimi ve gebelik oranları üzerine olumlu etki gösterdiği görüşü üzerinde toplanmıştır. Bu tedaviye bağlı olarak hirsutizm ve akne dışında ek önemli bir yan etki saptanmamıştır [87]. Gonzalez-Comadran ve ark.'nın yapmış oldukları yine başka bir çalışmada canlı doğum, siklus başına klinik gebelik oranlarında ve kullanılan gonadotropin miktarlarında transdermal testosteron grubunda anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Transfer başına klinik gebelik oranı, oosit sayısı ve kalitesinde ise fark anlamlı olarak saptanmamıştır [88].

Danazol, modifiye testosteron olarak bilinen 17-alfa-etinil testosteronun yani sentetik steroid türevi etisteronun bir türevidir. Tei ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 12 haftalık danazol tedavisinin sebebi açıklanamayan infertil hasta grubundaki etkileri incelenmiştir. Endometrial integrin *alphavbeta3* ekspresyonunun azalmasının sebebi açıklanamayan infertil hasta grubundaki fonksiyonel endometrial defektlerden biri olabileceği belirtilmiş ve danazol tedavisinin endometrial integrin *alphavbeta3* ekspresyonunu iyileştirerek endometrial fonksiyonlarda potansiyel terapötik etkiler yarattığı hipotezi öne sürülmüştür [89].

•Büyüme Hormonu ("Growth Hormon"):

Günümüzde kötü over yanıtı hasta popülasyonunda adjuvan tedavi olarak etkinliği kanıtlanmış tek ve gerçek en önemli tedavi protokollerinden birisidir. Yapılan çalışmalar ile bu sonuçlar doğrulanmıştır. Kolibianakis ve ark.'nın 2009 yılında yapmış oldukları bir meta-analizde büyüme hormonu ön tedavisi eklenmesinin, GnRH

analogları ve gonadotropinler ile yapılan IVF sikluslarında ve kötü over yanıtı hasta popülasyonunda klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı belirtilmiştir [90].

Ayrıca klinik anlamda kötü over yanıtı hastalarda sonuçların iyileştirilmesi için günümüzde bu kapsamda daha çok mikrod doz “flare” ve letrozol-luteal E2 / antagonist protokoller ön plana geçmiş gibi görünmektedir.

Kyrou ve ark. tarafından 2009 yılında yapılmış bir meta-analizde ise, kötü over yanıtı hasta grubunda gebelik oranlarını arttırmak için gerçekleştirilen tedavi modaliteleri arasında sadece tedaviye büyüme hormonu eklenmesi ve de embriyo transferlerinin 3.gün yerine 2.gün yapılması anlamlı bulunmuştur [91].

Literatürde kötü over yanıtı hastalarda optimal KOH protokolünü araştırma kapsamında GnRH agonist içeren mikrod doz “flare-up” (MF) protokol ve GnRH antagonist/letrozol içeren diğer protokolleri karşılaştıran 2 çalışma mevcuttur. 2008 yılında Schoolcraft W. ve ark.’nın yayınlamış oldukları 578 hastalık prospektif kontrollü bir çalışmada MF protokolü ile Aİ içeren KOH protokolleri karşılaştırılmış kötü over yanıtı hastalarda daha yüksek devam eden gebelik ve implantasyon oranları sağlamasından dolayı MF protokolünün tercih edilmesi önerilmiştir [43]. Fakat 2009 yılında Yaralı ve ark.’nın yayınlamış oldukları 885 hasta ve 1383 siklus içeren retrospektif vaka-kontrol tasarımlı bir çalışmada MF protokolü ile GnRH antagonist/letrozol içeren KOH protokolleri karşılaştırılmış kötü over yanıtı hastalarda daha yüksek implantasyon, fertilizasyon ve de en az bir adet iyi embriyo transferi oranları sağlamasından dolayı GnRH antagonist/letrozol protokolünün ICSI hastaları için oldukça etkili olduğu ve de tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir [77]. Bu iki geniş serili çalışmadaki sonuç farkının hasta seçim kriterlerinden ve de çalışma yönteminden kaynaklanabileceği belirtilmiş olup her iki çalışmada seçim yanlılığına (bias) açık olduğu belirtilmiştir. Sözü edilen birinci çalışmanın hasta grubunda bazal antral folikül sayısı <6 olan hasta sayısı %9 iken, ikinci çalışmada %71 olarak belirtilmiştir [77]. Sonuçta her iki çalışma da şu noktada kesişmektedir: Letrozol/antagonist KOH protokolü IVF/ICSI kapsamındaki kötü over yanıtı hastalarda rahatlıkla kullanılabilen maliyet-etkin ve hasta dostu bir protokoldür [92]. Literatürdeki diğer çalışmaları da bu kapsamda incelersek kötü over yanıtı hasta popülasyonlarının ciddi anlamda farklılık gösterdiği ve de bu kapsamda sonuçların ortak bir konsensus oluşturmaktan uzak olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde ne yazık ki, kötü over yanıtı hastaların tedavi

algoritmaları hakkında oldukça tartışmalı yayınlar yer almaktadır ve hala bu özellikli hasta grubunda optimum KOH protokolü kapsamında ortak bir görüş birliğine varılamamıştır [41, 42].

2.3. IVF-ICSI Uygulamalarında Kullanılan Stimülasyon Protokolleri

IVF-ICSI uygulamalarında kullanılan KOH protokollerini belirleyen ana nokta ovarian baskılama için kullanılan yöntemdir. Ovarian baskılama için GnRH agonistler veya antagonistler kullanılabilir [5]. Agonistlerin veya antagonistlerin kullanılma şemalarına göre farklı KOH protokolleri geliştirilmiştir.

2.3.1. GnRH Agonistleri ve Yardımcı Üreme Tekniklerinde Kullanımı:

İlk olarak 1984 yılında, GnRH agonisti olan buserelin ve gonadotropinlerin in-vitro stimülasyon için ovarian stimülasyonda kullanımı sonrası, bu alanda kullanımın etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiştir [93]. Günümüzde, yardımcı üreme tekniklerinin çoğu, IVF-ICSI siklusları için kontrollü ovarian stimülasyonda GnRH agonistlerini kullanmaktadır. Agonistlerin bu alandaki en büyük avantajı, spontan LH ani artışının (“surge”) engellenmesidir. GnRH agonisti kullanılmayan, ekzojen gonadotropinlerle stimüle edilen sikluslarda, %20-%50 oranında prematür LH ani artışı ile luteinizasyon gözlemlendiği ve bunun artmış siklus iptaline yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [94]. Ayrıca, GnRH agonistlerinin, oosit ve embriyo sayılarını ve gebelik hızını arttırdığı yapılan diğer meta-analizler de gösterilmiştir. IVF-ICSI sikluslarında GnRH agonist kullanımına yönelik birçok tedavi şeması düzenlenmiştir. Agonist bir önceki siklusun erken foliküler veya mid-luteal fazında başlanabilir. Siklus, spontan veya östrojen-progesteron ile indüklenmiş olabilir [5]. Uzun protokolün en önemli avantajı, hipofizer desensitizasyon sonrası gonadotropin başlanması ve insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulamasının, IVF sonuçlarını olumsuz olarak etkilemeden ertelenebilmesi ve dolayısı ile oosit toplama gününün planlanabilmesidir [95]. Bu durum klinisyen açısından olduğu kadar laboratuvarında çalışan sağlık personeli açısından da günlük pratikte önemli bir unsur oluşturmaktadır. GnRH agonistinin kullanıldığı KOH protokolleri uzun protokoller, oral kontraseptif ve uzun protokoller, stop protokol, mikrod doz “flare-up” ve kısa protokoller olarak özetlenebilir.

2.3.1.1. Uzun (“Long”) Protokoller

Sıradan bir uzun GnRHa siklusunda, GnRH agonist tedavisi mid-luteal aşamada, ovulasyondan yaklaşık 1 hafta sonra veya adet 21. gününde başlanır [5]. Bu dönemde endojen gonadotropin seviyeleri düşüktür ve agonistlerin sahip oldukları alev (flare) etkileri yeni bir folliküler gelişimi uyarmak anlamında en düşük seviyededir. En çok kullanılan GnRH agonisti löprolid asetattır. Uzun GnRHa protokolde (“luteal long leuprolid acetate”) adet başlayıncaya kadar veya gonadotropin enjeksiyonuna dek 1.0 mg ile tedaviye başlanır. Bundan sonra 0.5 mg’a düşülür ve hCG enjeksiyonuna kadar devam edilir. Tek sefer uygulanan uzun etkili GnRH agonisti tedavileri de (löprolid, goserelin) uygun yaklaşımlardır; ancak gonadotropin indüksiyonu için kullanılan doz ve süre günlük enjeksiyonlara göre daha fazladır [96]. Kötü over kapasitesi olduğu bilinen veya KOH’a az sayıda folliküler gelişimle yanıt vereceği düşünülen hastalarda, aşırı hipofizer baskılanmaya yol açmamak için dozu düşürmek agonist tedavisinin erken dönemlerinde over cevabında düzelmeye yol açar ve tüm sonuçlarda düzelmeyi sağlayabilir [50].

2.3.1.2. Kısa (Stop) Protokoller

Kısa protokoller, hem uzun süreli GnRH agonist tedavisinin agonistik etkiyi, hem de daha uzun tedavi döneminde ortaya çıkan endojen gonadotropin baskılanmasını ortadan kaldırması açısından uygun alternatif yaklaşımlardır [97]. Sıradan bir kısa protokolde löprolid asetat (1.0 mg) adet 21. günü başlanır. Adet 3–4. günü gonadotropin enjeksiyonu için serum E2 ve ultrasonografi bakılmasından sonra yeterli hipofizer supresyon sağlanmış ise GnRHa kesilir ve gonadotropin başlanır. Eğer gerekli olursa KOH sırasında olabilecek gonadotropin dozunda oynamalar yapılabilir [5]. Follikül monitorizasyonu ve hCG zamanlaması tıpkı uzun GnRHa protokolündeki gibidir.

2.3.1.3. Mikrod doz ‘flare up’ Protokoller

Kötü ovarian kapasiteli hastalarda tercih edilen bir diğer yöntem olan oral kontraseptif ve “flare-up” yönteminde ise GnRH agonist öncesi bir doğum kontrol hapı kullanılır. Adet başladığı gün 1.gün kabul edilecek olur ise, 3.günden itibaren tek doz oral kontraseptif başlanır. 24.gün, sabah 40µg, akşam 40µg ünite GnRH agonist başlanır ve hCG gününe kadar devam edilir. 25. veya 26.gün genellikle 300–450 internasyonal ünite (IU) gonadotropin enjeksiyonlarına başlanır. Bundan sonraki aşamalar diğer KOH

yöntemleriyle benzerdir. “Oral kontraseptif-mikrodoz flare up” protokolünde standart kısa protokole göre bazı avantajlar mevcuttur. Mevcut korpus luteum, baskılanması için verilen oral kontraseptif nedeniyle daha keskin olduğundan serum progesteron veya androjen konsantrasyonlarında yüksek bir artışa neden olmamaktadır [5]. “Oral kontraseptif-mikrodoz GnRH agonist flare up” protokolü, serum FSH seviyeleri dramatik olarak yükselmiş ve daha önce kötü yanıt verdiği bilinen kadınlarda, toplam antral follikül sayısı düşük olanlarda, daha önce unilateral ooforektomize olan veya over cerrahisi geçirmiş bireylerde oldukça uygundur. Bu hasta spekturumunda daha düşük siklus iptali oranlarını, daha yüksek tepe östradiol (E2) seviyelerini, daha yüksek embriyo transfer oranlarını ve en önemlisi daha cesaretlendirici klinik ve devam eden gebelik oranlarını sağlamaktadır [8]. 2008 yılında Schoolcraft W. ve ark.’nın yayınlamış oldukları prospektif kontrollü bir çalışmada mikrodoz “flare” protokolü ile Aİ içeren KOH protokolleri karşılaştırılmış kötü over yanıtı hastalarda daha yüksek devam eden gebelik ve implantasyon oranları sağlamasından dolayı mikrodoz “flare” protokolünün tercih edilmesi önerilmiştir [43]. Kötü over yanıtı hasta popülasyonunda “mikrodoz flare-up” protokolü günümüzde en sık kullanılan KOH protokollerinden bir tanesi olarak yerini almıştır [77].

2.3.2. GnRH Antagonistlerinin Yardımcı Üreme Tekniklerinde Kullanımı ve İlgili KOH Protokolleri:

GnRH antagonistlerin geliştirilmesindeki amaç, normal ovarian siklusa mümkün olan en yakın stimülasyonu oluşturmaktır. Normal siklus tamamen baskılandığından, bu uzun agonist protokolü ile mümkün olmamaktadır. Kısa agonist protokolleri normal menstrüel siklusu kullanırlar, ancak etkinlikleri uzun protokole kıyasla daha düşüktür [5]. Uygun yaklaşım, hastanın doğal kaynakları kullanılarak, endojen gonadotropinler ile adet görmesi ve hipofiz bezinin mümkün olduğu kadar geç baskılanmasıdır. Bu amaca yönelik olarak son yıllarda çeşitli protokoller geliştirilmiştir. Antagonistler ile ilgili olarak karşımıza çıkan en önemli problemlerden biri, bu maddelerin alerjik reaksiyonlardır. IVF/ICSI sonrası obstetrik ve neonatal sonuçlar incelendiğinde GnRH antagonistlerini içeren KOH protokolleri gebe ve yenidoğanlar açısından güvenli bulunmuştur [98]. Ticari olarak piyasada en çok ganireliks (Orgalutran; MSD, İstanbul, Türkiye, 0.25 mg) ve setroreliks (Cetrotide; Serono ilaç, İstanbul, Türkiye, 0.25 mg ve

3 mg) kullanılmaktadır. Setroreliks, tek doz ve multidoz olarak iki protokolde kullanılabilirken, ganireliks multiple doz protokolünde kullanılabilir.

2.3.2.1. Tek Doz GnRH Antagonist Protokol:

Tek doz GnRH antagonist protokolünde, spontan siklusun 2. veya 3.günü ekzojen gonadotropinler ile stimülasyona başlanır. 7.günde GnRH antagonisti tek doz olarak uygulanır. 3 mg setroreliks ile prematür LH ani artışının (“surge”) 96 saat boyunca engellendiği gösterilmiştir [5]. Bu süre zarfında hCG uygulanmadı ise, günlük 0.25 mg antagonist ile hCG uygulamasına kadar devam edilebilir. Yapılan çalışmalarda, tek doz protokolünde, 3 mg setroreliks prematür LH ani artışını (“surge”) engellemede en etkin minimal doz olduğu gösterilmiştir [99]. İÜİ kapsamında, letrozol ve gonadotropin içeren ovarian stimülasyon protokolü sırasında 0.25 mg/gün setroreliks prematür LH ani artışını baskılamak için uygulanması önerilmiştir [100].

2.3.2.2. Multiple Doz GnRH Antagonist Protokolü:

Bu protokolde spontan siklusun 2. veya 3.günü ekzojen gonadotropinler kullanılarak stimülasyona başlanır. 6.günden başlamak üzere, hCG uygulamasına kadar her gün 0.25 mg antagonist uygulanır. Ganireliks ve setroreliks ile yapılan, randomize çok merkezli doz çalışmalarında minimal efektif dozun 0.25 mg olduğu gösterilmiştir [101].

2.3.3. GnRH Agonist ve GnRH Antagonistlerinin Avantaj ve Dezavantajları:

Genel olarak GnRH antagonistlerinin agonistlere göre muhtemel avantajları; basit uygulama imkanı, daha kısa stimülasyon süresi, daha az gonadotropin kullanım ihtiyacı, fiyat avantajı ve over rezervinin stimülasyondan hemen önce değerlendirilebilmesi olarak sıralanırken; dezavantajları olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da daha düşük klinik gebelik oranları elde edilmesi ve siklus başlama zamanının adet başlama zamanına bağlı olması olarak belirtilebilir [5].

2.4. AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (Aİ):

Aromataz inhibitörlerinin IVF’te adjuvan tedavi olarak kullanılması son on yıl içerisinde oldukça popüler hale gelmiştir [85, 102-104]. Aromataz inhibitörleri, IVF kapsamında ovulasyon indüksiyonu uygulanan normal ve kötü over yanıtı hastalarda, OHSS (ovarian hiperstimülasyon sendromu) ve tromboz riski yüksek olan hastalarda,

endometriozisli olgularda ve de fertilité potansiyelinin korunması kapsamında başlıca meme ve endometrium gibi östrojen bağımlı-kanser vakalarında kendine oldukça geniş bir kullanım endikasyonu bulmuştur [9].

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ajanların dezavantaj ve problemleri; yaşamı tehdit edebilen OHSS riski, yüksek çoğul gebelik riski, yüksek ovulasyon oranına rağmen düşük gebelik oranları, kötü obstetrik sonuçlar, özellikle FSH tedavisinde yoğun monitorizasyon ihtiyacı ve yine özellikle FSH'da yüksek maliyettir [5]. Günümüze kadar bu yan etkilerin olmadığı yeni bir oral, düşük maliyetli, yalnız ya da diğer infertilite tedavi yöntemleri ile beraber kullanıldığında minimal stimülasyonla gebelik oranlarını artıran Oİ metodunu bulmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Aromatazin östrojenin santral negatif geribildirim (feedback) etkisini baskılamada önemli bir hedef olduğu belirlenmiştir ve yeni spesifik aromataz inhibitörlerinin bulunmasıyla bu ilaçlarla çalışmalar başlamıştır. Aİ'ler oral olarak kullanılırlar, kullanımları kolaydır, rölatif olarak ucuzdur ve minör yan etkilere sahiptirler [5, 105, 106]. Yaygın olarak kullanılan Aİ, letrozoldür. Letrozol, bir aromataz inhibitörü (Aİ) olup, vücutta androjenlerin östrojenlere dönüşümünü inhibe ederek östrojen yapımını azaltmakta ve bu negatif geribildirim (feedback) mekanizma üzerinden endojen gonadotropinlerin seviyelerini arttırmaktadır [107]. Bu etkisi nedeniyle son yıllarda ovulasyon indüksiyonunda oldukça sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ovulasyon indüksiyonunda oldukça güvenli ve de etkili bir ajan olarak literatürde yerini almış olmakla birlikte ovulasyon indüksiyonu ile tam olarak aynı anlama gelmeyen superovulasyon vakalarındaki yeri tam olarak net belirlenememiştir [108]. Bir Aİ olan letrozol ilk olarak postmenapozal meme kanserli kadınlarda kullanılmaya başlanmış olup günümüzde de bu endikasyon ile tıbbi literatürdeki yerini almıştır. Aİ, son yıllarda IVF uygulamaları kapsamındaki ovülasyon indüksiyonunda, ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) veya tromboz riski yüksek hastalarda, endometriozisli hastalarda [109], uterin myomu olan hastalarda [108] ve de meme ile endometrium kanseri [110] gibi östrojen bağımlı maligniteli hastalarda geniş bir kullanım endikasyonu bulmuştur [9]. Aromataz enzimi, sitokrom p450 enzim kompleksine ait 19 karbonlu androjenlerin 18 karbonlu östrojenlere dönüşümü sırasında birbirini izleyen üç hidroksilasyon basamağını katalizleyen bir enzimdir [107]. Aromataz, androstenedion ve testosteronun sırasıyla östron (E1) ve östradiole (E2) dönüşmesi gibi östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden sit P450 hemoprotein içeren

mikrozomal bir enzimdir (P450 aromataz, CYP19 geninin ürünüdür) [111]. Aromataz aktivitesi overler, beyin, plasenta, adipoz doku, kas, karaciğer, meme dokusu ve östrojen bağımlı malign meme tümörleri gibi birçok dokuda mevcuttur [107]. Enzim esas olarak premenapozal kadınların overlerinde eksprese edilmiştir. Ayrıca çok yüksek oranda gebe kadınların plasentasından da eksprese edilmiştir [107]. Postmenapozal kadınlarda ise ana östrojen yapım yeri adipoz dokudur [112]. Dolaşımdaki E2'nin ana kaynağı premenopozal kadında overler, postmenopozal kadında yağ dokusudur. Aİ'ler geniş bir hastalık spektrumunda kullanılabilirler. Hastalardaki ciddi rahatsızlıklar klinik özellikleri oluşturmak için E2'ye gereksinim duyarlar. Bu seks steroidlerinin etkilerinin ortadan kaldırılması belirti ve bulguları düzeltmektedir. Bu hastalıklar arasında; meme ile endometrium hiperplazi ve neoplazisi, jinekomasti, prematür telarş, erken ya da geç puberte, mastodinya, oligoovulasyon ya da anovulasyon, myoma uteri ve endometriyozis yer almaktadır.

Literatürde üç çeşit Aİ tanımlanmıştır. Birinci kuşak Aİ aminoglutetimidir. Medikal adrenelektomiye neden olan nonspesifik steroid inhibitördür. Yan etkileri letarji, bulantı, döküntü ve ateştir. Formestan ikinci kuşak Aİ' dir, daha selektif ve yan etkileri daha azdır. Bununla birlikte intramüsküler uygulanır ve birçok hastada lokal reaksiyonlar olmaktadır. İlk iki kuşak Aİ'lerin başarısızlığı esas olarak var olan önemli yan etkileri ve aromataz enzimini inhibe etmede potensleri ya da spesifitelerinin yeterli görülmemesine bağlıdır. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri grubunda nonsteroidal ajan olarak anastrozol ve letrozol, steroid ajan olarak ekzemestan yer almaktadır [5].

Tablo 2.5. Aromataz inhibitörlerinin (Aİ) sınıflandırılması.

Sınıflama	Nonsteroidal Aİ	Steroid Aİ
1.Jenerasyon	Aminoglutetimid	
2.Jenerasyon	Rogletimid, Fadrozol	Formestan
3.Jenerasyon	Vorozol, Letrozol, Anastrozol	Ekzemestan

Aromataz, östrojen üretiminin biyosentezindeki terminal bir basamak olmasından dolayı selektif inhibisyon için iyi bir hedeftir. Son 20 yıldır çok sayıda aromataz

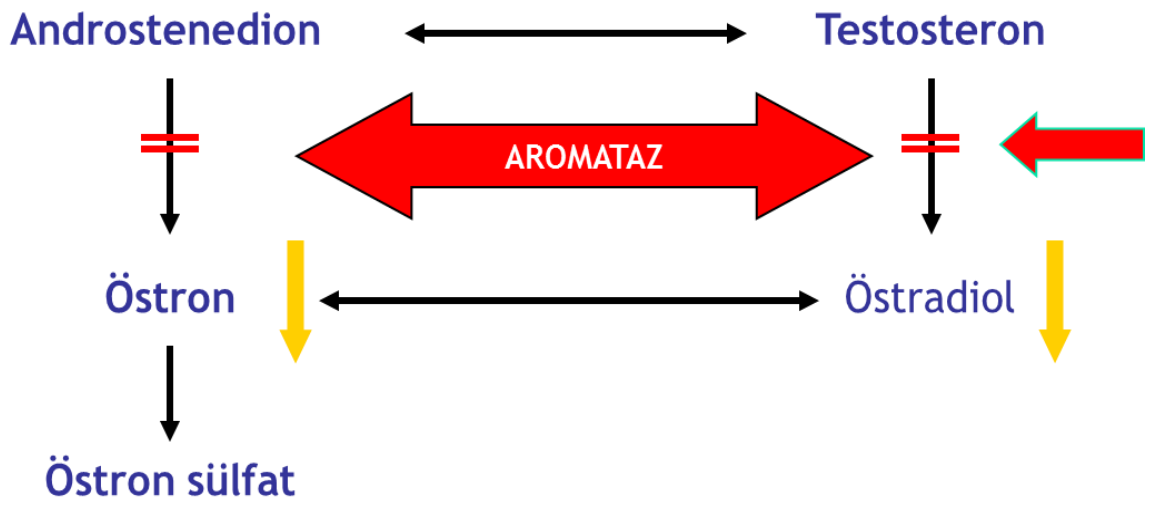
inhibitörü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunlardan en başarılı olan 3. kuşak aromataz inhibitörleridir. Aİ'leri esas olarak postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir [5]. Aİ'leri değişik şekillerde sınıflandırılmıştır: 1, 2 ve 3. kuşak; steroid ve nonsteroid; reverzibl ve irreverzibl. Aİ'lerin sınıflandırılması tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.5). Letrozol, triazol derivativesidir, oldukça potent, selektif, kompetitif ve geri dönüşümlü bir Aİ'dir. Anastrozol (Arimidex; Astra Zeneca, USA) ve letrozol (Femara; Novartis, USA) potent, selektif, reverzibl, kompetitif aromataz inhibitörleridir. 1-5 mg/gün kullanımında östrojen düzeylerini %97-99'dan daha fazla azaltarak birçok sensitif yöntemle ölçülemeyecek düzeye düşürürler. Oral kullanımdan sonra tamamen absorbe olurlar. Ortalama terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 45 saattir (30-60 saat arasında değişir). Sistemik dolaşımdan esas olarak karaciğer yoluyla temizlenir. İlmli gastrointestinal bozukluklar yan etkilerinin çoğunluğunu oluşturur. Ancak bunlar nadiren tedaviyi etkilerler. Diğer yan etkiler asteni, sıcak basması, baş ağrısı ve bel ağrısıdır. Ekzemestan steroid yapıda, aromatazin süisit inhibitörüdür (aromataz inaktivatörü). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Ancak irreverzibl olduğundan dolayı aromatazi inhibe edici etkisi potansiyel olarak daha uzundur. 3. kuşak Aİ'lerinin (örnek; letrozol) avantajları aşağıda listelenmiştir: [113]

- Aromataz enzimini oldukça potent şekilde inhibe ederler.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde belirgin inhibisyon yapmadan aromataz enzimini çok spesifik olarak inhibe ederler.
- Oral kullanılırlar. Oral kullanım sonrası biyoyararlanımları %100'dür.
- Vücuttan hızlı bir şekilde atılırlar (yarı ömürleri yaklaşık 45 saattir), ilaç ve metabolitleri vücutta birikmez. Belirgin aktif bir metaboliti yoktur.
- Günlük kullanımı yıllarca tolere edilebilir, az sayıda orta dereceli yan etkilere ilaveten yüksek toleransı vardır.
- Önemli bir kontrendikasyonu yoktur, güvenlidir ve de diğerlerine oranla ucuzdur.

2.4.1. Aİ ile Ovulasyon İndüksiyonunun Hipotezi ve Mekanizması:

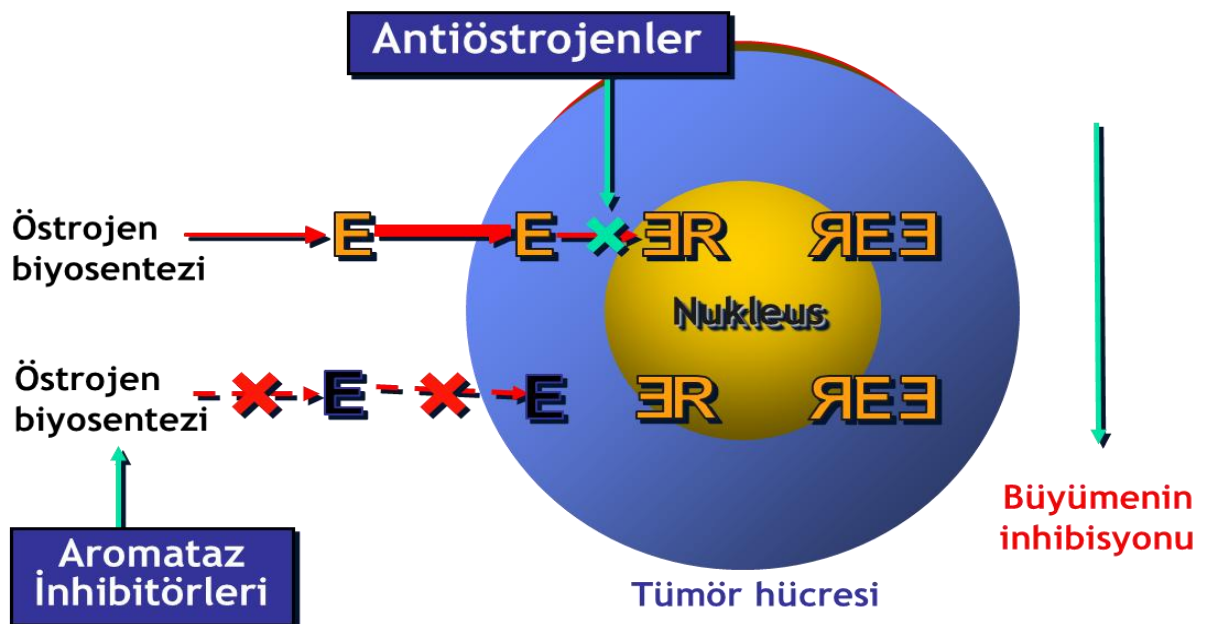
Aromataz enzimi östrojen yapımında son basamak olduğu için selektif inhibisyon için iyi bir hedef olarak tanımlanmıştır [107]. Aromataz enzimi, östrojen biyosentezinin son basamağını katalize etmektedir (Şekil-2.3). Aromataz inhibitörleri aromatazı inhibe ederek östrojen sentezini bloke ederler (Şekil-2.3) [5]. Aromataz inhibitörleri, antiöstrojenlere kıyasla östrojeni daha iyi baskılamaktadırlar (Şekil-2.4) [5].

Şekil 2.3. Östrojen sentez mekanizması ve Aİ'nin bloke ettiği basamaklar.



Şekil 2.4. Aromataz inhibitörleri ve antiöstrojen ilaçların inhibisyon basamakları.

(E: Östrojen, R: Reseptör)



AI, tam olarak steroidogenez basamaklarından testosteronun östradiole ve androstenedionun östrona çevrilmesini inhibe etmektedir. Östradiol, ovarian granüloza hücreleri tarafından yapılmakta ve FSH (folikül stimule edici hormon) üzerine negatif geribildirim (feedback) etki göstermektedir. Androjenlerin östrojenlere aromatzasyonu inhibe edildiği durumlarda dolaşan östradiol seviyesinin azalmasıyla hipotalamo-hipofizer-over aksı üzerinde çeşitli etkiler meydana gelmektedir [107]. Sırasıyla özetlenecek olursa;

- 1- Östrojenin negatif geribildirim (feedback) etkisinin kalkmasıyla FSH sekresyonu artmakta ve ovarian foliküllerde büyüme başlamaktadır [107].
- 2- AI, ayrıca over içerisindeki androjenlerin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Androjenik çevredeki bu geçici değişiklikler FSH'ya karşı folliküler sensitiviteyi arttırmakta ve bu durum da erken foliküler büyümenin gittikçe artarak güçlenmesine neden olmaktadır [114].
- 3- AI, beyindeki östrojen reseptörlerini antagonize etmeyerek santral geribildirim (feedback) mekanizmanın intakt kalmasına neden olmaktadırlar. Foliküler büyümeyle artan östradiol düzeyi negatif geribildirim (feedback) ile FSH'ı azaltmakta ve küçük foliküllerde atrezi gelişmektedir. Bu durum da monoovulatuvar siklulara neden olmaktadır [115].

AI, bütün dokulardaki östrojen sentezini inhibe etmekte ve hipotalamo-hipofizer aks negatif geribildirim (feedback) etkisinden kurtulmaktadır. Gonadotropin düzeylerinin artması ovarian foliküllerin büyümesini stimüle etmektedir [107]. AI, klomifen sitrat gibi östrojen reseptörlerini bloke etmemekte ve normal santral mekanizma intakt kalmaktadır. Dominant folikül büyüdükçe östrojen seviyeleri artmakta ve santral negatif geribildirim (feedback) mekanizma kendiliğinden oluşmaktadır [107]. FSH'ın supresyonu ile küçük foliküller atreziye uğramaktadır. Böylece tek dominant folikül gelişmekte ve birçok vakada monoovulasyon oluşmaktadır [115]. Östrojen negatif geribildirim mekanizması aromataz inhibisyonu ile etkilenmez. Bu sayedeki sınırlı FSH yanıtı OHSS açısından koruyucu etki yaratır. Östrojen reseptörlerinin artan tarzda düzenlenmesi folliküler duyarlılığı arttırmakta ve hızlı endometrial büyümeyi stimüle etmektedir [115]. AI'nin klinik kullanımı ile IVF/ICSI uygulamalarında daha fazla gebelik ve daha az düşük oranları beklenmektedir [102]. Dişi ve erkek maymunlarda aromataz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ilk kez 1997 yılında bu ajanların fertilite düzenleyici

potansiyel bileşikler olabileceği kavramı ortaya atılmıştır [116]. Primatlarda yapılan çalışmalarda, androjenlerin erken foliküler büyüme için bir stimülatör rolünü üstlendiğini gösterilmiştir [117]. Testosteronun foliküler FSH reseptör ekspresyonunu arttırdığı bulunmuş [107], androjenin indirekt olarak FSH'ın etkisini artırarak foliküler büyüme ve östrojen biyosentezini arttırdığı öne sürülmüştür [118]. Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda, overlerde rölatif olarak aromataz enzim defektinin olduğu gösterilmiştir ve over içerisindeki androjenlerin artması çok sayıda küçük folikülün büyüyerek polikistik over morfolojisini oluşturmaya neden olmaktadır [107]. Androjenler, FSH reseptör yapımını artırdığı için dışarıdan gonadotropin alımına hassasiyet artmakta ve bu yüzden ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riski göreceli olarak artmaktadır [119]. AI'nin diğer bir ilginç etki mekanizması antiöstrojenik etkisinin olmamasıdır ve böylece servikal mukus ve endometrial morfoloji etkilenmemektedir [107]. AI'nin androjenik, progestajenik ve östrojenik aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir [119].

2009 yılında Juan A. Garcia-Velasco ve ark.'nın yayınlamış oldukları prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, standart KOH protokolü uygulanan 30 oosit donörü hasta çalışmaya dahil edilmiş ve luteal faz sırasında verilen 2,5 mg/gün letrozol tedavisinin korpus luteum fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, serum östradiol seviyelerinde bir azalma izlenirken LH seviyelerinde hızlı bir iyileşme tespit edilmiş ve bu etkinin sadece oosit donörleri için değil OHSS riski yüksek olan ve tüm embriyolarını donduran hastalar ile yüksek östradiol seviyelerine maruz kalmamak için HCG enjeksiyonunu iptal eden hastalar için oldukça önemli olabileceği belirtilmiştir [120]. Bu bulgular Fatemi ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da teyit edilmiştir. Bahsedilen bu çalışmada luteal faz esnasında 5 mg letrozol verilen oosit donörlerinde östradiol seviyelerinde belirgin bir baskılanma görülürken progesteron ve LH seviyelerinde plaseboya göre belirli bir fark saptanmamıştır [121].

Hem dolaşımdaki östrojen (esas olarak ovarian foliküllerden ve yağ ve diğer dokularda androjenlerin periferde dönüştürülmesiyle elde edilir) hem de lokal olarak (beyinde) üretilen östrojen, gonadotropin salınmasına negatif geribildirim (feedback) etki yapar. OI'de aromataz inhibisyonunun başarısı CC'ye benzer şekilde endojen östrojenin gonadotropin salınımına tonik negatif geribildirim (feedback) etkisinin yeterli miktarda

olmasına bağlıdır (WHO tip II anovulatuvar infertil kadınlar). Hipotalamik anovulasyon ya da ovarian yetmezliği olan kadınlarda (WHO tip I ve III anovulatuvar infertil kadınlar) gonadotropin salınımını inhibe edecek yeterli miktarda östrojen olmadığı için AI'lerinden fayda görmezler. Menstruel siklusun erken döneminde AI kullanılmasıyla CC'de görülen östrojen reseptör azalması olmadan östrojenin negatif geribildirim (feedback) etkisi bloke edilebilir. Östrojen reseptörü sayısı azalmadığı için hedef dokularda yan etki oluşumu beklenmemektedir. İşte bu daha etkin olması ve daha az yan etki gösteren profili nedeni ile yakın gelecekte aromataz inhibitörleri, klomifen sitratın yerini alacak gibi görünmektedir [113, 115, 122-124]. Özellikle kronik anovulasyon ve sebebi bilinmeyen infertil olgularda primer tedavi olarak AI, CC tedavisine göre daha üstün bulunmuştur [125].

Buna karşın, literatürde letrozol ve klomifen sitratın kötü over yanıtı hastalarda sonuçları toplamda iyileştirmesine rağmen ikisinin de aynı gebelik sonuçlarını sağladığını öne süren yayınlar da mevcuttur [126]. Bu karşılaştırmaları analiz eden önemli yayınlara bakacak olursak, Polyzos ve ark. tarafından yayınlanan sistematik bir derlemede aromataz inhibitörleri (AI), ovulasyon indüksiyonu kapsamında CC'ye meydan okuyacak yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya konulmuştur. Randomize ve randomize olmayan çalışmalarda mevcut verilere göre AI ile CC'ye göre karşılaştırılabilir klinik gebelik oranları elde edildiği, PKOS olgularındaki ovulasyon indüksiyon rejimleri yanında kötü over yanıtı hastalarda ovarian uyarım için AI'nin önemli bir role sahip olduğu ve ayrıca, AI'nin gonadotropinler ile kombine edildiğinde, gerekli gonadotropin dozunu azalttığı bildirilmiştir [127]. Ayrıca PKOS hastaları arasındaki klomifen dirençli infertil popülasyonda gerçekleştirilen kombine metformin–letrozol tedavisi ile metformin–klomifen kombine tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, letrozol-metformin kombine tedavisi ile daha yüksek oranda term ve sağlıklı gebeliklerin elde edildiği bildirilmiştir [128].

Santral hipotez: Hipotezimize göre aromatazasyonun inhibisyonuyla tüm dokulardan östrojen üretiminin bloke edilmesiyle hipotalamo-hipofizer aks östrojenin negatif geribildirim (feedback) etkisinden kurtulur, böylece gonadotropin sentezi artarak ovarian foliküllerde stimülasyon meydana gelir. Östrojenin santralde yoksunluğu hipofiz bezi dahil olmak üzere birçok dokuda üretilen aktiviteyi artırır ve gonadotropik hücrelerde direkt bir etkiyle FSH sentezini stimüle eder. Selektif

nonsteroidal AI'lerinin yarı ömürleri (45 saat) CC'ye oranla daha kısadır ve vücuttan hızlı elimine edildiğinden dolayı bu amaç için idealdirler.

AI'ler, CC'de olduğu gibi östrojen reseptörlerinde azalmaya neden olmadığından dolayı normal santral geribildirim (feedback) mekanizması sağlam kalır. Dominant folikül büyüdükçe ve östrojen düzeyleri arttıkça normal negatif geribildirim (feedback) mekanizması santral olarak meydana gelir ve FSH supresyonu ve daha küçük foliküllerde atreziye yol açar. Tek bir dominant folikül ve monoovulasyon birçok vakada oluşur. Monoovulasyon Ol'de AI kullanımının büyük bir avantajıdır. PKOS olan hastalarda monoovulasyona neden olan bir ilaç özellikle istenir. PKOS'lu kadınlarda FSH'nın rölatif aşırı supresyonu overde üretilen ve beyinde aromatzasyonla östrojene dönüşen aşırı androjen sonucu olabilir. AI'ler hem overlerde hem beyinde östrojen üretimini baskılamaktadırlar. Bundan dolayı PKOS varlığında AI'ler FSH salınımında rebound artışa yol açarak folikül stimölasyonuna ve ovulasyona yol açar. FSH'nın doğal salınımı PKOS'lu hastalarda aromataz inhibisyonu ile değişmeyen dolaşımdaki yüksek inhibin düzeyleri ile inhibe edilir, bu durum aromataz inhibisyonu ile değişmez. Buna ilaveten aromataz inhibisyonu beyinde östrojen reseptörlerini antagonize etmez, folikül gelişiminin başlaması ile artan E2 ve inhibinin FSH cevabını sınırlayan normal negatif geribildirim (feedback) mekanizmayla sonuçlanır. FSH cevabının sınırlandırılması sonucu çok fazla sayıda ovulasyon ve OHSS riski önlenir [107].

Periferal hipotez: Bu ikinci hipoteze göre AI'ler aynı zamanda intrafoliküler FSH sensitivitesini artırır. Bu durum AI'lerle bloke edilen androjenin östrojene dönüşümünün engellenmesiyle ortaya çıkan intraovarian androjenlerin artışına bağlı olabilir. Son bilgilere göre primatlarda erken foliküler büyümede androjenlerin stimölator rolü olduğu bilgisi desteklenmektedir. Testosteronun primatlarda foliküler FSH reseptör ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir. Böylece gelişen foliküllerin FSH'ya duyarlılığında artışa yol açar. Buna göre androjenlerin indirekt olarak FSH'nın etkilerini arttırarak foliküler büyüme ve östrojen biyosentezini başlattığı söylenebilir.

İnsanlarda letrozol ile indüklenen intrafoliküler androjen seviyelerinde artışın granüloza hücrelerinden AMH (Anti-Müllerian Hormon) salınımını arttırdığı ve inhibin-B salınımını ise azalttığı gösterilmiştir. Bu kapsam, androjenin dolayısı ile letrozolün foliküler gelişimdeki çift (dual) etkisini döstermektedir [129].

Aynı zamanda foliküllerdeki androjen birikimi FSH'nın folikülogenezisi başlatma etkisi ile sinerjistik etkisi olan IGF-1'i (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) stimüle edebilir. PKOS'lu kadınlarda intraovarian androjen artışına neden olan ovarian rölatif bir aromataz yetmezliği vardır. İntraovarian androjen artışı overlerde polikistik morfolojiden sorumlu olan çok sayıda küçük foliküllerin gelişimine neden olabilmektedir. Yukarıda açıklandığı gibi androjenler FSH reseptör ekspresyonunu arttırarak foliküllerin FSH'ya duyarlılığını arttırırlar [107]. Böylece PKOS'ta overler FSH'daki bir artışa oldukça sensitif olurlar. Bu artış ekzojen gonadotropin uygulaması ya da aromataz inhibisyonu ile azalan santral östrojen geribildirim (feedback) etkisinin sonucu olarak endojen FSH'da artış yoluyla olabilir. İkinci durumda normal östrojen geribildirim (feedback) mekanizmasından dolayı FSH'daki küçük bir rölatif artış genellikle monofoliküler ovulasyona yol açar böylece OHSS riski önlenmiş olur. Periferik hipotezin başka bir elemanı endometriyumdaki östrojen reseptörleridir. Dolaşımda ve periferik hedef dokulardaki östrojen konsantrasyonunun supresyonuna yol açan aromataz inhibisyonu, endometriyumda östrojen sekresyonunun düzelmesiyle hızlı bir endometriyal büyümeye yol açan östrojen reseptörünün artan tarzda regülasyonuna neden olur. Ayrıca östrojen kendi reseptörlerinin sayısını, "ubikuitinasyonu" stimüle ederek azaltır. Böylece reseptörlerde hızlı bir azalma meydana gelir. Östrojenin olmadığı durumlarda "ubikuitinasyon" azalarak östrojen reseptörleri artar ve ardından yapılacak östrojen uygulamasına sensitivite artar. Her iki mekanizma da endometriyumun östrojene sensitivitesini arttırabilir. Buna bağlı olarak östrojene endometriyal sensitivite artabilir ve endometriyal epitelyum ve stromada hızlı bir çoğalma ve uterus ve endometriyumun kan akımında bir artış meydana gelir. Sonuç olarak normal endometriyal büyüme ve kalınlık foliküler matürasyonla eş zamanlı olur [130].

2.4.2. Aromataz İnhibitörlerinin Ovulasyon İndüksiyonundaki Endikasyonları:

Yalnız başına ya da diğer ilaçlarla beraber adjuvan olarak kullanılabilir. Al'lerinin yalnız kullanılmasındaki büyük bir avantaj sağlam bir östrojen negatif geribildirim (feedback) etkisinin sonucu olarak PKOS gibi anovulatuvar infertilitede monofoliküler ovulasyon elde edilebilmesidir [107].

Birden çok ovulasyon elde etmek için Al'ler gelişen preovulatuvar folikül sayısını arttırmak ve tedavinin sonuçlarını iyileştirmek amacıyla FSH enjeksiyonları ile beraber

kullanılabilir. Aİ'ler FSH'ya ovarian cevabı arttırarak beraber kullanımında gerekli FSH miktarında anlamlı derecede azalmaya neden olurlar. Aynı zamanda FSH'ya zayıf cevabı olanlarda stimülasyona anlamlı derecede daha iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. FSH enjeksiyonlarının maliyeti infertilite tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Optimum ovarian stimülasyon için gerekli FSH dozu, Aİ ile beraber kullanımında azalacağından dolayı infertilite tedavisinin maliyeti de azalacaktır. Böylece ART daha geniş bir grup infertil çift için ulaşılabilir olacaktır.

Yan Lee ve ark.'nın 2011 yılında Robert G. Edwards'ın editörü olduğu "Reproductive BioMedicine Online" dergisinde yayınladıkları randomize kontrollü prospektif bir çalışmada kötü over yanıtı hastalarda letrozol ve hMG'nin (insan menopozal gonadotropin) beraber kullanıldığı IVF/ICSI sikluslarında hMG'nin tek başına kullanıldığı sikluslara göre hMG'nin toplam doz ve süresinde belirgin bir azalma tespit etmişlerdir. Maliyetin azalması yanında abortus oranlarında da belirgin bir azalma gözlenmiş ve canlı doğum oranlarında da kıyaslanabilir oranda bir iyileşme belirtmişlerdir [131]. Yine benzer bir sonuç, Özmen ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışma ile ortaya konulmuştur. Kötü over yanıtı hasta grubundaki GnRH antagonist sikluslarda adjuvan letrozol yönetiminin siklus iptal oranlarını azalttığı, klinik gebelik oranları üzerinden IVF siklus başarı oranlarını arttırdığını ve toplam gonadotropin ihtiyaç dozunu azaltarak maliyeti belirgin olarak azalttığı belirtilmiştir [132].

Ayrıca günümüzde onkoloji hastalarında oldukça sık kullanılan ve de hastanın fertilitesi üzerinde oldukça olumsuz etkiler bırakabilen kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinden hemen önce de fertilité prezervasyonu amacıyla Aİ tedavisi gündeme gelmiştir [133, 134]. Gebe kalmak isteyen östrojen bağımlı-kanser hastalarında letrozol kullanımı ile östradiol seviyelerinde belirgin azalmalar gözlenmiştir. Buna ek olarak östrojen bağımlı-meme kanserlerinde KOH protokollerine 5mg/gün letrozol eklenmesi standart KOH protokollerine göre oosit kalitesini, fekundasyon oranını ve elde edilen embriyo sayısını etkilemeden östradiol seviyelerinde klinik anlamda önemli azalmalar sağlamıştır [102, 135, 136] ve de bu yöntemin fertilité prezervasyonunda oldukça maliyet-etkin bir yöntem olduğu bildirilmiştir [137]. Ayrıca düşük doz FSH'ya tamoksifen ve letrozol eklenmesi, sadece tamoksifen bileşimi içeren protokollere göre daha çok sayıda embriyo eldesi ile sonuçlanmıştır. Nüks oranları aynı olarak görünmekle birlikte, düşük E2 pik düzeylerine neden olması dolayısıyla tamoksifen yerine letrozol protokolü tercih edilebilir [138].

2.4.3. Aromataz İnhibitörlerinin Ovulasyon İndüksiyonundaki Kullanım Dozları:

Selektif Aİ olan letrozol ve anastrozolün etkileri geri dönüşümlü olup yüksek potense sahiptirler [107]. 1. ve 2. jenerasyon Aİ düşük potensli ve spesifik etkiye sahip olmadıkları için uzun süreli kullanılmamalıdır [124]. Son verilere göre Aİ ovulasyon indüksiyonu için optimal doza sahip değildir, fakat birçok çalışmada günlük 2,5-5 mg dozunda 5 gün süreyle uygulanmıştır [107]. Aİ'nin yüksek dozları, aromataz enziminin devamlı inhibisyonuna neden olmakta ve ovulasyon zamanı yeterli endometrium gelişimi için düşük östrojen düzeyleri sağlamaktadır [107]. Anastrozolün optimal dozu için yeterli veri olmamakla beraber hormon duyarlı meme kanserlerinde kullanılan 1 mg/gün dozun folikül gelişim için yeterli olabileceği tavsiye edilmektedir [107, 124, 139]. İnsan farmakodinamik çalışmalarında, letrozolün belirli bir şekilde östradiol, östron ve östron-sülfatın plazma konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir [107]. İlacın alınmasının diğer steroid hormonalara etkisi olmadığı, bundan dolayı beraberinde kortikosteroid ve mineralokortikoid alınması gerekmediği belirtilmektedir [107]. Hiçbir çalışmada letrozol ile tedavi, androjen, androjen prekürsörleri, LH (Luteinleştirici Hormon), FSH, TSH (Tiroid Stimule Edici Hormon) ya da renin birikimine neden olmamıştır [107]. Letrozolün, aromataz inhibisyonunda daha güçlü etkisi olduğu ve plazma östrojen dağılımında anastrozole göre daha etkili olduğu gösterilmiştir [140]. Letrozol 2,5 mg tablet tek doz alımından sonra tamamen ve hızlıca gastrointestinal sistemden emilmekte ve 1 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır [107]. Absorbsiyonu yiyeceklerden etkilenmemekte olup, bu nedenle aç veya tok karnına alınabilmektedir [102]. Plazmada en fazla albümin olmak üzere, plazma proteinlerine %60 oranında ve zayıf olarak bağlanmaktadır. Majör atılım yolu karaciğer ile inaktif karbinol metabolitine çevrilmekte ve bu bileşik başlıca böbrekler yoluyla vücuttan atılmaktadır [107]. Letrozol 2,5 mg tablet oral alımından sonra, %90 böbrek yoluyla ve %4 feçes yoluyla geri emilmektedir. İdrarla geri emilen letrozolün, %65'ten fazlası glukronidle konjuge edilen karbinole, %9'u tanımlanmamış iki metabolite ve %5'i değişmemiş letrozole karşılık gelmektedir [107]. Letrozolün yarı ömrü 2 gündür ve 2,5 mg/gün alımından sonra 2-6 hf içinde kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır [102].

Optimal doz ve rejim henüz belli değildir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında Oİ için kullanılan Aİ, letrozoldür. Optimal kullanım şekli ve dozu genellikle gonadotropinler ile kombine edilerek siklusun 3-7.günlerinde 2,5 mg/gün şeklindedir [102]. Bu doz Aİ'nin endometriumdaki olumsuz etkilerini de minimal düzeye indirir. Letrozol, ayrıca endometriumdaki klomifen sitrata bağlı anti-östrojenik etkileri önlemede oldukça önemli bir yere sahiptir [141]. Bu kapsamda, gonadotropinlerin Aİ tedavisinden önce başlandığı ve letrozol dozunun 2,5 mg/gün'den daha fazla uygulandığı vakalar hariç letrozolün siklus sonundaki endometrial kalınlık üzerine olan olumsuz etkisine dair literatürde henüz kanıt bulunmamaktadır [102]. Hatta Miller ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada endometrial reseptivite göstergelerinden biri olan endometrial integrin ekspresyonunun IVF hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gözlenmiş ve de letrozol ek tedavisi ile sonuçlarda belirgin bir düzelme olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tam bir netlik sağlanamamakla birlikte bazı hastalardaki implantasyon başarısızlığında aromataz ekspresyonunun önemli bir rolü olabileceği belirtilmiştir [142]. 2,5 mg'lık doz meme kanserinin hormonal tedavisinde letrozolün günlük dozundan, 5 günlük tedavi ise CC tedavisinden uyarlanmıştır. 3-7.günlerde kullanılması letrozolün vücuttan atılması ve ovulasyon zamanında kalan miktarın ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar. Birkaç çalışmada anastrozol de 3-7. günlerde 1 mg/gün şeklinde kullanılmıştır. Mevcut bilgilere göre letrozol ve anastrozolun özellikle Oİ'deki efikasiteleri olmak üzere klinik olarak önemli farmakolojik farklılıklarının olup olmadığı belli değildir [107].

Juan A. Garcia-Velasco ve ark.'nın yayınlamış oldukları gözlemsel bir çalışmada yüksek doz FSH/hMG antagonist protokolüne 2,5 mg/gün letrozol eklenmesinin intraovarian androstenedion ve testosteron seviyelerini artırarak kötü over yanıtı hastalarda IVF siklus sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek klinik gebelik oranlarının sağlandığı bildirilmiştir [69].

Raedah Al-Fadhli ve ark. tarafından yayınlanan prospektif randomize bir çalışmada günlük 2,5 mg ve 5 mg letrozol dozlarının superovulasyon ve intrauterin inseminasyon (İÜİ) yapılan hastalardaki sonuçları karşılaştırılmıştır. Toplam 72 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve toplam 5 gün süreyle letrozol verilmiştir. Lider folikül 18 mm'lik çapa ulaştıncaya, ovulasyon hCG enjeksiyonu ile sağlanmış ve 24-48 saat sonra İÜİ işlemi gerçekleştirilmiştir. 2,5 mg/gün letrozol ile tedavi edilenlere kıyasla, antral folikül sayısı letrozol 5 mg/gün alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmış.

Endometrial kalınlık açısından her iki grup arasında fark bulunmamış. 5 mg letrozol alan hastalarda siklus başına gebelik oranı 2,5 mg (%26,3 ve %5,9, $p < .05$) alan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak 2,5 mg günlük dozu ile karşılaştırıldığında, 5 mg/gün letrozol daha çok antral folikül ve daha yüksek bir gebelik oranı ile ilişkili bulunmuştur. Buna çalışmaya göre 5 gün boyunca günde 5 mg letrozol, süperovulasyon için tercih edilen letrozol dozu olarak görülmektedir [143].

Badawy ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada aromataz inhibitörü olan letrozolün açıklanamayan infertilite olgularında ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat alternatifi olarak kullanılabilecek yeni bir ajan olduğu belirtilmiştir. Letrozol kullanılan dozlar arasından literatürde en sık kullanılan üç doz karşılaştırılmıştır: 2,5 mg; 5 mg ve 7,5 mg. 179 hasta randomize olarak sırasıyla her doz grubunda 58, 61 ve 60 hasta ile prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada, 7,5 mg letrozol grubunda anlamlı olarak daha yüksek folikül sayısı saptanmış ancak gebelik ve düşük oranları üç grupta da benzer sonuçlanmıştır. Sonuç olarak, daha yüksek dozlarda letrozol kullanımı bize gebelik oranları açısından herhangi bir avantaj sunmadığından ve yan etkilerinden dolayı düşük (2,5 mg) doz letrozol kullanılması önerilmiştir [144].

Tek doz rejimi tek uygulamadan dolayı kolaydır. Tek doz rejiminin iki amacı vardır. Birincisi istendiği zaman menstrüel siklusun erken döneminde en yüksek östrojen supresyonunun sağlanması, ikincisi AI'lerin en yüksek güvenilirliğinin sağlanması ve fertilizasyonun embriyogenezisin kritik son aşamasından önce AI'lerin klirensinin sağlanmasıdır. Tek doz uygulamanın güvenli olmasının yanında hastalar tarafından da daha kolay uygulanır. AI'lerin terapötik ve toksik dozları arasındaki farkın çok olmasından dolayı güvenilirliğine bağlı olarak ciddi bir problem olmadan yüksek dozda kullanılabileceği düşünülür. 60 mg kadar tek doz anastrozol ve letrozol herhangi bir yan etki olmadan kullanılabilir. Kötü over yanıtlı hasta grubunun GnRH antagonist siklusları kapsamında yine başka bir çalışmada multidoz uzun letrozol protokolün kısa letrozol protokole göre, diğer tüm sonuçlar arasında fark saptanmamakla beraber, daha maliyet-etkin olduğu sonucuna varılmıştır [145].

2.4.4. Aromataz İnhibitörlerinin Ovulasyon İndüksiyonundaki Yan Etkileri ve Güvenilirliği:

Letrozolün yan etkileri sık olmamakla birlikte, bunların östrojen yapım inhibisyonu ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir [107]. Yan etkileri arasında sıcak basması (%11), bulantı (%7), yorgunluk (%5), alopesi ve vajinal kanama yer almaktadır [107]. Bu etkileri ovulasyon indüksiyonundan çok, meme kanseri tedavisi sırasında ortaya çıkmaktadır. Simetidin alınmasının letrozol farmakokinetiği üzerine ve letrozolün de warfarin farmakokinetiği üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla beraber tamoksifen ile alınması letrozolün plazma konsantrasyonunu anlamlı olarak azaltmaktadır [115]. Menstrüel siklusun erken döneminde verilen letrozolün, östrojen reseptörlerini bloke etmeden klomifen sitratın (CC) etkisini taklit ettiği düşünülmektedir. Klinikte nonsteroidal Aİ'leri genellikle iyi tolere edilir. Ana yan etkileri sıcak basması, bacak krampları, GİS hadiseleri (bulantı, kusma, vb) ve baş ağrısıdır [107]. Bu yan etkiler aylarca günlük olarak Aİ kullanmış ileri evre meme kanserli yaşlı kadınlarda görülmektedir. Oİ amacıyla kısa süreli Aİ kullanmış sağlıklı genç kadınlarda yan etkiler daha az beklenmektedir. Buna ilaveten sıcak basması ve premenstrüel sendrom tipi semptomlar gibi az sayıdaki yan etkiler CC'ye oranla Aİ'lerde daha sık görülmektedir [107].

Verpoest W. ve ark.'nın aromataz inhibitörleri ile uyguladıkları KOH protokollerini içeren IVF/ICSI sikluslarında negatif anti-östrojenik yan etkiler sergilemeden Aİ'nin normal implantasyon potansiyeli ve foliküler yanıtı ile gebelik oranlarında bir düşüşe neden olmadığı bildirilmiştir [106].

Gebelikte istenmeyerek uygulanmış letrozolün teratojenik etkileri olduğuna yönelik endişeler olmasına rağmen son olarak yapılmış güvenli çalışmalarda hayvan embriyo gelişimi üzerine anastrozolün teratojenik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Aİ'lerin yarı ömrünün kısa olmasından dolayı implantasyondan önce erken foliküler fazda elimine olurlar. Oİ için Aİ'lerin kullanımından sonraki gebelik sonuçlarına yönelik temel bilgiler bu endikasyon için bu ilaçların güvenli olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu ilaçların Oİ amacıyla kullanımından önce tüm hastalarda gebeliğin olmadığı gösterilmelidir. Aİ'nin güvenilirliği konusunda literatürde oldukça tartışmalı makaleler mevcut olmakla birlikte son çalışmalar güvenilir olduğuna dair önemli kanıtlar

sunmaktadır. Al'nin yarı ömrü 45-48 saattir ve ovulasyon indüksiyonda foliküler fazın erken döneminde (3-7.gün) kullanılır [107]. Erken foliküler fazda kullanıldığında yarı ömrü dolayısıyla teratojenik olası etkilerinden bahsetmek mümkün değildir [102]. Genel olarak ilaçların vücuttan tamamen temizlenmesi beş yarılanma ömründe olmaktadır ve birçok ilacın terapötik dozların altına düşmesi üç ya da dört yarılanma ömründe olmaktadır. Sonuç olarak letrozol son dozun alımından 10-12 gün sonra vücuttan tamamen temizlenir [102, 115]. Buna rağmen Al'nin güvenilirliği konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. ASRM'nin (American Society for Reproductive Medicine = Amerika Üreme Tıbbı Cemiyeti) 2005 yılı toplantısında yapılan bir sunumda letrozol tedavisi sonucu doğan 150 bebekte kontrol grubuna göre malformasyon oranı %4,7 olarak tanımlanmıştır [107]. Fakat araştırmacı bu karşılaştırmayı düşük riskli 36.000 yenidoğan ile yapmıştır ve letrozol grubunda kardiyak ve kemik anomalilerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Fakat bu çalışma; letrozol grubundaki hasta sayısının az olması, kontrol grubunun yaş ortalamasının ($30.5 \pm 1,2$) letrozol grubundan (35.2 ± 4.7) genç olması ve bu merkezde tespit edilen iskelet ve kalp anomalilerinin tersiyer merkeze sevk edilmiş olmaları yönünden oldukça eleştiri almıştır [146]. Yine 2005 yılında Mitwally ve arkadaşları, letrozol, CC ve gonadotropin gebeliklerinin sonuçlarını yayınlamışlardır. Gruplar arasında düşük ve ektopik gebelik oranlarının benzer olduğunu ve ayrıca letrozol grubunda çoğul gebelik oranının belirgin olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir [146]. 2007 yılında Tulandi ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli ve geniş serili bir çalışmada letrozol ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonucu oluşan 514 bebek ile CC ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonucu oluşan 397 bebek karşılaştırılmış ve major ile minör konjenital anomali yönünden istatistiksel anlamlılık kapsamında herhangi bir fark bulunamamıştır [107]. Konjenital kardiyak anomali, letrozol grubunda sadece 1 bebekte (%0,2) ve CC grubunda 7 bebekte (%1,8) tespit edilmiştir. Toplamda CC ve letrozol ile yapılan KOH protokolleri sonucunda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup letrozol ile ilgili teratojenite kapsamındaki şüpheli iddialar bu çalışma ile tamamen ortadan kalkmıştır [147]. Buna rağmen günümüzde hala letrozol ile yapılan KOH protokolleri istenilen düzeyde olmayıp bu tedavi protokolüne olan yaklaşıma dair tutumların değişmesi için gerekenler başka çalışmalarda irdelenmiştir [148]. 2009 yılında Badawy ve arkadaşları tarafından 100 mg CC, 5 mg letrozol, 1 mg anastrozolün ve spontan gebeliğin karşılaştırıldığı 1398 siklusu içeren bir çalışmada letrozol grubunda bir hastada yarık damak ve bir hastada konjenital kardiyak anomali saptanmıştır [107].

Yine aynı çalışmada CC grubu ve kontrol grubunda “talipes equinovarus” saptanmış olup anastrozol grubunda konjenital anomali izlenmemiştir. Sonuç olarak Aİ'nin konjenital anomali insidansını artırmadığı sonucuna varılmıştır [102, 107, 149].

Klomifen tedavisi, özellikle birkaç siklus sonrası, fetal nöral tüp defektleri ve şiddetli hipospadias riski ile ilişkili olabilir. Fakat literatürde güncel olarak letrozol ve metforminin teratojenik olduğuna dair kanıt görünmemektedir [150]. Gonadotropin ile ilgili mevcut veriler henüz yeterli olmamasına rağmen teratojeniteye dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. İnfertilitenin günümüzde sadece kendisinin bile doğumsal anomaliler açısından bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir. Tekrarlanan klomifen tedavisi ile hipospadias ve nöral tüp defekti için daha yüksek risk saptansa da; bununla birlikte çeşitli infertilite ilaçları ile ilgili genel riskin sadece yaklaşık %1-2 kadar olduğu kabul edilmektedir [150].

Forman ve ark.'nın yayınına göre ovülasyon indüksiyonu için letrozol kullanımı konjenital malformasyonların riskini arttırmamakta ve de doğum ağırlığını etkilememektedir. Fakat bu çalışmanın sonuçlarına göre ise klomifen sitrat kullanımı artar ise bebeklerin gebelik haftasına göre küçük (SGA=Small for Gestational Age) olma riskleri artmaktadır [151].

2.5. ORAL KONTRASEPTİF (OKS) ÖN TEDAVİSİ

Oral kontraseptif ilaçlar (OKS) tüm dünyada gebeliği önlemek amacıyla farklı yaş grubundaki birçok kadın tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. OKS; akne vulgaris, PCOS ve menoraji gibi menstrüel ve jinekolojik birçok durumda kendine kullanım endikasyonu bulmuştur [152]. Östrojen ve progesteron içeren OKS'ler kadının kendi FSH ve LH üretimini negatif geribildirim mekanizması ile baskılamaktadır . OKS, gonadal fonksiyonları baskılamaktadır ve böylece LH ani artışı (“surge”) yokluğunda prematür ovulasyon olasılığı kaybolmaktadır. Sadece progesteron kontraseptif etkinliğe sahiptir . Progesteron hipofiz bezinin GnRH salınımını azaltma kabiliyetine sahiptir böylece gonadotropin ani artışları azalacak ve ovulasyon inhibe olacaktır . Östrojen, FSH seviyelerini azaltma yeteneği yanında kanama paternlerini düzenlediği için kombine OKS içerisine eklenmektedir [153]. Sadece progesteron içeren kontraseptiflerin çoğu ovulasyonu inhibe edememektedir fakat progesteron dozu

arttırıldığında bu fonksiyonları ortaya çıkmaktadır [154]. OKS'lerin ART'taki etki mekanizmalarını inceleyecek olursak; İVF siklusunda gonadotropin öncesi verilen kombine OKS'nin foliküler gelişim senkronizasyonunu desteklediği ve de spontan LH ani artışlarını önlediği tespit edilmiştir [133]. OKS ön tedavisi, GnRH agonist ve antagonist sikluslarında farklı etki mekanizmaları üzerinden etki göstermesi kapsamında ayrı olarak incelenecektir.

2.5.1. GnRH Agonist İçeren KOH Protokollerinde Oral Kontraseptif Ön Tedavisi

Bir önceki siklusun korpus luteumunun devamlılığı, progestin ya da oral kontraseptif (OKS) ön tedavisinin verilmesi ile önlenabilir. Kötü yanıtı olmayan olgulara IVF öncesi ovarian stimülasyon protokolünde kombine oral kontraseptif verilmesinin over yanıtını arttırdığı, prematür LH ani artışlarını engellediği, total gonadotropin agonist doz ihtiyacını azalttığı, kist oluşumunu engellediği ve gebelik hızlarını kötü yönde etkilemeksizin gonadotropin agonist tedavisinde gonadotropin baskılanması için gerekli süreyi kısalttığı gösterilmiştir [10] [11]. Schoolcraft ve arkadaşları tarafından 1997 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada GnRH agonist kullanılan siklusta 21 günlük oral kontraseptif ön tedavisini takiben, siklus iptal hızı %12,5' a düşmüş ve önceki siklusa oranla indüksiyonun 5.gününde anlamlı olarak daha yüksek E2 düzeyine ve folikül sayısına ulaşılmıştır. Prematür LH ani artışı ya da prematür luteinizasyon izlenmemiştir [53]. Progesteron ön tedavisi ile tedavi verilmeyen gruba göre hipofizer baskılanma daha erken meydana gelmekte ve de birkaç over kisti oluşmaktadır . GnRH agonistleri ile yapılan KOH protokollerinde kombine OKS kullanımının gebelik oranları üzerine etkisi kapsamında tartışmalı sonuçlar gündeme gelmiştir. Bazı çalışmalarda GnRH agonistleri ile OKS'nin birlikte kullanıldığı protokollerde GnRH agonistinin tek başına kullanıldığı protokollere göre daha yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranlarının elde edildiği bildirilmiştir [120]. Lindheim ve arkadaşları önceki siklusta üç ya da daha az oosit toplanan, maksimum E2 düzeyi 300 pg/ml olan veya spontan LH ani artışı olan 22 kötü yanıtı olguyu dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada, 150 IU/gün FSH ve 150 IU/gün hMG kombine gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce ön tedavi olarak oral kontraseptif vermişlerdir. Sonuçlar, "flare-up" protokolü verilen, luteal faz GnRH agonisti ile baskılama yapılan ve tek başına gonadotropin stimülasyonu verilen üç grup kötü yanıtı olgunun sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Her grupta kullanılan gonadotropin dozları benzerdir. Oral

kontraseptif ön tedavisi alan grupta siklus başına gebelik hızları daha yüksek ve siklus iptali daha azdır [155]. Fakat diğer bazı çalışmalarda gebelik oranlarına OKS ön tedavisinin hiçbir etkisi olmadığı belirtilmiştir [156]. Bozdağ G. ve arkadaşlarının 2011 yılındaki çalışmalarında 821 siklus içeren normal over yanıtı hastalarda uygulanan uzun löprolid asetat protokolünde oral kontraseptif ön tedavisinin ovarian yanıtı arttırdığı fakat klinik gebelik oranlarında herhangi bir değişim yaratmadığı belirtilmiştir [157]. Bu çalışmalardan da anlaşılabileceği üzere, OKS ile ön tedavi yapılan ovarian stimülasyon protokollerinde gebelik ve canlı doğum oranlarının arttığına dair net bir görüşbirliğinden bahsetmek mümkün değildir. Buna ek olarak, östrojen ya da progesteron ile ön tedavinin IVF sonuçları üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. GnRH agonistleri ile yapılan küçük çaplı randomize çalışmalar sistematik bir derlemede incelenip OKS'nin IVF'teki yeri üzerine belki kesin sonuçlara varılabilir fakat bu kapsamda da çalışmalardaki over yanıtlarının heterojen olması ya da belirtilmemesi (normal ve kötü over yanıtlarının) olması sonuçların güvenilirliği kapsamında soru işaretleri yaratmaktadır.

2.5.2. GnRH Antagonist İçeren KOH Protokollerinde Oral Kontraseptif Ön Tedavisi

OKS ön tedavisinin GnRH antagonist siklularda kullanılması GnRH agonist siklularda kullanım endikasyonları ile bazı ortak noktalar içermektedir fakat protokollerin farklı etki mekanizmaları nedeni ayrı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. OKS ön tedavisi ile haftanın çalışma günlerine denk gelecek şekilde oosit toplama (OPU) zamanlaması yapılabilmektedir ve bu durum özellikle antagonist siklularda önem kazanmaktadır [158, 159]. OPU zamanlaması, klinisyenler ve de laboratuvar insanların haftasonları çalışmamasından dolayı bu kapsamda büyük öneme sahiptir. Huirne ve arkadaşları, GnRH antagonist siklularda OKS ön tedavisi ile 8 güne kadar oluşan büyük foliküllerin tekrarlama sıklığının azaldığını bildirmişlerdir [160]. Daha ileri tarihli çalışmalarda, kombine OKS ve progesteronun her ikisinin de LH ve FSH salınımı üzerine baskılayıcı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen, sadece 4 mg/gün verilen östrojen tedavisinin serum FSH ve LH seviyelerini baskılamadığı gösterilmiştir [161]. GnRH antagonist siklularda kombine OKS ön tedavisi ile hipofizer baskılanmanın meydana gelmesi foliküler büyümenin yavaşlaması ve de siklusun erken döneminde östradiol seviyelerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Bu durum, antagonist siklularda hiç OKS n tedavisi almayan hastalara göre, FSH ile stimülasyon süresinin uzamasına ve de tüketilen FSH dozunun artmasına neden olmaktadır [161].

Pinkas ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlamış oldukları retrospektif bir çalışmada GnRH antagonist protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS n tedavisinin IVF siklus ve gebelik sonuçlarına etkilerini incelemek amacıyla 1799 siklus incelenmiştir. 604 siklusta, siklus ncesi OKS verilmiş olup OKS kolunda daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek gonadotropin kullanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Diğerk siklus özellikleri, implantasyon oranları ve gebelik oranları açısından her iki grup arasından istatistiksel anlamlı bir fark olmaması nedeniyle OKS'nin siklus düzenlemek amacıyla liberal olarak kullanılabilmesi önerilmiştir [162].

Huirne ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlamış oldukları randomize kontrollü ve prospektif bir çalışmada GnRH antagonist protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS n tedavisinin IVF siklusunun foliküler gelişim etkilerini incelemek amacıyla 64 hasta randomize edilip sonuçları incelenmiştir. Doğal siklus kontrol grubu olarak alınmış, hastalara 2. Günden itibaren 150-300 IU FSH başlanmış ve stimülasyondan 6 gün sonra tüm hastalara 0,5 mg GnRH antagonist (Itureliks, Antide) verilmiştir. OKS kolunda FSH, E2 ve LH seviyeleri daha düşük olmakla birlikte endometrium kalınlığında bir incelme tespit edildiğib belirtilmiştir. Stimülasyon süresinde uzama ve FSH ihtiyacında artma gözlenmiş olup OKS verilen kolda erken endojen FSH yükselişinin önlenmesi nedeniyle foliküler homojenliğib arttığib ve daha çok oosit elde edildiğib belirtilmiştir [160]. Fakat bu çalışmada gebelik sonuçlarına dair herhangi bir veri incelemesi yapılmamıştır.

Rombauts ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlamış oldukları randomize kontrollü ve prospektif başkba bir çalışmada GnRH antagonist protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS n tedavisinin IVF siklusunun foliküler gelişim ve hormon profilleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 351 hasta randomize edilip sonuçları incelenmiştir. OKS ile Ganireliks alan 110 hasta, ganireliks alan 111 hasta ve nafarelin alan 111 hasta ile karşılaştırılmıştır. OKS kullanımı 14-28 gün arasında değışmekte ve de FSH tedavisinin başlamasından 2 gün önce kesilmiştir. OKS kolunda foliküler gelişim daha yavaş olmakla birlikte uyarım süresinde uzama dikkat

çekmiştir. Elde edilen oosit sayısı ve elde edilen iyi kalite embriyo sayısı her üç grupta da benzer olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak rFSH/ganireliks protokolünde siklus düzenlemek amacıyla OKS ön tedavisinin uyarım süresini uzatmasına rağmen rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir [163].

Kolibianakis ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlamış oldukları randomize kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada GnRH antagonist ve rekombinant FSH protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS ön tedavisinin devam eden gebelik oranları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 425 hasta randomize edilip sonuçları bildirilmiştir. OKS ile tedavi alan 214 hasta OKS tedavisi verilmeyen 211 hasta ile karşılaştırılmıştır. Standart 200 IU rFSH adet 2. Günü veya OKS kesildikten 5 gün sonra başlanmış ve GnRH antagonist 6.stimülasyon gününde verilmiştir. Devam eden gebelik oranları OKS kullanan grupta hem daha düşük (%27,5 ve %22,9) olmakla birlikte hem de ilerleyen haftalarda gebelik kayıpları (%36,4 ve %21,6) daha yüksek oranda bildirilmiştir. Bu kapsamda mekanizması tam olarak açıklanamasa da, bu çalışma GnRH antagonist protokolde OKS kullanımına dair olumsuz ve ciddi bir görüşe neden olmuştur [164].

Garcia-Velasco ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlamış oldukları randomize, kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada OKS ile siklus düzenlenen GnRH antagonist ve uzun protokol karşılaştırılmıştır. Siklus düzenleme kapsamında verilen OKS (0,03mg etinil östradiol / 0,15mg desogestrel) ön tedavisinin devam eden gebelik oranları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 228 hasta randomize edilip sonuçları bildirilmiştir. OKS / GnRH antagonist protokolü alan 115 hasta OKS tedavisi verilmeyip uzun protokol uygulanan 113 hasta ile karşılaştırılmıştır. Standart 200-225 IU rFSH adet 1.-2.günü veya OKS kesildikten 5 gün sonra başlanmış ve GnRH antagonist (0,25 mg ganireliks) 5-6. stimülasyon gününde verilmiştir. Devam eden gebelik oranları, fertilizasyon oranları, total elde edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı, abortus oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı gebelik oranı açısından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamış olup OKS'nin antagonist sikluslarda siklus düzenlemek amacıyla gebelik sonuçlarında önemli bir fark yaratmadan kullanılabileceği belirtilmiştir [165].

Cedrin-Durnerin ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlamış oldukları randomize, kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada GnRH antagonist protokolü uygulanan sikluslarda OKS (0,03mg etinil östradiol / 0,15mg desogestrel) (n=21), sentetik progesteron (noretisteron 10mg/gün) (n=23), doğal östrojen (17-beta-östradiol

4mg/gün) (n=25) ve hiçbir ön tedavi almayan gruplar (n=24) karşılaştırılmıştır. Siklus düzenleme kapsamında verilen OKS (0,03 etinil östradiol / 0,15 desogestrel) ön tedavisinin devam eden gebelik oranları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 93 hasta randomize edilip sonuçları bildirilmiştir. Bu ön tedaviler kesildikten sonra stimülasyona başlamak için optimal zaman aralığını belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada USG ve hormonal profil bilgileri kullanılmıştır. Sonuç olarak, OKS ve progesteron sonrası 5 günlük bir zaman aralığı gonadotropin seviyelerinin iyileşmesinde ve homojen bir foliküler ortam yaratma kapsamında avantaj sağlarken, östrojen ön tedavisi sonrası FSH “rebound” etkisi nedeniyle bu aranın daha kısa tutulması önerilmiştir [166].

Griesinger ve arkadaşlarının en son olarak 2008 yılında yayınlamış oldukları sistematik derleme ve meta-analiz tasarımı çalışmada OKS ile IVF siklusu düzenlenen GnRH antagonist protokolleri içeren literatürdeki tüm randomize kontrollü çalışmalar karşılaştırılmış ve de çok önemli sonuçları detaylı bir şekilde literatüre kazandırılmıştır (Tablo 2.6). Çalışmaya alınma kriterlerine göre siklus düzenleme kapsamında verilen OKS (0,03 mg etinil östradiol / 0,15 mg desogestrel) ön tedavisinin devam eden gebelik oranı sonuçları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 847 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve sonuçları bildirilmiştir. Gonadotropinle uyarım süresi ve gonadotropin miktarı OKS kolunda belirgin artmış olmakla birlikte, kümülüs-oosit kompleks sayısı, devam eden gebelik oranları ve fertilizasyon oranları açısından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamış olup OKS’nin antagonist siklularda siklus düzenlemek amacıyla gebelik sonuçlarında önemli bir fark yaratmadan kullanılabileceği belirtilmiştir. Fakat gebelik parametreleri başarısı üzerine kesin bir sonuca gitmeden önce daha çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Griesinger ve ark tarafından yayınlanan bu metaanalizde ele alınan dört çalışmanın ayrıntıları aşağıda detaylı olarak sunulmuştur (Tablo 2.6). Bu meta-analizin sonuçları şöyle özetlenebilir [167]:

- OKS ön tedavisi alan grupta gonadotropin uygulama süresi daha uzun ve gonadotropin tüketimi daha fazla olmakla birlikte bu sonuç istatistiksel anlamlı bir fark yaratmaktadır.
- OKS ön tedavisi alan ve almayan gruplar arasında elde edilen kümülüs-oosit kompleks sayısı, elde edilen fertilizasyon oranı ve devam eden gebelik oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 2.6. Griesinger ve ark.'nın yapmış oldukları sistematik derleme ve meta-analiz: IVF için GnRH antagonistleri kullanılan ovarian stimülasyonlarda OKS ön tedavisi özellikleri [167]

Yazar, yıl, ülke, dergi	Birincil sonuç ölçümü	OKS (Oral Kontraseptif İlaç)	OKS ön tedavisinin başlangıç ve süresi	OKS'siz interval dönem	GnRH Antagonist başlangıcı (dozu)
Cedrin-Durnerin ve ark., 2006, Fransa, Human Reproduction	Belirtilmemiş	30 mg etinil östradiol ve 150 mg desogestrel (Varnoline, Organon, Puteaux, Fransa)	Siklus günü 2–3/15–21 gün	5 gün	Ganireliks/lider folikül>14 mm (0.25 mg/gün)
Huirne ve ark., 2006, Holanda, RBM Online	OPU başına elde edilen oosit-kümüülüs kompleks sayısı	30 mg etinil östradiol ve 150 mg levonorgestrel (Microgynon, Schering, Madrid, İspanya)	Siklus günü 2–3/14–28 gün	2-3 gün	Itureliks/ 6.gün sabit olarak (0.5mg/mL/gün)
Kolibianakis ve ark., 2006, Belçika, Human Reproduction	Başlamış siklus başına devam eden gebelik oranı	30 mg etinil östradiol ve 150 mg desogestrel (Marvelon, NV Organon, Hollanda)	Siklus günü 2/14 gün	5 gün	Ganireliks/6.gün sabit olarak (0.25mg/gün)
Rombauts ve ark., 2006, Avustralya, Human Reproduction	OPU başına elde edilen oosit-kümüülüs kompleks sayısı	30 mg etinil östradiol ve 150 mg desogestrel (Marvelon, NV Organon, Hollanda)	Siklus günü 1/14–28 gün	2 gün	Ganireliks/ 5-6.gün ya da lider folikül>14mm (0.25 mg/gün)

Kötü yanıtı olgularda antagonist siklularda KOH öncesi oral kontraseptif ile ön tedavi uygulanması dikkatli değerlendirme gerektiren bir konudur. Çünkü bu hastalarda over rezervi endojen gonadotropinlerin baskılanmasına çok duyarlı olabilmektedir. Bu etkinin anlaşılabilmesi için 1343 kötü yanıtı olgunun dahil edildiği retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Oral kontraseptif ön tedavisi uygulanan gruba stimülasyon öncesi siklusun 3.gününden itibaren 18-24 gün boyunca oral kontraseptif verilmiş ve takiben rekombinant FSH ve hMG ile stimülasyona başlanmış ve önde giden folikül 14 mm'ye ulaştığında GnRH antagonisti verilmiştir. Oral kontraseptif ile ön tedavi verilen grupta gebelik hızı anlamlı olarak yüksek ve siklus iptal oranları anlamlı olarak daha az bulunmuştur [168]. Kötü yanıtı olgular ile yapılan çalışmaların en önemli iki eksiği genel geçer bir kötü yanıtı olgu tanımı yapılamaması ve prospektif randomize çalışmaların azlığıdır. Kötü yanıtı olguların kontrollü over hiperstimülasyonunda mikrod doz agonistin alevlendirme etkisinden yararlanabilmek için ekzojen gonadotropin tedavisi geciktirilebilir [169].

Literatürdeki OKS ön tedavisi ile ilgili çalışmalarda en önemli sonuç parametresi canlı doğum oranı olmalıdır. Bunların dışında diğer sonuçlar olarak over kisti oluşumu, gebelik kayıpları ve OHSS'li kadın sayısı baz olarak alınabilir. Ayrıca tüm bu çalışmalarda kötü over yanıtı (POR) hastalar açısından da değerlendirme yapılması gerekmektedir çünkü bu hasta grubuna ait çalışmalar kesin bir sonuca götürecek yeterlilik ve sayıda değildir [170].

Özellikle aromataz inhibitörleri ile KOH + ICSI + ET yapılan kötü over yanıtı hasta popülasyonunda oral kontraseptif ön tedavisinin eklenmesinin ovarian yanıtta, embriyonun özelliklerine ya da implantasyon oranı ile klinik gebelik oranlarına olan saf etkisinden bahseden literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma bu kapsamda literatürdeki ilk çalışma olup bu açığı kapatmayı hedeflemiştir. Ve de bu kötü over yanıtı hasta grubunda olumlu yardımcı üreme teknikleri sonuçlarının alınabilmesi açısından oldukça büyük önem taşımaktadır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Bireyler:

Bu çalışma için öncelikle Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 13/110 kayıt numarası ile gerekli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın kapsamına alınacak hastalar Ocak 2006 ile Kasım 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Teknikler Merkezi (HÜTF Tüp Bebek Merkezi) ile Anatolia Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezine başvurmuş, infertilite nedeniyle tüp bebek işlemlerinden ICSI ve/veya IVF planlanmış, KOH sürecinde ovulasyon indüksiyon ajanı olarak aromataz inhibitör protokolünün uygulandığı kötü over yanıtı hastalar arasından seçilmiştir. Çalışma retrospektif vaka-kontrol bir çalışma olarak tasarlandı. Araştırma kapsamında arşiv taramaları yapılarak dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Ayrıca ilgili merkezlerin elektronik veri kayıtlarından faydalanıldı.

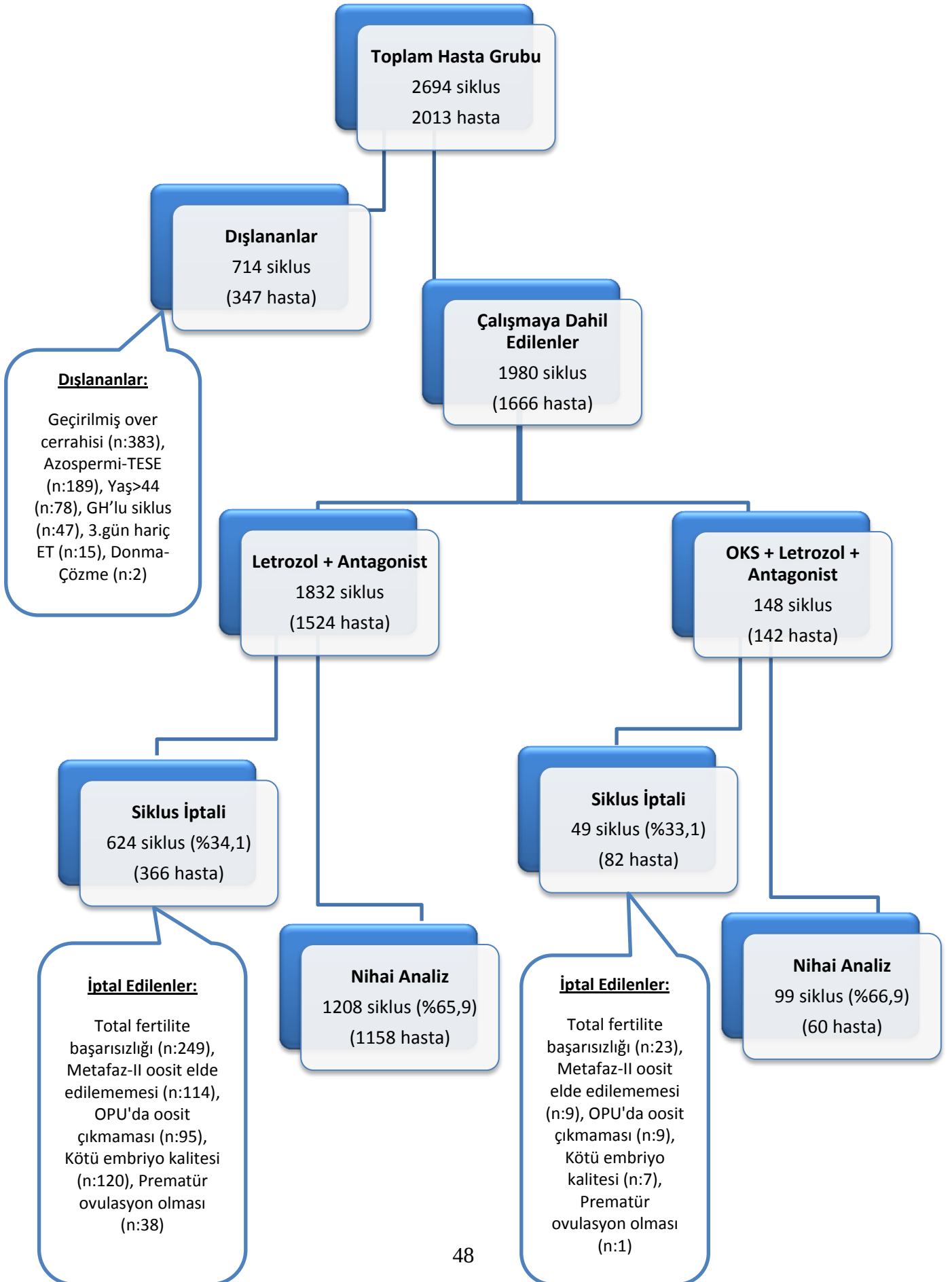
Kötü over cevabı ("*poor ovarian responder*") olacağı düşünülen hastaların seçilmesinde şu kriterler kullanıldı: 38 ve daha üstü kadın yaşı ile adet 3. günü yapılan bazal transvajinal ultrasonografide (tv-USG) bilateral overlerde toplam antral follikül sayısının ≤ 6 olması. Kötü over yanıtı hastalardan da sadece taze ve ilk IVF siklusu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Taze sikluslar yanında diğer faktörlerin standardizasyonu açısından çalışma kapsamı ayrıca 44 yaş ve altı kadın hastalar ve GnRH antagonist kullanılan sikluslar ile sınırlandırıldı. Aromataz inhibitör ajanı olarak letrozol kullanılan olgular standart olarak çalışmaya dahil edildi. 44 yaş üstü kadın hastalar (n=78), önceden over cerrahisi geçirmiş olgular (n=383), tek overli olgular, donma çözme yapılan IVF siklusları (n=2), testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile sperm elde edilmiş olan hastalar (n=87), azospermi hastaları (n=189), büyüme hormonu (GH) eklenen sikluslar (n=47) ve 3.gün hariç embriyo transferi yapılan olgular (n=15) çalışmaya dâhil edilmedi.

Bu kapsamda değerlendirilen 2013 kötü over yanıtı hastaya (2694 siklus), KOH protokolü olarak aromataz inhibitör (Femara; Letrozol, Novartis ilaç, İstanbul, Türkiye) ile antagonist protokol (Cetrotide; Setroreliks, Merck-Serono ilaç, İstanbul, Türkiye)

uygulandı. Dahil edilmeme kriterleri uygulandığında, kötü over yanıtı toplam 1666 hasta ve 1980 siklus araştırmaya dahil edildi. 347 hasta ve 714 siklus araştırmaya dahil edilmedi. Araştırmaya dahil edilmeyen sikluslar nedenleri ile birlikte Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Kötü over yanıtı toplam 1218 hasta ve 1980 siklus araştırmaya dahil edildi. Detaylı olarak incelersek, kötü over yanıtı hastaların aromataz inhibitör protokol grubunda 1524 hasta (1832 siklus), aromataz inhibitör+OKS protokol grubunda 142 hasta (148 siklus) mevcuttu. Aromataz inhibitör protokol grubunda 366 hasta ve 624 siklus (% 34.1), aromataz inhibitör+OKS protokol grubunda ise 82 hasta ve 49 siklus (% 33.1) iptal edildi (Tablo 3.1). Siklus iptal nedenleri olarak şu sebepler belirtildi: total fertilite başarısızlığı, metafaz-II oosit elde edilememesi, oosit toplamada (OPU) oosit çıkmaması, kötü embriyo kalitesi, prematür ovulasyon olması, yanlış ilaç kullanımı ve OPU’da oosit çıkmaması, preimplantasyon genetik tanı (PGD) sonrası embriyoların ET’ye uygun olmaması, östradiol (E2) düşüşü, OHSS eğilimi olması ve de sosyal nedenler (Tablo 3.1). Sonuç olarak nihai analizde kötü over yanıtı hastaların aromataz inhibitör protokol grubunda 1158 hasta (1208 siklus), aromataz inhibitör+OKS protokol grubunda 60 hasta (99 siklus) değerlendirmeye alındı (Şekil 3.1).

3.gün FSH değerleri > 10mIU/ml, 3. Gün E2 düzeyleri > 60pg/ml, bilateral overlerde antral folikül sayısı (AFC) < 6 ve kötü over yanıtı hikayesi olan hastaların tüm özellikleri bilgisayar tabanlı bilgi bankasından elde edildi ve de dosyalardan karşılaştırıldı. Kötü over yanıtı; siklus iptali olması, en yüksek E2 düzeyinin <500 pg/ml olması, daha önce uygulanan KOH protokolü sonrası 4 oositten daha az oosit elde edilmesi olarak tanımlandı. AFC değerlendirilmesi KOH siklusundan 1-3 ay öncesi herhangi bir medikal tedavi altında olmadan erken foliküler dönemde gerçekleştirildi. Tv-USG altında çapı 2-9 mm olan tüm foliküllerin toplam sayısı AFC olarak değerlendirildi.

Şekil 3.1. Çalışma Tasarımı Akış Şeması.



Tablo 3.1. Kötü over yanıtı hasta grubunda Letrozol ve OKS+Letrozol içeren ovulasyon indüksiyonlu tüp bebek sikluslarının iptal nedenleri.

Siklus İptal Nedenleri	[Letrozol] Sayı (n)	[OKS+Letrozol] Sayı (n)	Toplam (n)
Total fertilité başarısızlığı	249	23	272
Metafaz-II oosit elde edilememesi	114	9	123
OPU'da oosit çıkmaması	95	9	104
Kötü embriyo kalitesi	120	7	127
Prematür ovulasyon olması	38	1	39
Yanlış ilaç kullanımı ve OPU'da oosit çıkmaması	3	0	3
PGD sonrası embriyoların ET'ye uygun olmaması	2	0	2
Östradiol (E2) düşüşü	1	0	1
OHSS eğilimi olması	1	0	1
Sosyal nedenler	1	0	1
Toplam	624	49	673

3.2 Ovulasyon İndüksiyonu Protokolleri

3.2.1. GnRH Antagonist İçeren Aromataz İnhibitör (Letrozol) Protokolünün Uygulanışı:

Hasta adetinin 1-2. günü KOH tedavisine başlandı. Stimülasyon tedavisine başlandığı gün USG ve kan E2 düzeyine bakıldı. Adetin 2. Günü Letrozol (Femara; Novartis, İstanbul, Türkiye) ve uyarıcı iğnelere (Gonal-F, Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye; Menogon, Er-Kim İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye; Puregon, MSD, İstanbul, Türkiye; Menopur, Ferring, İstanbul, Türkiye; Merional, İlaçsan İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye; Fostimon, IBSA İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) başlandı. Letrozol'ün her tableti 2,5 mg olmak üzere günde bir kez oral yolla verildi. Letrozol adetin 2. günü başlanıp 5 gün kullanılıp kesildi. İlaçlar ve uyarıcı iğneler her gün aynı saatte yapıldı. 2.gün 300 IU rekombinant FSH (Gonal-F, Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ve 150 IU hMG

(Menogon, Er-Kim İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) yapıldı. 5. günden itibaren ovarian yanıt serum E2 düzeyi ve tv-USG monitörizasyonu ile yakın olarak takip edildi. Önde giden folikül 13-14 mm'ye ulaştığında veya kan E2 düzeyi 600 pg/ml'nin üstüne çıktığında GnRH antagonist (Cetrotide, Merck-Serono İlaç, İstanbul, Türkiye) 0.25 mg cit altı günde bir kez yapıldı. Günlük GnRH antagonist (Cetrotide, Merck-Serono İlaç, İstanbul, Türkiye) kullanımına çatlatıcı iğne olan hCG (Ovitrelle, Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye veya Pregnyl, MSD İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) gününe kadar hCG günü de dahil olmak üzere devam edildi. En az 1 adet veya daha fazla 17 mm çaplı follikül varlığında hCG (Ovitrelle veya Pregnyl) 10,000 IU IM yapıldı. hCG'den 36 saat sonra yumurta toplama (OPU) planlandı [5].

3.2.2. OKS ve GnRH Antagonist içeren Aromataz İnhibitör (Letrozol) Protokolünün Uygulanışı:

Tüm hastalar arasında standart ve analizi karıştıran sonuçları ortadan kaldırmak amacıyla oral kontraseptif ilaç olarak Desolett (0,03mg etinil östradiol / 0,15mg desogestrel, MSD, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Bir önceki siklusta OKS başlama endikasyonları olarak şunlar kabul edildi: siklusu düzenlemek, düzensiz siklusları olan hastalarda kanamayı sağlamak, over kisti oluşumu hikayesi olan hastalarda supresyon sağlamak ve erken luteal fazda yetersiz E2 baskılanması olan hastalarda (>60 pg/ml) baskılanma seviyesini arttırmak. Hasta âdetinin 1.-3. günlerinde oral kontraseptif (OKS) olan Desolett (0,03mg etinil östradiol / 0,15mg desogestrel, MSD, İstanbul, Türkiye) günde 1 kez olacak şekilde başlandı. Desolett (0,03mg etinil östradiol / 0,15mg desogestrel, MSD, İstanbul, Türkiye) 2-4 hafta kullanıldı ve daha sonra 1-4 gün ara dönemi verildi. Hasta adetinin 1-2.günü KOH tedavisine başlandı. Stimülasyon tedavisine başlandığı gün USG ve kan E2 düzeyine bakıldı. Adetin 2. Günü Letrozol (Femara; Novartis, İstanbul, Türkiye) ve uyarıcı iğnelere (Gonal-F, Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye; Menogon, Er-Kim İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye; Puregon, MSD, İstanbul, Türkiye; Menopur, Ferring, İstanbul, Türkiye; Merional, İlaçsan İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye; Fostimon, IBSA İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) başlandı. Letrozol'ün her tableti 2,5 mg olmak üzere günde bir kez oral yolla verildi. Letrozol adet 2.günü başlanıp 5 gün kullanılıp kesildi. İlaçlar ve uyarıcı iğneler her gün aynı saatte yapıldı. 2.gün 300 IU rekombinant FSH (Gonal-F, Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ve 150 IU hMG (Menogon, Er-Kim İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye)

yapıldı. Gonadotropin (FSH) başlanacak gün kanda E2 bakıldı ve transvajinal ultrasonografi (USG) yapıldı. Yeterli baskılanma kriterleri olarak E2 <60 pg/ml olması ve 15 mm'den büyük kist olmaması kabul edildi. Gonadotropin (FSH) dozu hastanın özelliklerine göre başlandı; genellikle 225 IU (150- 300 IU) FSH tercih edildi. Genellikle FSH tedavisinin ilk 3–5 gününde E2 istenmedi ve transvajinal USG yapılmadı. FSH dozu sabit tutuldu. 5–6.günde ovarian yanıt değerlendirilmesi amacıyla serum E2 düzeyi ve transvajinal USG gerçekleştirildi. Bulgulara göre FSH dozu bireyselleştirildi. Bulgulara göre sonraki E2 ve transvajinal USG planlaması yapıldı. Genellikle foliküllerin 2 mm/gün büyüyeceği varsayıldı. En önde giden folikül 13–14 mm çapa ulaştığında ve/veya E2 düzeyi 600 pg/ml'in üzerine çıktığı gün (öğleden sonra veya akşam; 14.00-20,00 arası) günlük tek düz 0.25 mg GnRH antagoniste (Orgalutron; Ganireliks, MSD, İstanbul, Türkiye veya Cetrotide; Setroreliks, Serono İlaç, İstanbul, Türkiye) başlandı. Günlük antagonist kullanımı hCG (Ovitrelle, Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye veya Pregnyl, MSD İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) gününe kadar hCG (Ovitrelle veya Pregnyl) günü de dahil olmak üzere devam edildi. En az 1 adet 17 mm ve daha büyük follikül varlığında hCG (Ovitrelle veya Pregnyl) 10,000 IU IM yapıldı. 36 saat sonra yumurta toplama (OPU) planlandı [5].

3.3 Oosit ve Embriyo ile İlgili İşlemler

Yumurta toplama (OPU) işlemi lokal veya genel anestezi altında transvajinal USG eşliğinde yapıldı. ICSI sikluslarında gamet ve embriyo ele alınması açısından standart prosedürler gerçekleştirildi. 3. gün embriyo transferi tüm vakalarda yumuşak bir katater aracılığıyla yapıldı. Luteal faz OPU sonrası 1. günden başlamak üzere günlük vajinal progesteron supozituarları ile desteklendi (Crinone; Merck, İstanbul, Türkiye).

Çalışmamızda β -HCG değeri, 35 IU/ml değerinin üzerinde olduğu zaman pozitif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda transfer edilen 100 embriyo başına tv-USG'de izlenen gestasyonel kese sayısı implantasyon oranı olarak baz alınmıştır [77]. Kimyasal gebelik yüksek β -HCG seviyeleri ile seyretmesine rağmen USG ile konfirmasyon gerçekleşmeden önce çoğunlukla düşük ile sonuçlanan gebeliklerdir. Literatürde bu tanım için kullanılan kesin bir β -HCG ayırım değeri olmamasına rağmen bu değer çalışmamızda 35 IU/l olarak alınmıştır. Çalışmamızda klinik gebelik tanısı, tv-USG'de intrauterin gestasyonel kesenin gözlenmesi ile konulmuştur [77]. Ektopik

gebelik de bu kapsamda değerlendirilmiştir. Klinik gebeliklerin, siklus sonrası transfer edilen embriyolara oranı IVF başarı parametreleri arasında oldukça önemli yer tuttuğundan dolayı bu oran da sonuçların değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Canlı doğum oranı ise, ET yapılan siklus başına elde edilen canlı doğum sayısı olarak alınmıştır.

Sonuç olarak, kötü over yanıtı hastaların aromataz inhibitör protokol grubunda 1158 hasta (1832 siklus), aromataz inhibitör + OKS protokol grubunda 60 hasta (148 siklus) mevcuttu. Aromataz inhibitör protokol grubunda 624 siklus (% 34,1), aromataz inhibitör + OKS protokol grubunda ise 49 siklus (% 33,1) yeterli ovarian yanıt elde edilemediği için yani kötü over yanıtından dolayı iptal edildi. Hastanın Aİ veya Aİ+OKS grubunda olması hastayı takip eden doktorun seçimine bırakıldı. Bu hastalara ait olan genel karakteristik özellikleri, KOH protokolüne yanıtları ile embriyolojik ve klinik yanıtları her hasta için ayrı olarak kaydedildi. Her bir hasta için kaydedilen değişkenler şunlardır: Hasta sayısı (n), siklus sayısı (n), iptal edilen siklus sayısı (n, %), kadın yaşı (yıl), vücut kitle indeksi (kg/m²), infertilite süresi (ay), siklusun 3. Günü FSH değerleri, siklusun 3. Günü LH değerleri, stimülasyon süresi (gün), kullanılan toplam FSH dozu (IU), hCG uygulama günündeki E2 düzeyi (pg/mL), antral folikül sayısı (AFC), hCG uygulama esnasındaki çapı >17 mm olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki çapı 17-15 mm olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki çapı 10–14 mm olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki endometrijal kalınlık (mm), elde edilen oosit-kümüls komplekslerinin sayısı, elde edilen metafaz-II oosit sayısı, metafaz-II oosit sayısı / toplam oosit sayısı (%), fertilizasyon oranı (2-pronükleuslu oosit sayısı / metafaz-II oosit sayısı) (%), 2-pronükleuslu oosit sayısı (n), 3.gün mevcut embriyo sayısı (n), 7 hücreden fazla ve %10'dan daha az fragmentasyonu olan mevcut 3.gün embriyo sayısı, 3.gün var olan grade 1 embriyo sayısı, 3.gün var olan grade 2a embriyo sayısı, 3.gün var olan grade 2b embriyo sayısı, 3.gün var olan grade 2ab embriyo sayısı, 3.gün var olan toplam grade 2 embriyo sayısı, 3.gün var olan 7 hücre ve üstü embriyo sayısı, 3.gün var olan toplam embriyo sayısı, 3.gün var olan toplam grade 2a+2ab embriyo sayısı, 3.gün var olan fragmentasyonu olmayan toplam embriyo sayısı (grade 1+2b), transfer edilen grade 1 embriyo sayısı, transfer edilen grade 2 embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı (n), klinik gebelik oranı, embriyo transfer sayısı başına klinik gebelik sayısı (%), çoğul gebelik oranı (%), ikiz gebelik oranı, üçüz gebelik oranı, implantasyon oranı (%) ve abortus oranı (%).

3.4 Anket Çalışmaları

Eve canlı bebek götürme oranları ve gebeliğin perinatal sonuçları açısından da hastalar geriye dönük olarak sözel bir şekilde telefon ile aranıldı. Her hastaya aynı şekilde aynı hekim tarafından sorular aşağıda belirtilen çalışma amaçlı araştırma için anket soruları soruldu ve de sonuçları kaydedildi. (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Çalışma Amaçlı Araştırma İçin Anket Soruları

Çalışma Amaçlı Araştırma İçin Anket Soruları:

1. Size uygulanan tüp bebek tedavisi sonrasında gebelik testi verdiniz mi?
 - A. Evet
 - B. Hayır
 - C. Hatırlamıyorum
2. Verdiyseniz sonuç pozitif mi yoksa negatif miydi?
 - A. Pozitif
 - B. Negatif (yanıt negatif ise anket sonlandırılmaktadır)
 - C. Hatırlamıyorum
3. Size uygulanan tüp bebek tedavisi sonrasında gebe kalabildiniz mi?
 - A. Evet
 - B. Hayır (yanıt negatif ise anket sonlandırılmaktadır)
 - C. Hatırlamıyorum
4. Eğer gebe kaldıysanız gebeliğiniz tekiz mi yoksa çoğul gebelik mi olarak rapor edildi? (gebelik olmadıysa bu soru atlanacak)
 - A. Tekiz
 - B. İkiz
 - C. Üçüz
 - D. Dördüz
 - E. Beşiz
 - F. Diğer
 - G. Hatırlamıyorum
5. Gebeliğiniz nasıl sonuçlandı? (gebelik olmadıysa bu soru atlanacak)
 - A. Düşük
 - B. Biyokimyasal gebelik (sadece kanda gebelik testinin pozitif olması)
 - C. Mol gebelik
 - D. Dış gebelik
 - E. Erken doğum
 - F. Zamanında (term) sağlıklı doğum
 - G. Diğer

6. Eğer doğum olduysa doğum şekli neydi? (doğum olmadıysa bu soru atlanacak)
- A. Sezeryan
B. Normal doğum
7. Eğer gebeliğiniz devam ettiyse gebelikte herhangi bir sorun yaşadınız mı? (gebelik olmadıysa bu soru atlanacak)
- A. Gebelik diyabeti
B. Gebelik hipertansiyonu
C. Anormal kanama
D. Diğer
8. Bebeğinizi doğurduğunuz tam tarih ve de bebeğinizin doğum ağırlığını belirtebilir misiniz? (doğum olmadıysa bu soru atlanacak)
- Doğum tarihi:
Doğum ağırlığı:
9. Doğumdan sonra bebeğinizde hekimler tarafından bir sorun tespit edildi mi? Eğer edildiyse tam olarak teşhis nedir? (doğum olmadıysa bu soru atlanacak)
- A. Evet (Tanı:.....)
B. Hayır
C. Hatırlamıyorum
10. Şuan herhangi bir sağlık sorununuz var mı?
- A. Evet (Tanı:.....)
B. Hayır
C. Bilmiyorum

3.5 İstatistiksel Değerlendirme:

Hastalara ait tüm saptanan veriler bilgisayar tabanlı bir istatistik programı ("SPSS 18.0 - Statistics Package for Social Sciences version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA") ile kaydedilmiş olup bulguların analizi ve istatistiki değerlendirmesi bu yolla yapılmıştır. Parametrelerin normal dağılım yapıp yapmadığı "Kolmogorov-Smirnov" ve "Shapiro-Wilk" testleri kullanılarak belirlendi. Normal dağılım gösteren parametreler "Analysis of Variance (ANOVA)" ile test edildi. "Post Hoc" analiz olarak "Bonferroni test" kullanıldı. Normal olarak dağılmayan parametrelerde ise "Kruskal-Wallis test" ve "Mann-Whitney U-test" kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin ikili değerlendirmesinde "student t-test" kullanıldı. Nominal değerlerin frekans tablosunda

değerlendirmesi için “Ki-Kare (χ^2)” testi ve “Fisher’s Exact” testi kullanıldı. Numerik değerlerin değerlendirilmesi için “independent samples-T test” kullanıldı. Değerler aksi belirtilmediği sürece ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak verildi. Güven aralığı olarak $p<0,05$ değeri baz olarak alındı.

3.6. Tez ile ilgili mevcut deneyim:

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışmadaki amacımız doğrultusunda kötü over yanıtlı infertil hasta popülasyonunda 2694 hastada aromataz inhibitör protokolü ile ovulasyon indüksiyonu (OI) + intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) + embriyo transferi (ET) sonuçları değerlendirildi ve siklus öncesi uygulanan OKS ön tedavisinin bu üç uygulama ile ilgili parametre sonuçlarına etkileri, gebelik sonuçları ve de bu kötü over yanıtlı hasta popülasyonunun demografik özellikleri araştırıldı. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Tıbbı ve Infertilite Ünitesi 2007 yılında “*European Society of Human Reproduction and Endocrinology*” tarafından ilk akredite olan kurumdur. 2001 yılından beri bünyesinde Tüp Bebek Merkezi ile hizmet veren ünitesi ile geniş bir deneyime sahiptir. Bu süre boyunca tıbbi literatüre 30’a yakın SSCI-E kapsamında uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış makale ile katkıda bulunmuştur.

4. BULGULAR

Bu kapsamda değerlendirilen 2013 kötü over yanıtı hastaya (2694 siklus), KOH protokolü olarak aromataz inhibitör ile antagonist protokol (Femara; Novartis, İstanbul, Türkiye ve Cetrotide; Serono İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Dahil edilmeme kriterleri uygulandığında, kötü over yanıtı toplam 1666 hasta ve 1980 siklus araştırmaya dahil edildi. 347 hasta ve 714 siklus araştırmaya dahil edilmedi. Kötü over yanıtı toplam 1218 hasta ve 1980 siklus araştırmaya dahil edildi. Detaylı olarak incelersek, kötü over yanıtı hastaların aromataz inhibitör protokol grubunda 1524 hasta (1832 siklus), aromataz inhibitör + OKS protokol grubunda 142 hasta (148 siklus) mevcuttu. Aromataz inhibitör protokol grubunda 366 hasta ve 624 siklus (% 34,1), aromataz inhibitör + OKS protokol grubunda ise 82 hasta ve 49 siklus (% 33.1) yeterli ovarian yanıt elde edilememesinden yani kötü over yanıtından dolayı iptal edildi. (Tablo 4.1) Sonuç olarak nihai analizde kötü over yanıtı hastaların aromataz inhibitör protokol grubunda 1158 hasta (1208 siklus), aromataz inhibitör + OKS protokol grubunda 60 hasta (99 siklus) değerlendirmeye alındı. (Tablo 4.1)

Kötü over yanıtı hastalara ait grupların temel karakteristik özellikleri, KOH yanıtları ve embriyolojik-gebelik sonuçları sırası ile Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3'de verilmiştir. Kötü over yanıtı hastaların her iki grupta da bazal karakteristik özelliklerinin benzer olduğu görülmektedir.

Kadın yaşı Letrozol protokolünde $36,2 \pm 4,7$ yıl iken, Letrozol + OKS protokolünde $35,8 \pm 4,7$ yıl olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). Vücut kitle indeksi letrozol protokolünde $26,3 \pm 4,9$ (kg/m²) iken Letrozol + OKS protokolünde $25,8 \pm 4,4$ (kg/m²) olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). İnfertilite süresi Letrozol protokolünde $85,8 \pm 70,9$ ay iken Letrozol + OKS protokolünde $85,9 \pm 70,2$ ay olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.1)

Antral folikül sayısı (AFC) Letrozol protokolünde $5,0 \pm 2,7$ iken Letrozol + OKS protokolünde $4,3 \pm 1,9$ olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri $<0,05$). (Tablo 4.2)

Stimölasyon süresi Letrozol protokolünde $9,8 \pm 2,8$ gün iken Letrozol + OKS protokolünde $10,9 \pm 2,6$ gün olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri $<0,01$). (Tablo 4.2)

Kullanılan total FSH dozu Letrozol protokolünde $57,2 \pm 14,6$ (IU) iken Letrozol + OKS protokolünde $64,9 \pm 15,3$ (IU) olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri $<0,01$). (Tablo 4.2)

hCG uygulama günündeki E2 düzeyi Letrozol protokolünde $1054,0 \pm 909,1$ (pg/mL) iken Letrozol + OKS protokolünde $1267,5 \pm 948,4$ (pg/mL) olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri $<0,05$). (Tablo 4.2)

Letrozol protokolü ile OKS + Letrozol protokolü, hCG uygulama esnasındaki çapı >17 mm olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki çapı 17-15 mm olan folikül sayısı ve hCG uygulama esnasındaki çapı 10–14 mm olan folikül sayısı açısından benzer olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). hCG uygulama esnasındaki endometriyal kalınlık açısından Letrozol protokolü ile Letrozol + OKS protokolü birbirine benzer olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.2)

Oosit-kümölüs komplekslerinin sayısı Letrozol protokolünde $4,4 \pm 3,5$ mm iken Letrozol + OKS protokolünde $4,2 \pm 2,9$ olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). Metafaz-II oosit sayısı Letrozol protokolünde $3,1 \pm 2,5$ iken Letrozol + OKS protokolünde $3,1 \pm 2,4$ olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). Metafaz-II oosit sayısı / toplam oosit sayısı oranı Letrozol protokolünde %67,4 iken Letrozol + OKS protokolünde %70,1 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

Fertilizasyon oranı (elde edilen 2-pronükleuslu oosit sayısı / metafaz-II oosit sayısı oranı) Letrozol protokolünde %66,5 iken Letrozol + OKS protokolünde %68,7 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

3. gün mevcut embriyo sayısı Letrozol protokolünde $2,6 \pm 1,9$ iken Letrozol + OKS protokolünde $2,7 \pm 1,8$ olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). 7 hücreden fazla ve %10'dan daha az fragmentasyonu olan mevcut 3.gün embriyo sayısı Letrozol protokolünde 54,7 iken Letrozol + OKS protokolünde 52,8 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

Transfer edilen embriyo sayısı (n) Letrozol protokolünde $1,9 \pm 0,9$ iken Letrozol + OKS protokolünde $1,9 \pm 0,9$ olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

Letrozol kolunda 1208 embriyo transferi yapılmış ve 264 klinik gebelik elde edilmiştir. OKS + Letrozol kolunda ise 99 embriyo transferi yapılmış olup 11 klinik gebelik elde edilmiştir (Tablo 4.4). Embriyo transferi başına klinik gebelik oranı (%) Letrozol protokolünde %21,9 iken Letrozol + OKS protokolünde %11,1 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri $<0,05$). (Tablo 4.3)

İmplantasyon oranı (%) Letrozol protokolünde %14,7 iken Letrozol + OKS protokolünde %8,2 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri $<0,05$). (Tablo 4.3)

Canlı doğum oranı (%) Letrozol protokolünde %16,6 iken Letrozol + OKS protokolünde %7,0 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

Çoğul gebelik oranı (%) Letrozol protokolünde %24,4 iken Letrozol + OKS protokolünde %37,5 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

Abortus (Düşük) oranı (%) Letrozol protokolünde %20,8 iken Letrozol + OKS protokolünde %27,3 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p değeri $>0,05$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.1. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Temel Karakteristik Özellikleri.

Değişkenler	Grup I (Letrozol)	Grup II (OKS + Letrozol)	P değeri
Hasta sayısı (n)	1158	60	
Siklus sayısı (n)	1832	148	
İptal edilen siklus sayısı (n, %)	624 (34,1)	49 (33,1)	NS
Kadın yaşı (yıl)	36,2 ± 4,7	35,8 ± 4,7	NS
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,3 ± 4,9	25,8 ± 4,4	NS
İnfertilite süresi (ay)	85,8 ± 70,9	85,9 ± 70,2	NS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan (p değeri>0,05).

Not: Tüm değerler ortalama ± standard sapma ya da n (%) olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. Kötü Over Yanıtlı Hastaların Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon yanıtları.

Değişken	Grup I (Letrozol)	Grup II (OKS + Letrozol)	P değeri
Stimülasyon süresi (gün)	9,8 ± 2,8	10,9 ± 2,6	<0,01
Kullanılan total FSH dozu (IU)	57,2 ± 14,6	64,9 ± 15,3	<0,01
hCG uygulama günündeki E2 düzeyi (pg/mL)	1054,0 ± 909,1	1267,5 ± 948,4	<0,05
Antral folikül sayısı (AFC)	5,0 ± 2,7	4,3 ± 1,9	<0,05
hCG uygulama esnasındaki çapı >17 mm olan folikül sayısı	2,7 ± 3,4	2,8 ± 1,6	NS
hCG uygulama esnasındaki çapı 17-15 mm olan folikül sayısı	1,1 ± 1,2	1,1 ± 1,2	NS
hCG uygulama esnasındaki çapı 10–14 mm olan folikül sayısı	1,7 ± 1,7	1,5 ± 1,6	NS
hCG uygulama esnasındaki endometriyal kalınlık (mm)	10,1 ± 2,4	10,0 ± 1,6	NS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan (p değeri>0,05).

Not: Tüm değerler ortalama ± standard sapma ya da n (%) olarak verilmiştir.

Tablo 4.3. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Laboratuvar ve Gebelik Sonuçları.

Değişken	Grup I (Letrozol Protokol)	Grup II (OKS + Letrozol Protokol)	P değeri
Oosit-kümüls komplekslerinin sayısı	4,4 ± 3,5	4,2 ± 2,9	NS
Metafaz-II oosit sayısı	3,1 ± 2,5	3,1 ± 2,4	NS
Metafaz-II oosit sayısı / toplam oosit sayısı (%)	67,4	70,1	NS
2-pronükleuslu oosit sayısı / metafaz-II oosit sayısı (Fertilizasyon oranı) (%)	66,5	68,7	NS
2-pronükleuslu oosit sayısı (n)	2,2 ± 2,1	2,3 ± 1,9	NS
3. gün mevcut embriyo sayısı (n)	2,6 ± 1,9	2,7 ± 1,8	NS
>7 hücreden fazla ve %10'dan daha az fragmentasyonu olan mevcut 3. gün embriyo sayısı (n)	54,7	52,8	NS
Transfer edilen embriyo sayısı (n)	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,9	NS
Klinik gebelik sayısı / Embriyo transfer sayısı (%)	21,9 (264/1208)	11,1 (11/99)	<0,05
İmplantasyon oranı (%)	14,7	8,2	<0,05
Canlı doğum oranı (%)	16,6	7,0	NS
Çoğul gebelik oranı (%)	24,4	37,5	NS
Düşük oranı (%)	20,8	27,3	NS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan (p değeri>0,05)

Not: Tüm değerler ortalama ± standard sapma ya da n (%) olarak verilmiştir (Aksi belirtilmediği sürece).

Letrozol) kolunda 1208 embriyo transferi yapılmış ve 264 klinik gebelik elde edilmiştir. OKS + Letrozol kolunda ise 99 embriyo transferi yapılmış olup 11 klinik gebelik elde edilmiştir. Her iki koldaki gebelik ve perinatal sonuçlara ayrıntılı olarak Tablo 4.4'te yer verilmiştir. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kötü Over Yanıtlı Hasta Gruplarının Gebelik ve Perinatal Sonuçları.

Değişken	Grup I (Letrozol Protokol)	Grup II (OKS + Letrozol Protokol)	P değeri
Transfer edilen embriyo sayısı (n)	1208	99	
Klinik gebelik sayısı (n)	264	11	
FKA (+) gebelik (n)	189	6	
FKA (++) gebelik (n)	52	4	
FKA (+++) gebelik (n)	8	0	
FKA (++++) gebelik (n)	1	0	
Gestasyonel kese (+) sayısı (n)	202	6	
Gestasyonel kese (++) sayısı (n)	51	5	
Gestasyonel kese (+++) sayısı (n)	11	0	
Gestasyonel kese (++++) sayısı (n)	1	0	
Monozigotik twinning (n)	4	1	
Spontan vanishing twin (2'den 1'e) (n)	9	2	
Spontan vanishing twin (3'ten 2'ye) (n)	4	0	
Spontan vanishing twin (4'ten 2'ye) (n)	1	0	
MFPR (Çoğul gebelik redüksiyonu) (2'den 1'e) (n)	1	0	
MFPR (Çoğul gebelik redüksiyonu) (3'ten 2'ye) (n)	5	0	
MFPR (Çoğul gebelik redüksiyonu) (4'ten 2'ye) (n)	1	0	
Biyokimyasal gebelik (n)	55	4	NS
Abortus (n)	55	3	NS
Ektopik gebelik (n)	8	1	NS
Doğum (n)	193	8	NS

İmmatür doğum (n)	4	0	NS
Devam eden gebelik (n)	13	1	NS
Tekil term gebelik (n)	123	4	NS
Tıbbi terminasyon (Down Sendromu nedenli) (n)	2	0	NS
Tek preterm doğum (n) (28-37. hafta) (n)	21	1	NS
Tek immatür doğum (n) (20-28. hafta) (n)	1	0	NS
İkiz term doğum (n)	13	3	NS
İkiz preterm doğum (n)	31	0	NS
İkiz immatür doğum (n)	3	0	NS
Üçüz preterm doğum (n)	3	0	NS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan (p değeri>0,05).

Not: Tüm değerler “n” olarak verilmiştir (Aksi belirtilmediği sürece).

Çalışmamızda tüm hasta popülasyonumuzdaki tekil gebeliklerdeki ortalama gebelik süresi $36,5 \pm 3,5$ (29,1-40,2) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 2912 ± 769 (600-5200) gram olarak bulundu. İkiz gebeliklerdeki ortalama gebelik süresi $34,4 \pm 2,4$ (27,7-39,1) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1983 ± 510 (970-2800) gram olarak bulundu. Üçüz gebeliklerdeki ortalama gebelik süresi $31,3 \pm 0,9$ (30,7-32,0) hafta ve ortalama doğum ağırlığı 1625 ± 813 (1050-2200) gram olarak bulundu. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Letrozol ile tedavi görüp gebe kalan IVF hastalarından (n: 347) doğan 211 yenidoğan bebeğin doğum ağırlığı, doğum haftası, çoğul gebelik sayısı ve ortalama anne yaşları.

Letrozol ile tedavi görüp gebe kalan IVF hastalarından (n: 347) doğan 211 yenidoğan bebeğin doğum ağırlığı, doğum haftası, çoğul gebelik sayısı ve ortalama anne yaşları	
Tedavi Protokolü	Letrozol
Yenidoğan sayısı	211
Ortalama anne yaşı (yıl)	34,7±4,3
İkiz gebelik sayısı	47
Üçüz gebelik sayısı	3
Doğum ağırlığı (gram)	2912 ± 769 (600-5200) (tekil) 1983 ± 510 (970-2800) (ikiz) 1625 ± 813 (1050-2200) (üçüz)
Gebelik süresi (hafta)	36,5 ± 3,5 (29,1-40,2) (tekil) 34,4 ± 2,4 (27,7-39,1) (ikiz) 31,3 ± 0,9 (30,7-32,0) (üçüz)

Çalışmamızda letrozol + OKS protokolü uygulanan hastaların gebelik sonuçlarında konjenital anomali saptanmamış olup letrozol protokolünde ise saptanan anomaliler istatistiksel anlamda iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Letrozol protokolünde tespit edilen konjenital anomaliler majör (n:6) ve minör (n:7) olmak üzere toplam 13 adet idi. Majör konjenital anomali oranı %2,84 (6/211); minör konjenital anomali oranı %3,31(7/211) ve toplam konjenital anomali oranı %6,16 (13/211) olarak hesaplandı. Perinatal mortalite oranı %1,4 olarak saptanmıştır (3/211). İntrauterin eksitus olan hasta 31 hafta 5 günlük gebelik olup ablasyo plasenta nedeni ile gebelik sonlandırılmıştır. Fakat tüm bu konjenital anomali ve perinatal morbiditeler, örneklem azlığı nedeniyle istatistiksel anlamda iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmak için yeterli değildir.

Tablo 4.6. Letrozol ile tedavi gören IVF hastalarından doğan 211 yenidoğan bebekteki tanımlanmış konjenital malformasyonlar ve perinatal morbiditeler.

Letrozol ile tedavi gören IVF hastalarından doğan 211 yenidoğan bebekteki tanımlanmış konjenital malformasyonlar ve perinatal morbiditeler						
Malformasyon	Doğum ağırlığı (gram)	Gebelik haftası (hafta)	Anne yaşı (yıl)	Letrozol dozu (mg)	Diğer tedavi ajanları	Etki eden olası faktörler
Major (n:)						
Kalpde rabdoid tümör	3100	37,1	36	2,5	HMG, FSH, LH	-
ALCAPA sendromu ¹	3200	38,8	40	2,5	HMG, FSH, LH	Akrabalık, GHT ⁴
Down sendromu*	-	-	36	2,5	HMG, FSH, LH	-
Down sendromu	2500	35,4	39	2,5	FSH, LH	-
Hepatoblastom	2950	39,7	33	2,5	FSH, LH	-
Hidrocefali	1300	27,7	40	2,5	GH, LH	İkiz eşi
Postpartum eksitus	890/970	24,8	39	2,5	FSH, LH	Servikal yetmezlik, ikiz gebelik
İntrapartum eksitus	-	31,8	33	2,5	FSH, LH	Ablasyo plasenta
İUGR ²	2100/1900	34,5	36	2,5	FSH, HMG	Tromboemboli, ikiz gebelik
İUGR ²	2700/1700	33,8	29	2,5	FSH, HMG	İkiz gebelik
Minör (n:)						
Yüzde şarap lekesi	3200	37,0	36	2,5	FSH, LH	-
Patent foramen ovale (PFO)	3000	37,5	33	2,5	FSH, LH	-
İnguinal herni	1220/1060	30,2	39	2,5	FSH, LH	İkiz gebelik, GHT
İnguinal herni	1990/2300	34,5	34	2,5	FSH, HMG	İkiz gebelik
Konjenital soliter testis	3750	38,2	35	2,5	FSH, HMG	-

Malformasyon	Doğum ağırlığı (gram)	Gebelik haftası (hafta)	Anne yaşı (yıl)	Letrozol dozu (mg)	Diğer tedavi ajanları	Etki eden olası faktörler
Kriptorşidizm	2000	34,5	34	2,5	FSH, HMG	Vanishing ikiz (2'den 1'e)
Renal unilateral agenezis	500	20,8	36	2,5	FSH, LH	-
SGA ³	2120	37,8	39	2,5	FSH, LH	-

¹ALCAPA Sendromu: Sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomalisi olarak tanımlanan kardiyomegali ve kalp yetersizliği ile seyreden hereditör sendrom.

²IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı (intrauterine growth restriction).

³SGA: Gestasyonel yaşa göre küçük (small for gestational age).

⁴GHT: Gestasyonel hipertansiyon.

* Tıbbi terminasyon uygulanmıştır.

Yukarıdaki tabloda ileri anne yaşının konjenital anomali kapsamındaki etkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Konjenital anomali olan bebeklerin anne yaş ortalaması $36,4 \pm 2,5$ (minimum:33,0 ve maksimum:40,0) olarak hesaplanmıştır ve de bu grup maternal-fetal tıp bakış açısından ileri anne yaşı gebeliği olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonumuzda gebelik sırasında yaşanan maternal sorunlar ise şöyle sıralanmıştır: Gestasyonel diyabet A1 (n=14), gestasyonel hipertansiyon (n=10), abortus imminens (n=5), gestasyonel diyabet A2 (n=1), tiroid disfonksiyonu (n=1), servikal yetmezlik (n=1), ablasyo plasenta (n=1), kalp kapak disfonksiyonu (n=1), preeklampsi (n=1), pulmoner tromboemboli (n=1), plasenta previa (n=1). Fakat tüm bu maternal morbiditeler, örneklem azlığı nedeniyle istatistiksel anlamda iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmak için yeterli değildir.

5. TARTIŞMA

Aromataz inhibitör (AI) protokolü ile ovulasyon indüksiyonu (OI) + intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) + embriyo transferi (ET) yapılan kötü over yanıtı hasta popülasyonunda oral kontraseptif (OKS) ön tedavisinin eklenmesinin ovarian yanıtta, embriyonun özelliklerine ya da implantasyon oranı ile klinik gebelik oranlarına olan saf etkisinden bahseden literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamızı literatürdeki eş değer çalışmalar ile tam anlamıyla karşılaştırma imkanımız olmamıştır.

Embriyolojik verileri inceleyecek olursak, her iki grubun oosit-kümüls komplekslerinin sayısı, metafaz-II oosit sayısı, metafaz-II oosit sayısı / toplam oosit sayısı, fertilizasyon oranı (2-pronükleuslu oosit sayısı / metafaz-II oosit sayısı), 2-pronükleuslu oosit sayısı, 3.gün mevcut embriyo sayısı, 7 hücreden fazla ve %10'dan daha az fragmentasyonu olan mevcut 3. gün embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, çoğul gebelik oranı ve düşük oranı açısından benzer olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda letrozol protokolünde stimülasyon süresi ve kullanılan total FSH dozu daha az olmakla beraber elde edilen antral folikül sayısı (AFC), klinik gebelik sayısı / embriyo transfer sayısı ve implantasyon oranı Letrozol + OKS protokolü uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazladır. OKS+Letrozol kolunda daha az AFC olma nedeni, farkında olmadan daha kötü over rezervi olan hastaların OKS+Letrozol koluna dahil edilmiş olması olabilir ("selection bias"). Ayrıca OKS'nin 1 aylık kullanım sonrası foliküler dönemdeki foliküllere yani AFC'ye olan direkt etkisinden bahsetmek pek mümkün değildir. OKS'lerin AFC üzerinde etkisi olduğunu iddia eden çalışmalarda ise genel kullanım süresi genellikle 1 seneden fazladır [171]. Deb ve ark.'nın yayınlamış oldukları bir çalışmada kombine OKS'nin uzun dönem kullanımı ile hipofizden salınan gonadotropinlerin baskılandığı ve antral foliküllerin 6mm'den fazla gelişiminin duraksadığı tespit edilmiştir [171]. Yine aynı çalışmada kombine OKS, serum AMH seviyeleri ve de küçük antral folikül sayıları üzerine etkisiz bulunmuştur. Fakat bu çalışmada da OKS kullanım süresi daha önce belirtildiği gibi 1 seneden fazla olarak belirtilmiş olup çalışmamızdan farklılık göstermektedir.

2009 yılında Juan A. Garcia-Velasco ve ark.'nın yayınlamış oldukları prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, standart KOH protokolü uygulanan 30 oosit donörü hasta çalışmaya dahil edilmiş ve luteal faz sırasında verilen 2,5 mg/gün letrozol tedavisinin korpus luteum fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, serum östradiol seviyelerinde bir azalma izlenirken LH seviyelerinde hızlı bir iyileşme tespit edilmiştir. Tespit edilen bu etkinin sadece oosit donörleri için değil OHSS riski yüksek olan ve tüm embriyolarını donduran hastalar için de oldukça önemli olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yüksek östradiol seviyelerine maruz kalmamak için hCG enjeksiyonunu iptal eden hastaların da bundan yarar görebileceği belirtilmiştir [120]. Bu bulgular Fatemi ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da teyit edilmiştir. Bahsedilen bu çalışmada luteal faz esnasında 5 mg letrozol verilen oosit donörlerinde östradiol seviyelerinde belirgin bir baskılanma görülürken progesteron ve LH seviyelerinde plaseboya göre belirli bir fark saptanmamıştır [121].

Çalışmamızda hCG verilme zamanlaması olarak önden giden folükül çapının 17mm üzerinde olması olarak kabul edilmişti. Oktay ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, 25 adet meme kanseri olan hasta ele alınmış ve letrozol protokollü KOH uygulanmıştır [172]. Gonadotropin ve pik E2 düzeylerinin letrozol grubunda daha düşük olduğu halde, uyarım süresi, endometrial kalınlık, matür oosit oranı ve fertilizasyon oranı kapsamında kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Oktay ve ark. hCG zamanlaması olarak önde giden folikülü 20 mm olarak almışlardır ve de çalıştıkları grup diğer gruplardan farklı olarak kötü over yanıtı değil, normal over yanıtı grup özellikleri göstermektedir.

GnRH agonist kullanılan IVF sikluslarından kötü yanıtı olmayan olgulara stimülasyon öncesi oral kontraseptif verilmesinin over yanıtını arttırdığı, prematür LH artışlarını engellediği, gonadotropin doz ihtiyacını azalttığı, kist oluşumunu engellediği ve gebelik hızlarını kötü yönde etkilemeksizin gonadotropin baskılanması için gerekli süreyi kısalttığı gösterilmiştir [10] [11]. Biljan M.M. ve ark. [10] ile Gonen Y. ve ark.'nın [11] yapmış oldukları çalışmalar ile bizim sonuçlarımız bu kapsamda farklılık göstermektedir. Çalışmamızda kötü over yanıtı hastalar kullanılması, GnRH antagonist siklusların alınması ve OKS tedavisinin bu hasta grubunda daha farklı mekanizmalar ile etkili olması hipotetik olarak bu farklılığı yaratmış olabilir. OKS ön

tedavisi ile endojen gonadotropinlerin baskılanması da gonadotropin tüketim miktarını ve de kullanım süresini arttırmış olabilir ve de bu etkiyi OKS'nin kesilmesinden hemen sonra başlanılan ovulasyon indüksiyon protokollerinde daha belirgin olarak görebiliriz [160, 163]. Yani bizim çalışmamızda olduğu gibi OKS kullanımının bırakılması ile ovulasyon indüksiyonuna başlanılan zaman aralığı (pill free interval) kısaldıkça, gonadotropin tüketim miktarı ve kullanım süresi artmaktadır hipotezi ortaya atılabilir. Tabi bu değerlendirmeler sırasında Biljan ve Gonen'in yaptığı çalışmalarda GnRH agonist kullanıldığı ve OKS'nin buna bağlı olarak farklı etki gösterme ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinik gebelik / Embriyo transfer (%) oranı Letrozol protokolünde %21,9 iken Letrozol + OKS protokolünde %11,1 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri<0,05). İmplantasyon oranı (%) Letrozol protokolünde %14,7 iken Letrozol + OKS protokolünde %8,2 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri<0,05). Letrozol+OKS kolundaki düşük implantasyon oranları, letrozolün endometrium ve oosit üzerindeki muhtemel yararlı etkilerinin OKS tarafından antagonize edilmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. Ayrıca endometrium implantasyonda kilit rol oynamaktadır ve de bu sonuçlarda endometrial reseptiviteye ait farklı moleküler mekanizmalar rol oynamış olabilir, bir nevi endometrium KOH protokollerinde bağımsız bir rol sergilemektedir denilebilir. OKS kullanılan grupta, embriyo transferi başına klinik gebelik ve implantasyon oranlarının daha düşük olması yüksek E2 düzeylerinin hem embriyogenez hem de endometrium üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu kapsamda OKS ön tedavisi ile kist formasyon riskini en aza indirirken, başlangıç FSH dozunu azaltmak ve yakın monitorizasyon yapmak muhtemel negatif etkileri önlemek açısından oldukça rasyonel bir yol olabilir. Biljan M.M. ve ark. [10] ile Gonen Y. ve ark.'nın [11] yapmış oldukları çalışmalarda GnRH agonist kullanılan IVF sikluslarında gebelik hızları değişmemekte iken bizim çalışmamızda tam tersine OKS tedavisinin gebelik hızlarına olumsuz yönde etki ettiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca OKS verilen kolda KOH protokolü başladıktan 1-2 gün sonra bazı hastalarda menstrüasyon görülmüş olmakla birlikte, spekülatif olarak gonadotropin stimülasyonunun erken başlaması ve E2 seviyesinin erken yükselmesi endometriumun fonksiyonel tabakasının yetersiz dökülmesine ve de implantasyon için uygunsuz bir ortam yaratılmasına neden olmuş olabilir. Letrozol + OKS kolundaki düşük implantasyon oranlarını belki bu mekanizma açıklayabilir. Çalışmamızda

embriyolojik veriler her iki grup arasında benzer olarak tespit edilmiştir. Bu veri de bu hipotezimizi desteklemektedir.

Letrozol potent ve de yüksek derecede spesifik non-steroidal aromataz inhibitörüdür [107]. Letrozol, bütün dokulardaki östrojen sentezini inhibe etmekte ve hipotalamo-hipofizer aks negatif geribildirim (feedback) etkisinden kurtulmaktadır [107]. Gonadotropin düzeylerinin artması ovarian foliküllerin büyümesini stimüle etmektedir. Aİ, klomifen sitrat gibi östrojen reseptörlerini bloke etmemekte ve normal santral mekanizma intakt kalmaktadır [107]. Dominant folikül büyüdükçe östrojen seviyeleri artmakta ve santral negatif geribildirim (feedback) mekanizma kendiliğinden oluşmaktadır [107]. FSH'nin supresyonu ile küçük foliküller atreziye uğramaktadır. Böylece tek dominant folikül gelişmekte ve birçok vakada monoovulasyon oluşmaktadır [107, 115]. Östrojen negatif geribildirim mekanizması aromataz inhibisyonu ile etkilenmez. Bu sayedeki sınırlı FSH yanıtı OHSS açısından koruyucu etki yaratır. Östrojen reseptörlerinin artan tarzda düzenlenmesi folliküler duyarlılığı arttırmakta ve hızlı endometrial büyümeyi stimüle etmektedir [115]. Aİ'nin klinik kullanımı ile IVF/ICSI uygulamalarında daha fazla gebelik ve daha az düşük oranları beklenmektedir [102]. Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda, overlerde rölatif olarak aromataz enzim defektinin olduğu gösterilmiştir ve over içerisindeki androjenlerin artması çok sayıda küçük folikülün büyüyerek polikistik over morfolojisini oluşturmaya neden olmaktadır [107]. Androjenler, FSH reseptör yapımını artırdığı için dışarıdan gonadotropin alımına hassasiyet artmakta ve bu yüzden ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riski göreceli olarak artmaktadır [119]. Aİ'nin diğer bir ilginç etki mekanizması antiöstrojenik etkisinin olmamasıdır ve böylece servikal mukus ve endometrial morfoloji etkilenmemektedir [107]. Aİ'nin androjenik, progestajenik ve östrojenik aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir [119]. Dişi ve erkek maymunlarda aromataz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ilk kez 1997 yılında bu ajanların fertilite düzenleyici potansiyel bileşikler olabileceği kavramı ortaya atılmıştır [116]. Primatlarda yapılan çalışmalarda, androjenlerin erken foliküler büyüme için bir stimülatör rolünü üstlendiğini gösterilmiştir [117]. Testosteronun foliküler FSH reseptör ekspresyonunu arttırdığı bulunmuş, androjenin indirekt olarak FSH'nin etkisini artırarak foliküler büyüme ve östrojen biyosentezini arttırdığı öne sürülmüştür [118]. Maymun modelinde, androjen tedavisi, teka ve granülosa hücre proliferasyonunu arttırarak ve apoptozisi inhibe ederek antral ve preantral foliküllerin sayısında artışa yol

açmaktadır [107]. Balasch ve ark. tarafından bu kapsamda 2006 yılında, gonadotropin tedavisinden 5 gün önce verilen transdermal testosteron tedavisinin daha önceden en az 2 siklus iptali olan hasta grubunda önemli oranda ovarian yanıtı arttırdığını bildirmişlerdir [173].

Letrozolün IVF kapsamında kullanımına dair literatürde ne yazık ki yeterli bilgi birikimi bulunmamaktadır. Juan A. Garcia-Velasco ve ark.'nın yayınlamış oldukları gözlemsel bir çalışmada yüksek doz FSH/hMG antagonist protokolüne 2,5 mg/gün letrozol eklenmesinin intraovarian androstenedion ve testosteron seviyelerini artırarak kötü over yanıtı hastalarda IVF siklus sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek klinik gebelik oranlarının sağlandığı bildirilmiştir [69]. FSH/hMG (3627 ve 3804 IU) dozları birbirine yakın olmasına karşın, elde edilen oosit (6,1 ve 4,3) ve implantasyon oranları (%25,0 ve %9,4) letrozol protokolünde oldukça yüksek bulunmuştur. İptal edilen siklus, klinik gebelik ve düşük oranları da bu çalışmada benzer bulunmuştur.

Literatürde kötü over yanıtı hastalarda optimal KOH protokolünü araştırma kapsamında “mikrodoz flare up (MF)” protokol ile GnRH antagonist/Letrozol protokolü karşılaştıran 2 çalışma mevcuttur. 2008 yılında Schoolcraft W. ve ark.'nın yayınlamış oldukları 578 hastalık prospektif kontrollü bir çalışmada mikrodoz “flare” protokolü ile Aİ içeren KOH protokolleri karşılaştırılmış kötü over yanıtı hastalarda daha yüksek devam eden gebelik ve implantasyon oranları sağlamasından dolayı mikrodoz “flare up” protokolünün tercih edilmesi önerilmiştir [43]. Fakat 2009 yılında Yaralı ve ark.'nın yayınlamış oldukları 885 hasta ve 1383 siklus içeren retrospektif vaka-kontrol tasarımlı bir çalışmada mikrodoz “flare” protokolü ile GnRH antagonist/letrozol içeren KOH protokolleri karşılaştırılmış kötü over yanıtı hastalarda daha yüksek implantasyon, fertilizasyon ve de en az bir adet iyi embriyo transferi oranları sağlamasından dolayı GnRH antagonist/letrozol protokolünün ICSI hastaları için oldukça etkili olduğu ve de tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir [77]. Bu iki geniş serili çalışmadaki sonuç farkının hasta seçim kriterlerinden ve de çalışma yönteminden kaynaklanabileceği belirtilmiş olup her iki çalışmada seçim yanlılığına (bias) açık olduğu belirtilmiştir. Sözü edilen birinci çalışmanın hasta grubunda bazal antral folikül sayısı<6 olan hasta sayısı %9 iken, ikinci çalışmada %71 olarak belirtilmiştir [77]. Sonuçta her iki çalışma da şu noktada kesişmektedir: Letrozol/antagonist KOH protokolü IVF/ICSI kapsamındaki

kötü over yanıtı hastalarda rahatlıkla kullanılabilen maliyet-etkin ve hasta dostu bir protokoldür [92]. Bizim çalışmamızda buna benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürdeki diğer çalışmaları da bu kapsamda incelersek kötü over yanıtı hasta popülasyonlarının ciddi anlamda farklılık gösterdiği ve de bu kapsamda sonuçların ortak bir konsensus oluşturmaktan uzak olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde ne yazık ki, kötü over yanıtı hastaların tedavi algoritmaları hakkında oldukça tartışmalı yayınlar yer almaktadır ve hala bu özellikli hasta grubunda optimum KOH protokolü kapsamında ortak bir görüş birliğine varılamamıştır [41, 42].

Letrozolün Ol'da kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda, Biljan ve ark. [174] tarafından letrozolün teratojenik kapsamdaki konjenital kalp anomalileri ile birlikteliğine dair ortaya atılan görüş günümüzde Tulandi ve ark.'nın [147] 2006 yılında yapmış oldukları çalışma ile ortadan kalkmıştır. Tulandi ve ark., letrozol ve klomifen sitrat kullanılan KOH protokolleri sonrasında doğan bebeklerde konjenital kalp anomalileri ve kromozomal anormallikler dahil olmak üzere malformasyonlarda herhangi bir artış olmadığını ve de letrozolün bu popülasyonda FDA onayı olmamasına rağmen güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bir önceki siklusun korpus luteumunun devamlılığı, progestin ya da oral kontraseptif (OKS) ön tedavisinin verilmesi ile önlenabilir. Kötü yanıtı olmayan olgulara stimülasyon öncesi progestin ya da oral kontraseptif verilmesinin over yanıtını arttırdığı, prematür LH artışlarını engellediği, gonadotropin doz ihtiyacını azalttığı, kist oluşumunu engellediği ve gebelik hızlarını kötü yönde etkilemeksizin gonadotropin baskılanması için gerekli süreyi kısalttığı gösterilmiştir [10] [11].

Literatüre detaylı baktığımızda, IVF kapsamında OKS kullanımının oldukça heterojen bir dağılım sergilediği görülmektedir. GnRH agonist ya da antagonist siklus seçiminden bağımsız olmakla birlikte OKS başlama zamanı, tedavi süresi ve kullanılan progesterone türevlerinin çoğunun birbirinden farklı olduğu göze çarpmaktadır. OKS ön tedavisi önceki siklusun ilk 5 günü içerisinde başlamakla beraber [10, 160, 163], OKS kullanımı 14 gün [10, 164] ve birkaç ay [175] arasında değişmektedir. OKS içeriklerine bakıldığında, etinil östradiol en sık kullanılan östrojen tipi olmasına rağmen, desogestrel [164], levonorgestrel [160] ve siproteron asetat [175] gibi birçok çeşit

progesterone türevi kullanılmıştır. Trifazik ve monofazik OKS tedavileri karşılaştırıldığında, gebelik ve implantasyon oranları benzer saptanan çalışmalar da bulunmaktadır [176]. Bu çalışmada ise çeşitli progesteron türevi içeren OKS tedavilerinden kaynaklanan kafa karıştırıcı etkileri önlemek açısından sadece tek çeşit OKS türevi ve tek çeşit OKS ön tedavi şeması kullanılmıştır.

Bozdağ G. ve ark.'nın 2011 yılındaki çalışmalarında 821 siklus içeren normal over yanıtı hastalarda uygulanan uzun leuprolid asetat protokolünde oral kontraseptif ön tedavisinin ovarian yanıtı arttırdığı fakat klinik gebelik oranlarında herhangi bir değişim yaratmadığı belirtilmiştir [157]. Fakat bu çalışma, bizim çalışmamızdan farklı olarak normal over yanıtı hasta grubunda ve de uzun leurolide asetat protokolü uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Schoolcraft ve ark. tarafından 1997 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada 21 günlük oral kontraseptif tedaviyi takiben, siklus iptal hızı %12,5' a düşmüş ve önceki siklusa oranla indüksiyonun 5. gününde anlamlı olarak daha yüksek E2 düzeyine ve folikül sayısına ulaşılmıştır. Prematür LH artışı ya da prematür lüteinizasyon izlenmemiştir [53]. Fakat bu çalışmada da, bizim çalışmamızdan farklı olarak mikrodoz flare up protokol ile büyüme hormonu protokolü uygulanmıştır.

Lindheim ve ark., önceki siklusta üç ya da daha az oosit toplanan, maksimum E2 düzeyi 300 pg/ml olan veya spontan LH artışı olan 22 kötü yanıtı olguyu dahil ettikleri retrospektif bir çalışmada, 150 IU/gün FSH ve 150 IU/gün hMG kombine gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce ön tedavi olarak oral kontraseptif vermişlerdir. Sonuçlar, flare-up protokolü verilen, luteal faz GnRH agonisti ile baskılama yapılan ve tek başına gonadotropin stimülasyonu verilen üç grup kötü yanıtı olgunun sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Her grupta kullanılan gonadotropin dozları benzerdir. Oral kontraseptif alan grupta siklus başına gebelik hızları daha yüksek ve siklus iptali daha azdır [155].

Pinkas ve ark.'nın 2008 yılında yayınlamış oldukları retrospektif bir çalışmada GnRH antagonist protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS ön tedavisinin IVF siklus ve gebelik sonuçlarına etkilerini incelemek amacıyla 1799 siklus incelenmiştir. 604 siklusta, siklus öncesi OKS verilmiş olup OKS kolunda daha uzun stimülasyon süresi ve daha yüksek gonadotropin kullanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar göstermektedir. Pinkas ve ark.'nın

alışmasında diğ er siklus özellikleri, implantasyon oranları ve gebelik oranları açısından her iki grup arasından istatistiksel anlamlı bir fark olmaması nedeniyle OKS'nin siklus düzenlemek amacıyla liberal olarak kullanılabilmesi önerilmiştir [162]. Fakat bizim alışmamızda OKS verilen kolda klinik gebelik oranlarında anlamlı olarak düşüş olması nedeniyle kötü over yanıtlı hastalarda OKS verilmesini uygun bulmamaktayız. Bu farkın nedeni çalışma gruplarının ve de kullanılan OKS süresi ile içerik farklarından kaynaklandığı söylenebilir.

Huirne ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları randomize kontrollü ve prospektif bir çalışmada GnRH antagonist protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS  n tedavisinin IVF siklusunun foliküler gelişim etkilerini incelemek amacıyla 64 hasta randomize edilip sonuçları incelenmiştir. Doğal siklus kontrol grubu olarak alınmış, hastalara 2.günden itibaren 150-300 IU FSH başlanmış ve stimülasyondan 6 gün sonra tüm hastalara 0,5 mg GnRH antagonist (Itureliks-Antide) verilmiştir. OKS kolunda FSH, E2 ve LH seviyeleri daha düşük olmakla birlikte endometrium kalınlığında bir incelme tespit edildiği belirtilmiştir. Stimülasyon süresinde uzama ve FSH ihtiyaında artma gözlenmiş olup OKS verilen kolda erken endojen FSH yükselişinin önlenmesi nedeniyle foliküler homojenliğin arttığı ve daha çok oosit elde edildiği belirtilmiştir [177]. Fakat bu çalışmada gebelik sonuçlarına dair herhangi bir veri incelemesi yapılmamıştır ve de kullanılan GnRH antagonist bizim çalışmamız ve de diğ er tüm çalışmalardan farklılık göstermektedir. Ayrıca diğ er çalışmalardan farklı olarak Huirne'nin çalışmasında OKS içeriğindeki progestagen olarak desogestrel yerine levonorgestrel kullanılmıştır. Bunun da sonuçlar üzerine olan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Rombauts ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları randomize kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada GnRH antagonist protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS  n tedavisinin IVF siklusunun foliküler gelişim ve hormon profilleri üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 351 hasta randomize edilip sonuçları incelenmiştir. OKS ile Ganireliks alan 110 hasta, ganireliks alan 111 hasta ve nafarelin alan 111 hasta ile karşılaştırılmıştır. OKS kullanımı 14-28 gün arasında değişmekte ve de FSH tedavisinin başlamasından 2 gün önce kesilmiştir. OKS kolunda foliküler gelişim daha yavaş olmakla birlikte uyarım süresinde uzama dikkat çekmiştir. Elde edilen oosit sayısı ve elde edilen iyi kalite embriyo sayısı her üç grupta

da benzer olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak rFSH/ganireliks protokolünde siklus düzenlemek amacıyla OKS ön tedavisinin uyarım süresini uzatmasına rağmen rahatlıkla kullanılabileceği belirtilmiştir [163].

Kolibianakis ve ark.'nın 2006 yılında yayınlamış oldukları randomize kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada GnRH antagonist ve rekombinant FSH protokol öncesi siklus düzenleme kapsamında verilen OKS ön tedavisinin devam eden gebelik oranları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 425 hasta randomize edilip sonuçları bildirilmiştir. OKS ile tedavi alan 214 hasta OKS tedavisi verilmeyen 211 hasta ile karşılaştırılmıştır. Standart 200 IU rFSH adetin 2.günü veya OKS kesildikten 5 gün sonra başlanmış ve GnRH antagonist 6.stimülasyon gününde verilmiştir. Devam eden gebelik oranları OKS kullanan grupta hem daha düşük (%27,5 ve %22,9) olmakla birlikte hem de ilerleyen haftalarda gebelik kayıpları (%36,4 ve %21,6) daha yüksek oranda bildirilmiştir. Bu kapsamda mekanizması tam olarak açıklanamasa da, bu çalışma GnRH antagonist protokolde OKS kullanımına dair olumsuz ve ciddi bir görüşe neden olmuştur [164]. Bizim çalışmamızda Kolibianakis ve ark.'nın sonuçları ile kısmen benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda abortus oranları OKS kolunda daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdır. Tam olarak mekanizma belli olmasa da OKS'nin endometrium üzerindeki olumsuz etkileri bu konuda gözönünde bulundurulmalıdır.

Garcia-Velasco ve ark.'nın 2011 yılında yayınlamış oldukları randomize, kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada OKS ile siklus düzenlenen GnRH antagonist ve luteal uzun (long) protokol karşılaştırılmıştır. Siklus düzenleme kapsamında verilen OKS (0,03 mg etinil östradiol / 0,15 mg desogestrel) ön tedavisinin devam eden gebelik oranları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 228 hasta randomize edilip sonuçları bildirilmiştir. OKS / GnRH antagonist protokolü alan 115 hasta OKS tedavisi verilmeyip uzun protokol uygulanan 113 hasta ile karşılaştırılmıştır. Standart 200-225 IU rFSH adetin 1-2.günü veya OKS kesildikten 5 gün sonra başlanmış ve GnRH antagonist (0,25 mg Ganireliks) 5-6.stimülasyon gününde verilmiştir. Devam eden gebelik oranları, fertilizasyon oranları, total elde edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı, abortus oranı, devam eden gebelik oranı ve canlı gebelik oranı açısından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamış olup OKS'nin (0,03 mg etinil Östradiol / 0,15 mg desogestrel) antagonist sikluslarda siklus

düzenlemek amacıyla gebelik sonuçlarında önemli bir fark yaratmadan kullanılabileceği belirtilmiştir [165]. Bu çalışmadaki en büyük kısıtlılıklar ise güç analizinin yeterli olmaması ve de randomizasyonun hemşireler tarafından istenmeyen yan tutuculuğa açık şekilde tasarlanmış olması olarak sıralanabilir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak OKS kullanımı sonrası progesterin etkisinin kandan tamamen kaybolması için belli bir arınma dönemine gerek olduğundan dolayı bu sürenin de mutlaka diğer analizlerde değerlendirmeye dahil edilmesi gerekliliğine atıfta bulunulmuştur.

Cedrin-Durnerin ve ark.'nın 2007 yılında yayınlamış oldukları randomize, kontrollü ve prospektif başka bir çalışmada GnRH antagonist protokolü uygulanan siklularda OKS (0,03mg etinil östradiol / 0,15mg desogestrel) (n=21), sentetik progesteron (noretisteron 10mg/gün) (n=23), doğal östrojen (17-beta-östradiol 4mg/gün) (n=25) ve hiçbir ön tedavi almayan gruplar (n=24) karşılaştırılmıştır. Siklus düzenleme kapsamında verilen OKS (0,03 etinil östradiol / 0,15 desogestrel) ön tedavisinin devam eden gebelik oranları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 93 hasta randomize edilip sonuçları bildirilmiştir. Bu ön tedaviler kesildikten sonra stimülasyona başlamak için optimal zaman aralığını belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada USG ve hormonal profil bilgileri kullanılmıştır. Sonuç olarak, OKS ve progesteron sonrası 5 günlük bir zaman aralığı gonadotropin seviyelerinin iyileşmesinde ve homojen bir foliküler ortam yaratma kapsamında avantaj sağlarken, östrojen ön tedavisi sonrası FSH “rebound” etkisi nedeniyle bu aranın daha kısa tutulması önerilmiştir [166].

Griesinger ve ark.'nın en son olarak 2008 yılında yayınlamış oldukları sistematik derleme ve meta-analiz tasarımı çalışmada OKS ile IVF siklusu düzenlenen GnRH antagonist protokolleri içeren literatürdeki tüm randomize kontrollü çalışmalar karşılaştırılmıştır (Tablo 2.6). Çalışmaya alınma kriterlerine göre siklus düzenleme kapsamında verilen OKS (0,03 mg etinil östradiol / 0,15 mg desogestrel) ön tedavisinin devam eden gebelik oranı sonuçları üzerine etkilerini incelemek amacıyla toplam 847 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve sonuçları bildirilmiştir. Gonadotropinle uyarım süresi ve gonadotropin miktarı OKS kolunda belirgin artmış olmakla birlikte, kumülüs-oosit kompleks sayısı, devam eden gebelik oranları ve fertilizasyon oranları açısından iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamış olup OKS'nin antagonist siklularda siklus düzenlemek amacıyla gebelik sonuçlarında önemli bir fark yaratmadan

kullanılabileceği belirtilmiştir. Fakat gebelik parametreleri başarısı üzerine kesin bir sonuca gitmeden önce daha çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır [167]. Griesinger ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları bir diğer meta-analizde ise OKS alan antagonist sikluslarda devam eden gebelik oranlarında bir azalma tespit edilmiş olup bu sonuç çalışmamız ile paralel sonuçlar göstermektedir [178]. Griesinger ve ark.'nın 2008 yılında yayınladıkları meta-analizin en önemli sorunlarından biri de IVF'te asıl başarı parametresi olan canlı doğum oranları hakkında bilgi verilmemesidir. Bizim çalışmamızda da bu meta-analiz ile uyumlu bulgular saptanmıştır. OKS ön tedavisi alan grupta gonadotropin kullanım süresi artmış, gonadotropin tüketim miktarı artmış olarak bulunmuştur. Devam eden gebelik oranı, elde edilen oosit-kümüls komplekslerinin sayısı ve fertilizasyon oranı da her iki grup arasında fark göstermemektedir ve de bu sonuç da meta-analiz ile uyum göstermektedir (Tablo 2.6).

Bu meta-analizde ele alınan dört çalışmanın da embriyolojik veriler her iki kol arasında benzer özellikler göstermektedir (Tablo 2.6). Bizim çalışmamızda da embriyolojik veriler açısından OKS ve OKS almayan kollarda embriyolojik veriler açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu kapsamda embriyolojik veriler sabit kalıyorsa, implantasyon oranlarında farklılık oluşmasının sebebi endometriumla bağlı diğer başarısızlık nedenleri olabilir. İmplantasyon başarısızlığının temelinde günümüzde birçok endometrial reseptivite sorunu tanımlanmıştır. Tanı metotlarındaki ilerlemelere rağmen infertilitenin %15'inde neden hala açıklığa kavuşturulamamış olup çalışmalar bu grupta gebelik elde edilememesinin nedeni olarak implantasyon süreçlerindeki sorunları işaret etmektedir. [179]. Blastokist implantasyonu ovulasyondan yaklaşık olarak 7-9 gün sonra (implantasyon penceresi) meydana gelmektedir. [180]. Bu zaman zarfında endometrium embriyo implantasyonu açısından maksimum reseptivitesine ulaşmaktadır. Optimal implantasyon koşulları, endometrial bezlerin, stromanın, kan damarlarının, düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyon ve diferansiyasyonu ile oluşmaktadır. Bu süreçteki herhangi bir bozukluk infertilite klinik tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir. [179]. Ne yazık ki, bu optimal endometrial implantasyon koşullarını düzenleyen moleküler mekanizmalar hakkında günümüzde çok az şey bilinmektedir. Daha önceki çalışmalar değişik etyolojiye sahip infertilite ve gebelik kaybı vakalarında endometrial reseptiviteyi direkt olarak etkileyen birkaç adet molekülün varlığını ortaya çıkarmıştır. [181]. Bunlar arasında, lökemi

inhibitor factor (LIF), MMP2, MMP9, TIMP1, HOXA10 ve glikodelin gibi birçok moleküler madde yer almaktadır. [182-184]. Bunların hiçbirisi ideal endometrial reseptivite belirteci değildir ve ideal belirteç için hala çalışmalar devam etmektedir. Bu endometrial reseptivite değerlendirmelerinde altın standart tanı yöntemi endometrial örnekleme ile doku incelenmesidir ve de IVF hastalarında bu inceleme yöntemi pratikte zorluklara neden olmaktadır. Miller ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada endometrial reseptivite göstergelerinden biri olan endometrial integrin ekspresyonunun IVF hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu, bazı hastalardaki implantasyon başarısızlığında aromataz ekspresyonunun önemli bir rolü olabileceği ve de letrozol ek tedavisi ile integrin ekspresyonunun artarak sonuçlarda belirgin bir düzelme olduğu belirtilmiştir [142]. OKS tedavisinin endometrial doku örneklerindeki etkilerini inceleyecek olursak, Taskin ve ark.'nın geç implantasyon döneminde yaptıkları bir çalışmada, yüksek doz OKS kullanıldığında endometriumdaki farklı integrin düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir [185]. Somkuti ve ark. ise alphavbeta3 and alpha4beta1 gibi endometrial reseptivite ile ilgili integrin ekspresyonunun OKS alan kadınların glandüler ve stromal epitelinde azaldığı ve OKS'nin kontraseptif etkilerinde bu bozulmuş uterin reseptivitenin de rol oynadığı sonucuna ulaşmışlardır [185]. Rossmanith ve ark.'nın çalışmasında, OKS kullanan hastalarda transvajinal USG ile bakılan endometrial kalınlığın daha ince olduğu ve bu sonucun OKS'nin endometrial reseptivite üzerine olan güçlü baskılayıcı etkileri desteklediği bildirilmiştir [186]. Buradan da anlaşıldığı gibi KOH protokollerinde embriyolojik veriler sabit kalsa da, çalışmamızda implantasyon oranlarında farklılık oluşmasının sebebi endometrial reseptiviteye bağlı diğer sorunlar olabilir.

Meta-analiz sonuçlarından farklı olarak bizim çalışmamızda OHSS oranı hesaplanmamıştır çünkü hasta popülasyonumuz OHSS açısından zaten düşük riskli bir grup olan kötü over yanıtı (POR) hastalardır. OKS alınmayan süre de bu çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ve bu durum sonuçların analizinde zorluk yaratmaktadır. Bizim çalışmamızda, meta-analizden farklı olarak embriyo transferi başına klinik gebelik oranı Letrozol protokolünde %21,9 iken Letrozol + OKS protokolünde %11,1 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri >0,05). İmplantasyon oranı (%) Letrozol protokolünde %14,7 iken Letrozol + OKS protokolünde %8,2 olarak bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri>0,05). Belirtilen bu parametreler burada bahsi geçen meta-

analizde ne yazık ki irdelenmemiştir. Letrozol+OKS kolundaki düşük implantasyon oranları, letrozolün endometrium ve oosit üzerindeki muhtemel yararlı etkilerinin OKS tarafından antagonize edilmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. OKS kullanılan grupta, embriyo trasferi başına klinik gebelik ve implantasyon oranlarının daha düşük olması yüksek E2 düzeylerinin hem embriyogenez hem de endometrium üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu kapsamda OKS ön tedavisi ile kist formasyon riskini en aza indirirken, başlangıç FSH dozunu azaltmak ve yakın monitorizasyon yapmak muhtemel negatif etkileri önlemek açısından oldukça rasyonel bir yol olabilir.

Kötü yanıtı olgularda antagonist siklularda KOH öncesi oral kontraseptif ile ön tedavi uygulanması dikkatli değerlendirme gerektiren bir konudur. Çünkü bu hastalarda over rezervi endojen gonadotropinlerin baskılanmasına çok duyarlı olabilmektedir. Copperman ve ark. tarafından bu etkinin anlaşılabilmesi için 1343 kötü yanıtı olgunun dahil edildiği retrospektif bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Oral kontraseptif ön tedavisi uygulanan gruba stimülasyon öncesi siklusun 3.gününden itibaren 18-24 gün boyunca oral kontraseptif verilmiş ve takiben rekombinant FSH ve hMG ile stimülasyona başlanmış ve önde giden folikül 14 mm' ye ulaştığında GnRH antagonisti verilmiştir. Oral kontraseptif ile ön tedavi verilen grupta gebelik hızı anlamlı olarak yüksek ve siklus iptal oranları anlamlı olarak daha az bulunmuştur [168]. Bu çalışmanın sınırlamalarından en önemlisi retrospektif doğası ve de hasta seçimindeki yan tutuculuk olarak göze çarpmaktadır. Hastalar bu iki gruba mikrod doz protokolündeki başarısızlıklarına göre seçilmiş olup hasta seçiminde OKS almayan gruba kötü over rezervi olan hastaların en kötü over yanıtı olanları dahil edilmiştir. Ama daha kötü over yanıtı olan bir grup olmasına rağmen daha yüksek gebelik oranları tespit edilmiştir. Bu kapsamda çalışmamızın en önemli kısıtlamalarından bir tanesi de bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Kötü yanıtı olgular ile yapılan çalışmaların en önemli iki eksiği genel geçer bir kötü yanıtı olgu tanımı yapılamaması ve prospektif randomize çalışmaların azlığıdır [169].

Günümüzde, dünya üzerinde ART ile doğan 5 milyonun üzerinde birey bulunmaktadır [187]. Literatürden, maternal yaş gibi faktörler düzeltilse dahi ART bebeklerinde konjenital malformasyonun bir miktar arttığı bilinmektedir. Buna neden olan hipotetik yollar sınırlı olmakla birlikte ART ve konjenital anomaliler birlikteliği muhtemelen

multifaktöryel olarak farz edilmektedir. ART prosedürlerindeki epigenetik değişimlere bağlı olarak Beckwith-Wiedemann ve Angelman sendromu gibi epigenetik hastalıkların ART'ta daha fazla olduğu öne sürülmüştür [188]. Subfertilitenin veya parental özelliklerin her ikisi de kendi başına konjenital anomali riskini içeren perinatal sonuçları etkilediği gösterilmiştir. Obstetrik sonuçlar ve perinatal sağlık durumu kapsamında, ICSI ve IVF arasında fark olmasa da yapılan meta-analizler bu iki teknikle elde edilen gebeliklerdeki konjenital defektlerin normal spontan yolla gebe kalan hastalara göre bir miktar daha fazla olduğuna dikkat çekmektedir [27]. Bazı çalışmalarda ise parental faktörler, yaş ve subfertil popülasyon özellikleri gibi bu duruma neden olan bazı faktörler analizlerde düzeltildiğinde IVF için bu durumun geçerli olmadığı ama ICSI için ise hala birtakım genitoüriner anomaliler gibi konjenital defektler ile birliktelik gösterdiği sonucu bulunmuştur [28].

Pandey ve ark.'nın yayınlamış olduğu bir meta-analizde ise, IVF/ICSI sonrası meydana gelen tekil gebeliklerde obstetrik ve perinatal komplikasyonların spontan gebeliklere göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır [29]. Cinsiyet açısından incelersek, Klemetti ve ark.'nın çalışmasında IVF'in tekil erkek bebeklerde artmış fakat çoğul kız bebeklerde azalmış bir konjenital anomali riski ile birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir [189].

İnfertilitenin günümüzde sadece kendisinin bile doğumsal anomaliler açısından bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir. Çeşitli infertilite ilaçları ile ilgili genel riskin sadece yaklaşık %1-2 kadar olduğu kabul edilmektedir [150]. Gonadotropin ile ilgili mevcut veriler henüz yeterli olmamasına rağmen teratojeniteye dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Literatürde güncel olarak letrozolün teratojenik olduğuna dair kanıt görünmemektedir [150]. Letrozolün yarı ömrü 45-48 saat olmakla birlikte ovulasyon indüksiyonda foliküler fazın erken döneminde (3-7.gün) kullanılır [107] ve de bu fazda kullanıldığında yarı ömrü dolayısıyla teratojenik olası etkilerinden bahsetmek mümkün değildir [102]. Genel olarak ilaçların vücuttan tamamen temizlenmesi beş yarılanma ömründe olmaktadır ve birçok ilacın terapötik dozların altına düşmesi üç ya da dört yarılanma ömründe olmaktadır [107]. Sonuç olarak letrozol son dozun alımından 10-12 gün sonra vücuttan tamamen temizlenir [102, 115]. Buna rağmen AI'nin güvenilirliği konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Amerika Üreme Tıbbi Cemiyeti'nin 2005 yılı toplantısında yapılan bir sunumda letrozol tedavisi sonucu

doğın 150 bebekte kontrol grubuna göre malformasyon oranı %4,7 olarak tanımlanmıştır [107]. Fakat araştırmacı bu karşılaştırmayı düşük riskli 36.000 yenidoğan ile yapmıştır ve letrozol grubunda kardiyak ve kemik anomalilerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir [107]. Fakat bu çalışma; letrozol grubundaki hasta sayısının az olması, kontrol grubunun yaş ortalamasının (30,5±1,2) letrozol grubundan (35,2±4,7) genç olması ve bu merkezde tespit edilen iskelet ve kalp anomalilerinin tersiyer merkeze sevk edilmiş olmaları yönünden oldukça eleştiriye açıktır [146]. Yani istatistiksel olarak tip 1 hata yapılmış olması muhtemeldir. 2007 yılında Tulandi ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli ve geniş serili bir çalışmada letrozol ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonucu oluşan 514 bebek ile klomifen sitrat ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sonucu oluşan 397 bebek karşılaştırılmış ve major ile minör konjenital anomali yönünden istatistiksel anlamlılık açısından herhangi bir fark bulunamamıştır [107]. Konjenital kardiyak anomali, letrozol grubunda sadece 1 bebekte (%0,2) ve klomifen sitrat grubunda 7 bebekte (%1,8) tespit edilmiştir [107]. Toplamda klomifen sitrat ve letrozol ile yapılan KOH protokolleri sonucunda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup letrozol ile ilgili teratojenite kapsamındaki şüpheli iddialar bu çalışma ile tamamen ortadan kalkmıştır [107]. Forman ve ark.'nın yayını da bu sonucu destekler nitelikte olup sözü geçen çalışmaya göre ovülasyon indüksiyonu için letrozol kullanımı konjenital malformasyonların riskini arttırmamakta ve doğum ağırlığı etkilememektedir [151]. 2009 yılında Badawy ve arkadaşları tarafından 100 mg klomifen sitrat, 5 mg letrozol, 1 mg anastrozolün ve spontan gebeliğin karşılaştırıldığı 1398 siklusu içeren bir çalışmada letrozol grubunda bir hastada yarık damak ve bir hastada konjenital kardiyak anomali saptanmıştır [107]. Yine aynı çalışmada klomifen sitrat grubu ve kontrol grubunda "talipes equinovarus" saptanmış olup anastrozol grubunda konjenital anomali izlenmemiştir [107]. Sonuç olarak aromataz inhibitörlerinin konjenital anomali insidansını artırmadığı sonucuna varılmıştır [102, 107, 149].

Majör malformasyon tanımı literatürde çalışmadan çalışmaya değişmekle birlikte bazı çalışmalarda malformasyonlar hafif ve göreceli şiddetli olmak üzere farklı alt tiplerde analiz edilmiştir [190]. Perinatal sonuçlar incelendiğinde majör ve minör konjenital malformasyonların ayrımı açısından literatürde net bir ayrım bulunmamaktadır. Türkiye de konjenital anomalileri değerlendiren ve bizim çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz subfertil gruba dair bir yayın bulunmamaktadır. Dünya

literatüründe IVF uygulanıp değerlendirilen subfertil hasta popülasyonunda majör ve minör anomalilere ait kontrol grubu içeren ulusal veya uluslararası bir data bulunmamaktadır. Bu kapsamda zaten istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulamadığımız konjenital malformasyon ve perinatal sonuçlarımızı diğer ulusal yayınlar ile karşılaştırma imkanımız bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki konjenital anomaliler irdelendiğinde ileri anne yaşının konjenital anomali kapsamındaki etkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Konjenital anomali olan bebeklerin anne yaş ortalaması $36,4 \pm 2,5$ (minimum:33,0 ve maksimum:40,0) olarak hesaplanmıştır ve de bu grup maternal-fetal tıp bakış açısından ileri anne yaşı gebeliği olarak değerlendirilmelidir. Literatürde ileri anne yaşı olan ART gebeliklerinde olumsuz perinatal sonuç ve konjenital malformasyon oranları zaten daha yüksek olarak bildirilmektedir [[191-196](#)].

Çalışmamızda letrozol + OKS protokolü uygulanan hastaların gebelik sonuçlarında konjenital anomali saptanmamış olup letrozol protokolünde ise saptanan anomaliler istatistiksel anlamda iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Letrozol protokolünde tespit edilen konjenital anomaliler majör (n:6) ve minör (n:7) olmak üzere toplam 13 adet idi. Majör konjenital anomali oranı %2,84 (6/211); minör konjenital anomali oranı %3,31 (7/211) ve toplam konjenital anomali oranı %6,16 (13/211) olarak hesaplandı. Konjenital malformasyona etki eden olası faktörleri inceleyecek olursak, ALCAPA Sendromu olan bebeğin anne ve babası arasında akrabalık mevcut idi. Hidrosefali tanısı olan bir bebek ve inguinal herni olan iki bebek ikiz eşiydi. Kriptoşidizm olan bir vaka ise vanishing ikiz (2'den 1'e) eşiydi. Konjenital kalp malformasyonu oranı %1,42 (3/211) olarak bulundu.

Türkiye'de tüm popülasyonda perinatal mortalite hızı 34.9/1000; ölü doğum hızı 18/1000 ve erken neonatal ölüm hızı 17.2/1000 olarak tespit edilmiş [[197](#)]. Bizim çalışmamızda popülasyonumuz kötü over yanıtı ileri yaş infertil hastalar olmasına rağmen perinatal mortalite oranımız %1,4 (3/211) olarak saptanmış olup bu değer tüm popülasyonunun ortalamasının daha altındadır. Perinatal mortaliteyi ayrıntılı inceleyecek olursak, intrauterin eksitus olan hasta 31 hafta 5 günlük gebelik olup ablası plasenta nedeni ile gebeliği sonlandırılmıştır. Fakat tüm bu konjenital anomali ve perinatal morbiditeler, örneklem azlığı nedeniyle istatistiksel anlamda iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmak için yeterli değildir. Çalışmamızda ileri anne yaşının

konjenital anomali ve kötü obstetrik sonuçlar kapsamındaki etkisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonumuzda gebelik sırasında yaşanan maternal sorunlar arasında en sık olarak gestasyonel diyabet (n:15) tespit edildi. Fakat diğer tüm maternal morbiditeler, örneklem azlığı nedeniyle istatistiksel anlamda iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmak için yeterli değildir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından bir tanesi de çalışmanın retrospektif bir çalışma tasarımına sahip olması olarak söylenebilir. Ayrıca gebelik sonuçlarını öğrenmek amacıyla hastalara uyguladığımız ankette “recall bias” (geri çağrışında yan tutuculuk) [198] olasılığını her zaman akılda tutmak gerekir. Bu yan tutuculuğu önleyebilmek adına standart sorular sormanın dışında başka bir yöntem bulunmamaktadır. Materyal ve metod kısmında anlatıldığı şekilde seçim kriterleri uygulandığında, 1980 adet letrozol kullanılan siklustan sadece 148 tanesi OKS + Letrozol kolu için uygun bulundu. Bu yüzden etkinliği sanılandan daha fazla göstermeyi önleyecek olan analiz çeşitlerinden “intention-to-treat” (tedavi amacına yönelik) analiz çalışmamızda uygulanamadı. Bunun yerine “per-protokol” (protokole göre) analiz yöntemi çalışmamızda uygulanabildi [199]. Çalışmamızdaki vaka sayısının azlığı ve de çalışmamızın retrospektif tarzda olmasına rağmen, IVF ve ICSI sikluslarında en önemli primer sonuç parametrelerinden biri gebelik sayısı / embriyo transfer sayısı oranı ile implantasyon oranı olması nedeniyle ve de letrozol + oral kontraseptif (OKS) protokolünde bu oran anlamlı şekilde daha az olması dolayısıyla; kötü over yanıtı infertil hasta popülasyonunda letrozol içeren kontrollü ovarian hiperstimülasyon protokollerine oral kontraseptif ön tedavisi verilmemelidir diyebiliriz. OKS verilen kolda gebelik sonuçlarının olumsuz olması nedeniyle “number needed to treat” (tedaviye gerekli sayı) analizi de yapılamamıştır [200]. Fakat özellikle Aİ ile KOH + ICSI + ET yapılan kötü over yanıtı hasta popülasyonunda oral kontraseptif ön tedavisinin eklenmesinin ovarian yanıtta, embriyonun özelliklerine ya da implantasyon oranı ile klinik gebelik oranlarına olan saf etkisinden bahseden literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma bu kapsamda literatürdeki ilk çalışma olup bu açığı kapatmayı hedeflemiştir ve de bu kötü over yanıtı hasta grubunda olumlu ART sonuçlarının alınabilmesi açısından oldukça büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Kötü over cevabı olan olgularda:

- 1) Stimülasyon süresi Letrozol protokolünde, Letrozol + Oral kontraseptif protokolüne göre daha kısadır.
- 2) Kullanılan total FSH dozu Letrozol protokolünde, Letrozol + Oral kontraseptif protokolüne göre daha azdır.
- 3) hCG uygulama günündeki E2 düzeyi Letrozol protokolünde, Letrozol + Oral kontraseptif protokolüne göre daha azdır.
- 4) Antral folikül sayısı (AFC) Letrozol protokolünde, Letrozol + Oral kontraseptif protokolüne göre daha fazladır.
- 5) Klinik gebelik sayısı / Embriyo transfer sayısı (%) oranı Letrozol protokolünde, Letrozol + Oral kontraseptif protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır.
- 6) İmplantasyon oranı (%) Letrozol protokolünde, Letrozol + Oral kontraseptif protokolüne göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır.
- 7) Letrozol protokolünde stimülasyon süresinin kısa ve kullanılan total FSH dozu daha az iken tespit edilen antral folikül sayısı Letrozol + Oral kontraseptif protokolü uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır.
- 8) Letrozol protokolünde klinik gebelik sayısı / embriyo transfer sayısı oranı ve implantasyon oranı Letrozol + Oral kontraseptif protokolü uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır.
- 9) Her iki grup demografik özellikler olan iptal edilen siklus sayısı (n, %), kadın yaşı (yıl), vücut kitle indeksi (kg/m²), infertilite süresi (ay) açısından benzerdir.

- 10) Her iki grup KOH yanıtlarından olan hCG uygulama esnasındaki $\text{çapı} > 17 \text{ mm}$ olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki $\text{çapı} 17\text{-}15 \text{ mm}$ olan folikül sayısı, hCG uygulama esnasındaki $\text{çapı} 10\text{--}14 \text{ mm}$ olan folikül sayısı ve hCG uygulama esnasındaki endometrial kalınlık (mm) açısından benzerdir.
- 11) Oosit-kümüllüs komplekslerinin sayısı, metafaz-II oosit sayısı, metafaz-II oosit sayısı / toplam oosit sayısı oranı, 2-pronükleuslu oosit sayısı / metafaz-II oosit sayısı oranı, 2-pronükleuslu oosit sayısı, 3. gün mevcut embriyo sayısı, >7 hücreden fazla ve %10'dan daha az fragmentasyonu olan mevcut 3. gün embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, $\text{çoğul gebelik oranı}$, düşük oranı (%) her iki grupta benzerdir.
- 12) IVF ve ICSI sikluslarında en önemli primer sonuç parametrelerinden biri (gebelik sayısı / embriyo transfer sayısı) oranı ile implantasyon oranı olması nedeniyle ve Letrozol + Oral kontraseptif protokolünde bu oran anlamlı şekilde daha az olması dolayısıyla; kötü over yanıtı infertil hastalarda letrozol içeren KOH protokollerine oral kontraseptif ön tedavisi verilmemelidir.
- 13) Letrozol + Antagonist protokolü kötü over yanıtı hastalarda kullanılabilecek etkili ve de güvenli protokollerden bir tanesidir.
- 14) Letrozol ile elde edilen gebelikler kapsamında konjenital malformasyonlar, olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçları değerlendirmek amacıyla daha geniş serili, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- 15) Kötü over yanıtı hasta popülasyonunda optimal kontrollü ovarian hiperstimülasyon protokolünün belirlenebilmesi için iyi tasarlanmış, geniş seriler içeren güçlü randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Definition of "infertility"*. Fertil Steril, 2006. 86(5 Suppl 1): p. S228.
2. Mosher, W.D. and W.F. Pratt, *Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends*. Fertil Steril, 1991. 56(2): p. 192-3.
3. WHO, *Official Records of the World Health Organization*, in *Preamble to the Constitution of the World Health Organization by the International Health Conference*. 1946: New York, USA. p. 100.
4. Palermo, G., et al., *Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte*. Lancet, 1992. 340(8810): p. 17-8.
5. Fritz, M.A. and L. Speroff, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th Edition. 8 ed, ed. L. Speroff. 2010, Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
6. Steptoe, P.C. and R.G. Edwards, *Birth after the reimplantation of a human embryo*. Lancet, 1978. 2(8085): p. 366.
7. Esinler, D., *Normal ve kötü over cevaplı infertil hastalardaki intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu ve embriyo transfer uygulamalarında mikrod doz flare-up, luteal long ve GnRH antagonist protokollerinin karşılaştırılması*, Uzmanlık Tezi, in *Kadın Hastalıkları ve Doğum*. 2007, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi: Ankara, Türkiye.
8. Surrey, E.S. and W.B. Schoolcraft, *Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques*. Fertil Steril, 2000. 73(4): p. 667-76.
9. Garcia-Velasco, J.A., *The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2012. 98(6): p. 1356-8.
10. Biljan, M.M., et al., *Effects of pretreatment with an oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates*. Fertil Steril, 1998. 70(6): p. 1063-9.
11. Gonen, Y., W. Jacobson, and R.F. Casper, *Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization*. Fertil Steril, 1990. 53(2): p. 282-7.
12. Crosignani, P.G., et al., *Recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'*. Anacapri, August 28-9, 1992. Hum Reprod, 1993. 8(6): p. 977-80.
13. Collins, J.A. and P.G. Crosignani, *Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management*. Int J Gynaecol Obstet, 1992. 39(4): p. 267-75.
14. Templeton, A.A. and G.C. Penney, *The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained*. Fertil Steril, 1982. 37(2): p. 175-82.
15. Guzick, D.S., et al., *Infertility evaluation in fertile women: a model for assessing the efficacy of infertility testing*. Hum Reprod, 1994. 9(12): p. 2306-10.
16. Domingues, T.S., A.M. Rocha, and P.C. Serafini, *Tests for ovarian reserve: reliability and utility*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. 22(4): p. 271-6.
17. Yong, P.Y., et al., *Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation*. Hum Reprod, 2003. 18(1): p. 35-44.

18. Licciardi, F.L., H.C. Liu, and Z. Rosenwaks, *Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization*. Fertil Steril, 1995. 64(5): p. 991-4.
19. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. 12(6): p. 685-718.
20. *Assisted Reproductive Technology Success Rates - National Summary and Fertility Clinic Reports*. 2010, Centers for Disease Control and Prevention: USA.
21. *Advances in methods of fertility regulation: report of a WHO Scientific Group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1975(575): p. 5-45.
22. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Effectiveness and treatment for unexplained infertility*. Fertil Steril, 2006. 86(5 Suppl 1): p. S111-4.
23. Haebe, J., et al., *Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years*. Fertil Steril, 2002. 78(1): p. 29-33.
24. Dovey, S., R.M. Sneeringer, and A.S. Penzias, *Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles*. Fertil Steril, 2008. 90(6): p. 2281-6.
25. Guzick, D.S., et al., *Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network*. N Engl J Med, 1999. 340(3): p. 177-83.
26. Ombelet, W., et al., *Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis*. Reprod Biomed Online, 2005. 11(1): p. 76-85.
27. Sutcliffe, A.G. and M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction*. Lancet, 2007. 370(9584): p. 351-9.
28. Davies, M.J., et al., *Reproductive technologies and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2012. 366(19): p. 1803-13.
29. Pandey, S., et al., *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2012. 18(5): p. 485-503.
30. Verberg, M.F., et al., *Mild ovarian stimulation for IVF*. Hum Reprod Update, 2009. 15(1): p. 13-29.
31. Tarlatzis, B.C., et al., *Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2003. 9(1): p. 61-76.
32. Lashen, H. and W. Ledger, *Management of poor responders in IVF*. Hum Reprod, 1999. 14(7): p. 1919.
33. Lashen, H., et al., *Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile?* Hum Reprod, 1999. 14(4): p. 964-9.
34. Olivennes, F., et al., *A protocol using a low dose of gonadotrophin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high follicle-stimulating hormone concentrations on day 3*. Hum Reprod, 1996. 11(6): p. 1169-72.
35. Hugues, J.N., et al., *Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women*. Fertil Steril, 1991. 55(5): p. 945-51.
36. Rombauts, L., et al., *Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle*. Fertil Steril, 1998. 69(4): p. 665-9.

37. Muasher, S.J., *Treatment of low responders*. J Assist Reprod Genet, 1993. 10(2): p. 112-4.
38. Roest, J., et al., *The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years*. Fertil Steril, 1996. 66(6): p. 969-73.
39. Syrop, C.H., A. Willhoite, and B.J. Van Voorhis, *Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction*. Fertil Steril, 1995. 64(6): p. 1167-71.
40. Bancsi, L.F., et al., *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve*. Fertil Steril, 2002. 77(2): p. 328-36.
41. Jenkins, J.M., et al., *Comparison of 'poor' responders with 'good' responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization*. Hum Reprod, 1991. 6(7): p. 918-21.
42. Pellicer, A., et al., *Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation*. Fertil Steril, 1987. 47(5): p. 812-5.
43. Schoolcraft, W.B., et al., *Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol?* Fertil Steril, 2008. 89(1): p. 151-6.
44. Ferraretti, A.P., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2011. 26(7): p. 1616-24.
45. Mutlu, M.F., et al., *Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-mullerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles*. J Assist Reprod Genet, 2013.
46. Panchal, S. and C. Nagori, *Comparison of anti-mullerian hormone and antral follicle count for assessment of ovarian reserve*. J Hum Reprod Sci, 2012. 5(3): p. 274-8.
47. Pan, H.A., et al., *Quantification of ovarian stromal Doppler signals in poor responders undergoing in vitro fertilization with three-dimensional power Doppler ultrasonography*. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190(2): p. 338-44.
48. Serafini, P., et al., *An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in "poor responders": pretreatment with a gonadotropin-releasing hormone analog*. Fertil Steril, 1988. 49(1): p. 90-5.
49. Feldberg, D., et al., *Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels*. Fertil Steril, 1994. 62(2): p. 343-6.
50. Faber, B.M., et al., *Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders*. Fertil Steril, 1998. 69(5): p. 826-30.
51. Brzyski, R.G., et al., *Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment*. Fertil Steril, 1988. 50(6): p. 917-21.
52. Ibrahim, Z.H., et al., *The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction with buserelin acetate/human menopausal gonadotropin in women with a poor ovarian response*. Fertil Steril, 1991. 55(1): p. 202-4.
53. Schoolcraft, W., et al., *Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol*. Fertil Steril, 1997. 67(1): p. 93-7.

54. Karande, V. and N. Gleicher, *A rational approach to the management of low responders in in-vitro fertilization*. Hum Reprod, 1999. 14(7): p. 1744-8.
55. Navot, D., Z. Rosenwaks, and E.J. Margalioth, *Prognostic assessment of female fecundity*. Lancet, 1987. 2(8560): p. 645-7.
56. Manzi, D.L., et al., *The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response*. Fertil Steril, 1994. 62(2): p. 251-6.
57. Shaker, A.G., et al., *Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders*. Fertil Steril, 1992. 58(5): p. 919-23.
58. Kovacs, P. and B.R. Witt, *Day 6 estradiol level predicts cycle cancellation among poor responder patients undergoing in vitro fertilization - Embryo transfer cycles using a gonadotropin-releasing hormone agonist flare regimen*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2002. 19(7): p. 349-353.
59. Garcia-Velasco, J.A., et al., *High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial*. Hum Reprod, 2000. 15(11): p. 2292-6.
60. Ferraretti, A.P., et al., *Female poor responders*. Mol Cell Endocrinol, 2000. 161(1-2): p. 59-66.
61. Akman, M.A., et al., *Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial*. Hum Reprod, 2001. 16(5): p. 868-70.
62. Weissman, A., et al., *Prospective evaluation of two stimulation protocols for low responders who were undergoing in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertil Steril, 2003. 79(4): p. 886-92.
63. Marci, R., et al., *A prospective, randomized comparison of two short stimulation protocols with agonist and antagonist of GnRH in poor responders patients undergoing IVF. Preliminary report*. Human Reproduction, 2003. 18: p. 113-113.
64. Goswami, S.K., et al., *A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report*. Human Reproduction, 2004. 19(9): p. 2031-2035.
65. Kolibianakis, E., et al., *GnRH antagonists in poor responders*. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, 2004. 83(12): p. 1216-1217.
66. Morgia, F., et al., *A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2004. 81(6): p. 1542-1547.
67. Detti, L., et al., *A comparison of three downregulation approaches for poor responders undergoing in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2005. 84(5): p. 1401-1405.
68. Cheung, L.P., et al., *GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial*. Human Reproduction, 2005. 20(3): p. 616-621.
69. Garcia-Velasco, J.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(1): p. 82-7.
70. Massin, N., et al., *Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction*

- technique--a prospective, randomized, double-blind study. Hum Reprod, 2006. 21(5): p. 1204-11.*
71. Frattarelli, J.L., et al., *A luteal estradiol protocol for expected poor-responders improves embryo number and quality. Fertil Steril, 2008. 89(5): p. 1118-22.*
 72. Frattarelli, J.L., et al., *Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. Fertil Steril, 2008. 89(5): p. 1113-7.*
 73. Barrenetxea, G., et al., *Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. Fertil Steril, 2008. 89(3): p. 546-53.*
 74. Tazegul, A., et al., *Comparison of multiple dose GnRH antagonist and minidose long agonist protocols in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Arch Gynecol Obstet, 2008. 278(5): p. 467-72.*
 75. Fabregues, F., et al., *Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. Hum Reprod, 2009. 24(2): p. 349-59.*
 76. Kumbak, B., et al., *Assisted reproductive technique outcome in testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection cycles with poor female response: a report on 8 years' experience. J Reprod Med, 2009. 54(11-12): p. 691-7.*
 77. Yarali, H., et al., *Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. Fertil Steril, 2009. 92(1): p. 231-5.*
 78. Weitzman, V.N., et al., *Comparison of luteal estradiol patch and gonadotropin-releasing hormone antagonist suppression protocol before gonadotropin stimulation versus microdose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for patients with a history of poor in vitro fertilization outcomes. Fertil Steril, 2009. 92(1): p. 226-30.*
 79. Demirel, A. and T. Gurgan, *Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. Fertil Steril, 2009. 92(2): p. 481-5.*
 80. Rashidi, B.H., et al., *Menstrual cycle length in relation to antimüllerian hormone and follicle-stimulating hormone. J Reprod Med, 2009. 54(5): p. 315-8.*
 81. Elassar, A., et al., *Letrozole and gonadotropins versus luteal estradiol and gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with a prior low response to ovarian stimulation. Fertil Steril, 2011. 95(7): p. 2330-4.*
 82. Elassar, A., et al., *Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization in poor responders. Fertil Steril, 2011. 95(1): p. 324-6.*
 83. Mohamed, K.A., et al., *Agonist "flare-up" versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. Fertil Steril, 2005. 83(2): p. 331-5.*
 84. Klinkert, E.R., et al., *A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. Fertil Steril, 2004. 81(5): p. 1247-53.*
 85. Bosdou, J.K., et al., *The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2012. 18(2): p. 127-45.*
 86. Hyman, J.H., et al., *DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013.*

87. Mamas, L. and E. Mamas, *Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. 21(4): p. 306-8.
88. Gonzalez-Comadran, M., et al., *Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis*. Reprod Biomed Online, 2012. 25(5): p. 450-9.
89. Tei, C., et al., *Reduced expression of alphavbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment*. J Assist Reprod Genet, 2003. 20(1): p. 13-20.
90. Kolibianakis, E.M., et al., *Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2009. 15(6): p. 613-22.
91. Kyrrou, D., et al., *How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2009. 91(3): p. 749-766.
92. Mohsen, I.A. and R.E. El Din, *Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI*. Gynecol Endocrinol, 2013. 29(2): p. 105-8.
93. Porter, R.N., et al., *Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins*. Lancet, 1984. 2(8414): p. 1284-5.
94. Janssens, R.M., et al., *Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Hum Reprod, 2000. 15(11): p. 2333-40.
95. Dimitry, E.S., et al., *Beneficial effects of a 24 h delay in human chorionic gonadotrophin administration during in-vitro fertilization treatment cycles*. Hum Reprod, 1991. 6(7): p. 944-6.
96. Albuquerque, L.E., et al., *Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: a Cochrane Review*. Hum Reprod, 2003. 18(10): p. 2008-17.
97. Padilla, S.L., et al., *Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders*. Fertil Steril, 1996. 65(4): p. 796-9.
98. Boerrigter, P.J., et al., *Obstetrical and neonatal outcome after controlled ovarian stimulation for IVF using the GnRH antagonist ganirelix*. Hum Reprod, 2002. 17(8): p. 2027-34.
99. Olivennes, F., et al., *The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg*. Hum Reprod, 1998. 13(9): p. 2411-4.
100. Lee, T.H., et al., *Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomized trial*. Fertil Steril, 2008. 90(1): p. 113-20.
101. Albano, C., et al., *Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation*. Fertil Steril, 1997. 67(5): p. 917-22.
102. Requena, A., et al., *Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2008. 14(6): p. 571-82.
103. Papanikolaou, E.G., et al., *Aromatase inhibitors in stimulated IVF cycles*. Reprod Biol Endocrinol, 2011. 9: p. 85.

104. Lee, V.C. and W. Ledger, *Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. 74(5): p. 537-46.
105. Goswami, S.K., et al., *A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report*. Hum Reprod, 2004. 19(9): p. 2031-5.
106. Verpoest, W.M., et al., *Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study*. Reprod Biomed Online, 2006. 13(2): p. 166-72.
107. Tur, Ü.Ö., S.G. Özban, and G. Özakşit, *Ovulasyon İndüksiyonunda Aromataz İnhibitörleri - Derleme*. Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tip Dergisi (<http://dergi.ztb.gov.tr>), Ekim 2009.
108. Tourgeman, D.E., *Ovulation induction is not the same as superovulation: the effect of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors*. Fertil Steril, 2003. 80(6): p. 1333-4; discussion 1339.
109. Attar, E. and S.E. Bulun, *Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis?* Fertil Steril, 2006. 85(5): p. 1307-18.
110. Azim, A. and K. Oktay, *Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma*. Fertil Steril, 2007. 88(3): p. 657-64.
111. Karaer, O., S. Oruc, and F.M. Koyuncu, *Aromatase inhibitors: possible future applications*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. 83(8): p. 699-706.
112. Cole, P.A. and C.H. Robinson, *Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase*. J Med Chem, 1990. 33(11): p. 2933-42.
113. Mitwally, M.F. and R.F. Casper, *Aromatase inhibitors in ovulation induction*. Semin Reprod Med, 2004. 22(1): p. 61-78.
114. Weil, S.J., et al., *Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(7): p. 2479-85.
115. Casper, R.F. and M.F. Mitwally, *Review: aromatase inhibitors for ovulation induction*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 760-71.
116. Shetty, G., et al., *Effect of estrogen deprivation on the reproductive physiology of male and female primates*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1997. 61(3-6): p. 157-66.
117. Weil, S., et al., *Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(8): p. 2951-6.
118. Vendola, K.A., et al., *Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary*. J Clin Invest, 1998. 101(12): p. 2622-9.
119. Fatemi, H.M., et al., *Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study*. Reprod Biomed Online, 2003. 7(5): p. 543-6.
120. Garcia-Velasco, J.A., et al., *Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial*. Fertil Steril, 2009. 92(1): p. 222-5.
121. Fatemi, H.M., et al., *Luteal phase oestradiol suppression by letrozole: a pilot study in oocyte donors*. Reprod Biomed Online, 2008. 17(3): p. 307-11.
122. Casper, R.F. and M.F. Mitwally, *A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction*. Fertil Steril, 2012. 98(6): p. 1352-5.
123. Mitwally, M.F. and R.F. Casper, *Potential of aromatase inhibitors for ovulation and superovulation induction in infertile women*. Drugs, 2006. 66(17): p. 2149-60.

124. Holzer, H., R. Casper, and T. Tulandi, *A new era in ovulation induction*. Fertil Steril, 2006. 85(2): p. 277-84.
125. Pritts, E.A., *Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. 22(4): p. 289-94.
126. Jovanovic, V.P., et al., *Does the addition of clomiphene citrate or letrozole to gonadotropin treatment enhance the oocyte yield in poor responders undergoing IVF?* J Assist Reprod Genet, 2011. 28(11): p. 1067-72.
127. Polyzos, N.P., et al., *Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature*. Reprod Biomed Online, 2009. 19(4): p. 456-71.
128. Sohrabvand, F., S. Ansari, and M. Bagheri, *Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease*. Hum Reprod, 2006. 21(6): p. 1432-5.
129. Andersen, C.Y. and K. Lossl, *Increased intrafollicular androgen levels affect human granulosa cell secretion of anti-Mullerian hormone and inhibin-B*. Fertil Steril, 2008. 89(6): p. 1760-5.
130. Züleyha, G., *Polikistik Over Sendromunda Ovulasyon İndüksiyonu Protokollerinden Aromataz İnhibitörü Letrozolün Etkisi Tıpta Uzmanlık Tezi*, in *Kadın Hastalıkları Ve Doğum A.B.D.* 2006, T.C. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi: Kayseri, Türkiye.
131. Lee, V.C.Y., et al., *Sequential use of letrozole and gonadotrophin in women with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial*. Reproductive BioMedicine Online, 2011. 23(3): p. 380-388.
132. Ozmen, B., et al., *Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols*. Reprod Biomed Online, 2009. 19(4): p. 478-85.
133. Lee, S.J., et al., *American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients*. J Clin Oncol, 2006. 24(18): p. 2917-31.
134. Azim, A.A., M. Costantini-Ferrando, and K. Oktay, *Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study*. J Clin Oncol, 2008. 26(16): p. 2630-5.
135. Seli, E. and J. Tangir, *Fertility preservation options for female patients with malignancies*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005. 17(3): p. 299-308.
136. Oktay, K.H., *Options for preservation of fertility in women*. N Engl J Med, 2005. 353(13): p. 1418-20; author reply 1418-20.
137. Oktay, K., et al., *Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(10): p. 3885-90.
138. Oktay, K., et al., *Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation*. J Clin Oncol, 2005. 23(19): p. 4347-53.
139. Miller, W.R. and J.M. Dixon, *Antiaromatase agents: preclinical data and neoadjuvant therapy*. Clin Breast Cancer, 2000. 1 Suppl 1: p. S9-14.
140. Bhatnagar, A.S., et al., *Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor*. J Steroid Biochem Mol Biol, 1990. 37(6): p. 1021-7.
141. Mitwally, M.F. and R.F. Casper, *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate*. Fertil Steril, 2001. 75(2): p. 305-9.

142. Miller, P.B., et al., *Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole*. Hum Reprod, 2012. 27(3): p. 881-8.
143. Al-Fadhli, R., et al., *A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole*. Fertil Steril, 2006. 85(1): p. 161-4.
144. Badawy, A., M. Metwally, and M. Fawzy, *Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility*. Reprod Biomed Online, 2007. 14(5): p. 559-62.
145. Fouda, U.M. and A.M. Sayed, *Extended high dose letrozole regimen versus short low dose letrozole regimen as an adjuvant to gonadotropin releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing IVF-ET*. Gynecol Endocrinol, 2011. 27(12): p. 1018-22.
146. Mitwally, M.F., M.M. Biljan, and R.F. Casper, *Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation*. Am J Obstet Gynecol, 2005. 192(2): p. 381-6.
147. Tulandi, T., et al., *Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate*. Fertil Steril, 2006. 85(6): p. 1761-5.
148. Tulandi, T. and A.H. DeCherney, *Limiting access to letrozole--is it justified?* Fertil Steril, 2007. 88(4): p. 779-80.
149. Badawy, A., et al., *Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. 88(2): p. 187-91.
150. Elizur, S.E. and T. Tulandi, *Drugs in infertility and fetal safety*. Fertil Steril, 2008. 89(6): p. 1595-602.
151. Forman, R., et al., *Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction*. J Obstet Gynaecol Can, 2007. 29(8): p. 668-71.
152. Christin-Maitre, S., *History of oral contraceptive drugs and their use worldwide*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. 27(1): p. 3-12.
153. Dixon, J.M., et al., *Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer*. J Clin Oncol, 2008. 26(10): p. 1671-6.
154. Pittman, M.E., et al., *Understanding prescription adherence: pharmacy claims data from the Contraceptive CHOICE Project*. Contraception, 2011. 83(4): p. 340-5.
155. Lindheim, S.R., et al., *Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation*. J Assist Reprod Genet, 1996. 13(9): p. 745-7.
156. Garcia-Velasco, J.A., et al., *Follicular and endocrine profiles associated with different GnRH-antagonist regimens: a randomized controlled trial*. Reprod Biomed Online, 2012. 24(2): p. 153-62.
157. Bozdog, G., I. Esinler, and H. Yarali, *Pretreatment with oral contraceptive pills does not influence the pregnancy rate in the long leuprolide acetate protocol*. Gynecol Obstet Invest, 2012. 73(1): p. 53-7.
158. Walter, S.D., *Recall bias in epidemiologic studies*. J Clin Epidemiol, 1990. 43(12): p. 1431-2.
159. Messer, K. and J.P. Pierce, *Is the lack of effect of smoking cessation AIDS in population studies explained by recall bias? Comment on the article by borland et Al. (2012)*. Nicotine Tob Res, 2013. 15(3): p. 752-3.
160. White, E.B. and J. Roughan, *Making disease management patient-centric*. Health Manag Technol, 2000. 21(6): p. 46-8.

161. Bender, R., *Calculating confidence intervals for the number needed to treat*. Control Clin Trials, 2001. 22(2): p. 102-10.
162. Pinkas, H., et al., *The effect of oral contraceptive pill for cycle scheduling prior to GnRH-antagonist protocol on IVF cycle parameters and pregnancy outcome*. J Assist Reprod Genet, 2008. 25(1): p. 29-33.
163. Rombauts, L., et al., *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. 21(1): p. 95-103.
164. Kolibianakis, E.M., et al., *Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. A randomized controlled trial*. Hum Reprod, 2006. 21(2): p. 352-7.
165. Garcia-Velasco, J.A., et al., *Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: a randomized, controlled trial*. Fertil Steril, 2011. 96(3): p. 590-3.
166. Cedrin-Durnerin, I., et al., *Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol*. Hum Reprod, 2007. 22(1): p. 109-16.
167. Griesinger, G., et al., *Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2008. 90(4): p. 1055-63.
168. Copperman, A.B., *Antagonists in poor-responder patients*. Fertil Steril, 2003. 80 Suppl 1: p. S16-24; discussion S32-4.
169. Günaydın, G., *İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Uygulanan Kötü Yanıtlı Olgularda Oral Kontraseptif ve Mikrodoz Alevlendirmeli Protokolde Hiperstimülasyona Başlama Gün Değişikliklerinin İndüksiyon Parametreleri ve Gebelik Hızına Etkileri Uzmanlık Tezi*, in *Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.* 2007, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara, Türkiye.
170. Newcombe, R.G., *Confidence intervals for the number needed to treat. Absolute risk reduction is less likely to be misunderstood*. BMJ, 1999. 318(7200): p. 1765-7.
171. Cates, C., *Confidence intervals for the number needed to treat. Pooling numbers needed to treat may not be reliable*. BMJ, 1999. 318(7200): p. 1764-5.
172. Oktay, K., et al., *Continuous Combined Letrozole-FSH Stimulation Requires Less FSH With Similar Outcomes Compared To Standard Ovarian Stimulation Regimens for IVF*. Fertility and Sterility, 2005. 84((DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.227)): p. S94.
173. Balasch, J., et al., *Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH*. Hum Reprod, 2006. 21(7): p. 1884-93.
174. Biljan, M.M., R. Hemmings, and N. Brassard, *The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins*. Fertil Steril, 2005. 84(S.95).
175. Hwang, J.L., et al., *Ovarian stimulation by concomitant administration of cetrorelix acetate and HMG following Diane-35 pre-treatment for patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study*. Hum Reprod, 2004. 19(9): p. 1993-2000.
176. Chung, M.T., et al., *Influence of pituitary suppression with triphasic or monophasic oral contraceptives on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer*. J Assist Reprod Genet, 2006. 23(7-8): p. 343-6.

177. Huirne, J.A., et al., *Effect of an oral contraceptive pill on follicular development in IVF/ICSI patients receiving a GnRH antagonist: a randomized study*. Reprod Biomed Online, 2006. 13(2): p. 235-45.
178. Griesinger, G., et al., *Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis*. Fertil Steril, 2010. 94(6): p. 2382-4.
179. Adamson, G.D. and V.L. Baker, *Subfertility: causes, treatment and outcome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003. 17(2): p. 169-85.
180. Kim, J.J., et al., *Altered expression of HOXA10 in endometriosis: potential role in decidualization*. Mol Hum Reprod, 2007. 13(5): p. 323-32.
181. Mikolajczyk, M., P. Wirstlein, and J. Skrzypczak, *The impact of leukemia inhibitory factor in uterine flushing on the reproductive potential of infertile women--a prospective study*. Am J Reprod Immunol, 2007. 58(1): p. 65-74.
182. Salih, S.M. and H.S. Taylor, *HOXA10 gene expression in human fallopian tube and ectopic pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190(5): p. 1404-6.
183. Skrzypczak, J., et al., *TGF superfamily and MMP2, MMP9, TIMP1 genes expression in the endometrium of women with impaired reproduction*. Folia Histochem Cytobiol, 2007. 45 Suppl 1: p. S143-8.
184. Skrzypczak, J., P. Wirstlein, and M. Mikolajczyk, *[Is glycodeclin an important marker of endometrial receptivity?]*. Ginekol Pol, 2005. 76(10): p. 770-81.
185. Somkuti, S.G., et al., *The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity*. Fertil Steril, 1996. 65(3): p. 484-8.
186. Rossmanith, W.G., D. Steffens, and G. Schramm, *A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity*. Contraception, 1997. 56(1): p. 23-30.
187. Gardner, D.K., et al., *Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial*. Fertil Steril, 2004. 81(3): p. 551-5.
188. Talaulikar, V.S. and S. Arulkumaran, *Reproductive outcomes after assisted conception*. Obstet Gynecol Surv, 2012. 67(9): p. 566-83.
189. Klemetti, R., et al., *Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies*. Fertil Steril, 2005. 84(5): p. 1300-7.
190. Seli, E., et al., *Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2004. 82(2): p. 378-83.
191. Marrs, R., et al., *Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment*. Reprod Biomed Online, 2004. 8(2): p. 175-82.
192. Kenny, L.C., et al., *Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort*. PLoS One, 2013. 8(2): p. e56583.
193. Ludford, I., et al., *Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012. 52(3): p. 235-41.
194. Hsieh, T.T., et al., *Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. 148(1): p. 21-6.
195. Nassar, A.H. and I.M. Usta, *Advanced maternal age. Part II: long-term consequences*. Am J Perinatol, 2009. 26(2): p. 107-12.
196. Usta, I.M. and A.H. Nassar, *Advanced maternal age. Part I: obstetric complications*. Am J Perinatol, 2008. 25(8): p. 521-34.

197. Erdem, G., *Perinatal mortality in Turkey*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2003. 17(1): p. 17-21.
198. Coughlin, S.S., *Recall bias in epidemiologic studies*. J Clin Epidemiol, 1990. 43(1): p. 87-91.
199. Hollis, S. and F. Campbell, *What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials*. BMJ, 1999. 319(7211): p. 670-4.
200. Buchan, I.E., *Number needed to treat. Computer software that can calculate confidence intervals is now available*. BMJ, 1995. 310(6989): p. 1269-70.

