

## Polikistik Over Sendromlu Infertil Hastalarda IUI Sikluslarında GnRh Antagonisti Kullanımının Etkinliği

### Efficacy of GnRh Antagonist Usage in Infertility Patients with Polycystic Ovary Syndrome during IUI Cycles

Yeliz Akpınar Mayır<sup>1</sup>, Lütfiye Eren Yazıcı<sup>1</sup>, Neslihan Erkal<sup>1</sup>, Münire Erman Akar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya



#### Özet

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Polikistik over sendromu anovulasyon ile ilişkili olarak infertilite ve menstrüel disfonksiyona yol açan bir hastalıktır. Bu çalışmada polikistik over sendromlu infertil hastalarda intrauterin inseminasyon siklusunda gonadotropin salgılatıcı hormon antagonisti kullanımının folliküler gelişim, tedavi süresi ve gebelik oranları üzerine etkisi araştırılmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmaya 20-35 yaş arası polikistik over sendromu olan infertil 54 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. İlk gruba düşük doz basamaklı artım rejimi ile rekombinant FSH ve GnRH antagonisti kullanılarak ovulasyon indüksiyonu sonrası human koryonik gonadotropin uygulamasını takiben intrauterin inseminasyon yapılan hastalar dahil edildi (Grup 1, n: 27). Kontrol grubunda aynı protokol ile ovaryan stimülasyon ve inseminasyon yapılan ancak GnRH antagonisti kullanılmayan hastalar dahil edildi (Grup 2, n: 27).

**BULGULAR:** Grup 2'deki iki hastada tedavi sırasında gelişen prematür LH artışı nedeniyle sikluslar iptal edildi ve bu iki hasta çalışma dışı bırakıldı. Grup 1'de hiçbir hastada prematür LH artışı izlenmedi. Tedavi sonunda grup 1'de daha fazla hastada monofoliküler gelişim saptandı. Grup 1'de grup 2'ye göre dominant folikül sayısı ve E2 oranı daha düşük idi. Grup 1'de hastaların % 33'ünde (9/27), grup 2'de ise % 16'sında (4/25) gebelik tespit edildi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** İVF sikluslarında kullanımı gün geçtikçe artan GnRH antagonisti sayesinde ovulasyon indüksiyonu sonrası planlanan inseminasyon sikluslarında özellikle PKOS'li hastalarda izlenen ve siklus iptallerine neden olan prematür LH artışının da önüne geçilebilir ve gebelik oranları arttırılabilir.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** Polycystic ovary syndrome goes with menstrual irregularity and infertility due to anovulation. In this study, we investigate usage of gonadotropin releasing hormone antagonist for intrauterine insemination cycles among infertile polycystic ovary syndrome patients and also effect of treatment on follicular growth, treatment duration, pregnancy rates.

**METHODS:** 54 patients with polycystic ovary syndrome were included in study, ages between 20-35 years. Patients were divided into two groups. At first group, intrauterine insemination was applied after hCG injection following ovulation stimulation with low dose step up regimen with recombinant FSH and GnRH antagonist application (Group 1, n: 27). At control group ovulation stimulation with same regimen and insemination applied except for GnRH antagonist usage (Group 2, n: 27).

**RESULTS:** In group 2, two patients were excluded from study because of cancellation of cycle due to premature LH increase. Premature increment in LH levels wasn't observed in group 2. Monofollicular growth rate was higher in group 1 at end of treatment. Dominant follicular amount and estradiol levels were lower in group 1. Pregnancy rates were 33% and 16% among group 1 and group 2 respectively.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Premature increment of LH levels causes cancellation of ovulation induction cycles especially among patients with polycystic ovary syndrome. Expanding usage of GnRH antagonist among insemination cycles can increase pregnancy rates via reducing premature LH increase frequency.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu, infertilite, GnRH antagonisti

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, infertility, GnRH antagonist

#### GİRİŞ

Polikistik over sendromu etiyojisi tam olarak belli olmayan kompleks bir endokrin hastalıktır. Polikistik over sendromu (PKOS) anovulasyonla giden infertilite, menstrüel disfonksiyon ve hirsütizme neden olabilir. Follikülogenez ve steroidogenezdeki bozukluklar temeldeki patolojiyi oluşturmaktadır. PKOS'de fertilitiyi etkileyen önemli durumlardan birinin artmış

luteinizan hormon (LH) düzeyi olduğu öne sürülmüştür (1). İn vitro fertilizasyona (İVF) giren PKOS'li hastalarda toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, bölünme oranı PKOS olmayan hastalara göre daha azdır (2). Bu anormallikler endojen LH salınımı baskılandığında düzelmektedir(2). Polikistik over sendromlu olgularda normal LH salınımı gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) antagonisti tedavisi ile

sağlanabilmektedir (2).

Bu çalışmanın amacı, yardımcı üreme teknikleri merkezimize başvuran PKOS'li infertil hastalarda intrauterin inseminasyon (IUI) siklusunda GnRH antagonisti kullanımının folliküler gelişim, tedavi süresi ve gebelik oranları üzerine etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezine infertilite nedeniyle başvuran 20-35 yaş arası, PKOS tanısı konan 54 kadın hasta dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü. Polikistik over sendromu tanısını koymak için Rotterdam kriterleri kullanıldı (3).

Bir yıldan daha kısa infertilitesi olanlar, bilinen başka infertilite nedeni olan hastalar, vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 30$  olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarda diğer infertilite nedenlerinin varlığını araştırmak için infertilite tetkikleri yapıldı. Hiperprolaktinemi, tiroid bezi hastalıkları, prematür over yetmezliği ve hipogonadotropik hipogonadizm tanılarını ekarte etmek için bazal üçüncü gün LH, foliküler stimulan hormon (FSH), östradiol (E2), prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH) analizi yapıldı. Histerosalpingografi (HSG) ile bilateral tubaların açık olup olmadığı, uterin kavitenin yeterliliği değerlendirildi. Uterus ve overlerde olabilecek herhangi bir anomaliyi saptayabilme amacıyla tüm hastalara üçüncü gün kontrollerinde transvajinal ultrasonografi (USG) uygulandı. Olguların eşlerine semen analizi yapıldı. Sonuçlar dünya sağlık örgütü semen analiz kriterleri ve Kruger morfoloji kriterlerine göre değerlendirildi(4). Kruger kriterlerine göre morfoloji  $> \%4$  olan sonuçlar çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Dünya Sağlık Örgütü Normal Semen Analiz Kriterleri (1999)

|  |
|--|
| 1. Örnek volümü $\geq 2$ ml.   |
| 2. Sperm konsantrasyonu $\geq 20$ milyon /ml.  |
| 3. Total progresif sperm sayısı $> 10$ milyon  |
| 4. Total hareketlilik $\geq \%50$<br><br>+4 hızlı ileri hareketli<br><br>+3 yavaş ileri hareketli<br><br>+2 yerinde hareketli<br><br>+1 hareketsiz<br><br>şeklindeki skalada +3 ve +4 hareketliler hesaplanmıştır. |

Hastalar iki gruba ayrıldı. Bu ayırım hastayı takip eden hekimin klinik deneyimi ve tercihi ile ilişkili olarak yapılan tedaviye göre yapılmıştır. İlk gruba düşük doz basamaklı artım (low dose step up) rejimi ile rekombinant FSH (r-FSH) ve GnRH antagonisti kullanılarak kontrollü ovaryan stimülasyon sonrası human koryonik gonadotropin (hCG) uygulamasını takiben IUI yapılan hastalar dahil edildi (Grup 1). Kontrol grubuna aynı protokol ile ovaryan stimülasyon ve inseminasyon yapılan ancak GnRH antagonisti kullanılmayan hastalar dahil edildi (Grup 2).

Rekombinant FSH kullanılarak kontrollü ovaryan hiperstimülasyon tedavisine başlarken tüm hastalardan adetini üçüncü gününde sabah 08:00-10:00 arası serum LH, FSH, E2 düzeyleri çalışılmak üzere kan örnekleri alındı, aynı gün hastalara bazal transvajinal USG yapıldı.

Tedavi için hastanın yaşı, antral follikül sayısı ve VKİ'ye göre uygun doz belirlenerek 50-150 IU dozunda r-FSH (Follitropin- $\beta$ , Puregon®; Organon

ilaçları A.Ş., Almanya) ile ovaryan stimülasyonuna başlandı. Hergün sabah 08:00-10:00 arası serum LH, E2 düzeyleri için kan örnekleme yapıldı, follikül çapı ve sayısının ve endometrium kalınlığının ölçümü için transvajinal USG yapılarak sonuçlar kayıt edildi, gereken vakalarda doz ayarlaması yapıldı. İlk gruptaki hastaların en az bir follikül çapı  $\geq 14$  mm'ye ulaştığında tedaviye 0,25 mg dozunda GnRH antagonisti (Ganirelix, Orgalutran® ; Organon ilaçları A.Ş., Almanya) ilave edildi ve hCG uygulama gününe dek ilaca devam edildi. En az bir follikül çapı  $\geq 17$  mm'ye ulaştığında ve serum estradiol düzeyleri follikül gelişimi ile uyumlu olduğunda hastalara 250 µg r-hCG (Choriogonadotropin alfa, Ovitrelle® ; Serono ilaçları A.Ş., İtalya) subkutan olarak uygulandı. Çalışmamızda endometrium kalınlığı tripl-line (üçlü hat) olarak ölçüldü ve 7 mm'nin üzeri implantasyon için ideal kabul edildi.

hCG uygulamasından 36 saat sonra hastalar IUI için çağrıldı. Olgulara luteal destek için 14 gün boyunca vajinal progesteron jel (Progesteron, Crinone %8, Serono ilaçları A.Ş., İngiltere) günde bir kere uygulaması önerildi. Gebelik gelişmesi durumunda jel uygulamasına gebeliğin 12. haftasına dek devam edilmesi önerildi.

İnseminasyonu takiben 14. günde serumdan  $\beta$ -hCG tayini ile gebelikler saptandı, bu hastalar iki hafta sonra ultrasonografik muayeneye çağrılarak klinik olarak gebelik teyit edildi.

Çalışmada iki grup arasında öncelikle gebelik oranları olmak üzere, monofoliküler gelişim oranı, dominant folikül sayısı ve tedavi süresi karşılaştırıldı.

Tüm istatistiksel hesaplamalar Statistical Package for Social Sciences (SPSS 18.0) paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz amacıyla grupların karşılaştırılması için student-t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çift kuyruklu p değeri 0,05'in altında ise istatistiksel olarak

anamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi.

## BULGULAR

Çalışmaya PKOS tanılı 54 kadın hasta dahil edildi. Grup 2'deki iki hastada tedavi sırasında gelişen prematür LH artışı nedeniyle sikluslar iptal edildi. Hastaların yaşları 20-34 yaş (ort:29,52 $\pm$ 3,62) arasında değişmekteydi. Hastaların VKİ'leri 17,4-29,1 (ort:23,075 $\pm$ 2,869) olarak hesaplandı. Yaş ve VKİ iki grup arasında benzerdi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların Demografik Özellikleri ve Bazal Hormonal Değerleri

|                                | Grup 1 (n=27)                  | Grup 2 (n=25) *                  | P     |
|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) **                   | 28,3 $\pm$ 3,79<br>(27-34)     | 30,56 $\pm$ 2,99<br>(20-34)      | 0,21  |
| VKİ<br>(kg/m <sup>2</sup> ) ** | 23,789 $\pm$ 3,62<br>(20-29,1) | 22,304 $\pm$ 2,567<br>(17,4-278) | 0,61  |
| LH (U/L) **                    | 7,011 $\pm$ 3,403<br>(1,9-15)  | 6,604 $\pm$ 3,002<br>(2,3-11)    | 0,650 |
| FSH(U/L)<br>**                 | 5,663 $\pm$ 2,234<br>(3-13)    | 5,428 $\pm$ 1,387<br>(3,4-8,2)   | 0,654 |
| E2(pg/mL)<br>**                | 24,778 $\pm$ 11,709<br>(3-50)  | 25,800 $\pm$ 11,314<br>(10-56)   | 0,751 |

\*Prematür LH piki izlenen iki hasta çıkartıldıktan sonra,

\*\*Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort  $\pm$  SS), (en küçük - en büyük değer) halinde sunulmuştur.

Her iki grupta bazal LH, FSH ve E2 değerleri benzer idi (Tablo 2). Tedavi bitiminde Grup 1'de 16 hastada (%59,3) monofoliküler gelişim sağlanırken Grup 2'de sadece 2 (%8) hastada monofoliküler gelişim sağlandı (p<0,05) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Folliküler gelişim, hCG verilme günü, serum E2 düzeyleri, dominant follikül sayısı, tedavi süresi ve gebelik oranları

|   | Grup 1<br>(n=27)      | Grup 2<br>(n=25) *        | P        |
|---|-----------------------|---------------------------|----------|
| Monofoliküler<br>Gelişim n (%)                      | 16 (59,3)             | 2 (8)                     | <0,05**  |
| Multifoliküler<br>Gelişim n (%)                     | 11 (41,7)             | 23 (92)                   |          |
| hCG günü serum<br>E2<br>(pg/ml) (ort±SS)            | 518,59±24<br>(70-970) | 759,08±221,9<br>(24-1153) | 0,01**   |
| hCG günü<br>dominant<br>follikül sayısı<br>(ort±SS) | 1,44±0,58<br>(1-3)    | 2,52±0,82<br>(1-4)        | <0,001** |
| Tedavi süresi<br>(gün) (ort±SS)                     | 11,33±1,54<br>(9-14)  | 11,88±1,39<br>(10-14)     | 0,188    |
| Gebelik Oranı (%)                                   | 33,3                  | 16                        | 0,205    |

\*Prematür LH piki izlenen iki hasta çıkartıldıktan sonra

\*\*İstatistiksel olarak anlamlı

İki grupta başlangıç r-FSH dozları benzerdi. Tedavi bitiminde Grup 1'de ortalama dominant follikül sayısı ( $p<0,001$ ) ve ortalama E2 seviyesi ( $p=0,01$ ) Grup 2'ye göre daha düşük olarak bulundu. Tedavi sürelerinin ise iki grupta benzer olduğu saptandı ( $p=0,188$ ) (Tablo 3).

Sonuçta 52 hastanın 13'ünde (%25) klinik olarak gebelik meydana geldi. Grup 1'de klinik olarak gebelik oranı %33 (9/27) iken Grup 2'de klinik olarak gebelik oranı %16 (4/25) olarak bulundu. Fakat bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,205$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Düzensiz ovulasyon veya infertilite için başvuran kadınlardaki anovulasyonun en sık nedeni olarak bilinen PKOS, reproduktif yaşamın herhangi bir

döneminde ortaya çıkabilen kronik seyreden, gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen; santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak gelişen kompleks bir hastalıktır. Polikistik over sendromlu olguların %40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. Buradaki primer defekt anovulasyondur (5).

Polikistik over sendromunda anovulasyona hiperinsülinemi, hiperandrojenizm, relatif endojen FSH eksikliği, LH fazlalığı gibi sebepler neden olur. LH'nın hipersekresyonu spontan veya tedavi ile elde edilmiş gebeliklerde artmış bir abortus oranını da birlikte getirir (6).

Polikistik over sendromlu kadınlarda ovulasyon ve gebelik sağlamak için 40 yıla yakın bir sürede, farklı ilaçlar ve tedavi protokolleri geliştirilmiştir. İlk seçilecek ilaç kullanımının kolay olması, ucuz, etkin, yan etki açısından güvenilir olması ve sıkı takip gerektirmemesinden dolayı klomifen sitrattır (KS) (7,8). Vakaların % 75-80'inde ovulasyon sağlanırken, bunların ancak % 35'inde gebelik sağlanabilmektedir (9). Klomifen sitrata yanıtızsızlık halinde ekzojen gonadotropinlere geçiş yapılabilir. Kronik düşük doz basamaklı artım protokolü ile ovulasyon indüksiyonu yapıldığında, gonadotropin formu ve uygulama yolundan bağımsız olarak, monofoliküler gelişim oranında artış, çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranında azalma saptanmıştır (10).

Ekzojen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu boyunca önemli problemlerden biri folliküler maturasyon optimal olmadan prematür LH artışıdır (9). Bu artışa bağlı IUI sikluslarının % 24'ünün iptal edildiği saptanmıştır (11, 12). GnRH antagonist uygulanması, gonadotropin salınımını hipofizer GnRH reseptörünün kompetatif blokajına bağlı olarak hızlı bir şekilde azaltmaktadır. Bunun sonucunda GnRH antagonist kullanımı LH pikini geciktirmekte ve

prematür ovulasyon ve luteinizasyonu önlemektedir (13). Bu sayede özellikle PKOS'li hastalarda tedavi süresinde kısılma, tedavide gereken gonadotropin miktarında azalma, monofoliküler ovulasyon sıklığında artış, OHSS, çoğul gebelik ve düşük sayısında ise azalma beklenmektedir (9).

Polikistik over sendromu etiyolojisi tam olarak belli olmayan kompleks bir endokrin hastalıktır. Polikistik over sendromu (PKOS) anovulasyonla giden infertilite, menstrüel disfonksiyon ve hirsütizme neden olabilir. Follikülogenez ve steroidogenezdeki bozukluklar temelde patolojiyi oluşturmaktadır. PKOS'de fertilitiyi etkileyen önemli durumlardan birinin artmış luteinizan hormon (LH) düzeyi olduğu öne sürülmüştür (1).

Plazma LH seviyesinin yüksek olduğu durumlarda düşük sayısı da artmaktadır(14). İVF'ye giren PKOS'li hastalarda düşük olan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, bölünme oranı, endojen LH salınımı baskılandığında düzeltilebilmektedir. Bu baskılanma GnRH antagonisti tedavisi ile sağlanabilmektedir (15).

Ekzojen gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik %16-39 oranında görülen istenmeyen bir komplikasyondur. Polikistik over sendromlu hastalarda PKO'ların FSH duyarlı antral follikül sayısının normal overin iki katı olmasından kaynaklanan gonadotropinlere artmış duyarlılığa bağlı olarak monofoliküler ovulasyon sağlamak güçtür (16). Günümüzde özellikle inseminasyon sikluslarında amaç monofoliküler gelişim ve tek gebelik elde etmektir, bu nedenle özellikle düşük doz gonadotropin ve antagonist kullanımıyla yeni, daha hafif stimülasyon metodlarına dair çalışmalar sürmektedir (17,18). Bizim çalışmamızda da GnRH antagonist kullanımında monofoliküler gelişimin arttığı görülmüştür.

GnRH antagonistlerinin PKOS'li hasta grubunda ovulasyon indüksiyonunda kullanımına dair

literatürde yeterli bilgi mevcut değildir. Elkind-Hirsch ve ark.nın yaptığı prospektif çalışmada 20 PKOS'li infertil hastaya ovulasyon indüksiyonu için r-FSH ve tek doz GnRH antagonisti (ganireliks) enjeksiyonu uygulanmıştır. Tedavi sonucunda gebelik oranının %44 olduğu saptanmış ve yazarlar tarafından bu protokolün PKOS'li hastalarda etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (19). Ancak çalışmada kontrol grubu oluşturulmamış ve gebelik oranları, tedavinin süresi gibi parametrelerde karşılaştırma yapılmamıştır.

GnRH antagonistlerin en yaygın kullanım şekli, prematür LH artışını önlemek ve stimülasyon protokolünü basit tutmak için ilaca gonadotropin tedavisinin altıncı günü başlanmasıdır. Ancak kişisel varyasyonlar nedeniyle özellikle kötü yanıt ve folliküler gelişimin yavaş olduğu PKOS'li olgularda ilacın erken başlanması tedavi sonucunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle folliküler gelişime göre ilacın başlandığı esnek doz protokolü geliştirilmiştir. Diğer protokolle kıyaslandığında gebelik oranları, prematür LH artımı insidansında fark gözlenmezken; kullanılan antagonist dozu ve gonadotropin miktarında azalma saptanmıştır (20). Bu nedenle biz de çalışmamızda esnek doz protokolünü kullanmayı uygun bulduk.

Hem hasta için sıkıntı yaratan, hem de maliyeti arttıran prematür LH artışı nedeniyle gelişen siklus iptallerinin önlenmesi, GnRH antagonistlerin kullanım amaçlarındandır. Çalışmamızda GnRH antagonisti kullanılmayan gruptaki iki hastada gelişen prematür LH artışı nedeniyle siklus iptal edilerek hastalar çalışma dışı bırakılmış, GnRH antagonisti kullanılan grupta ise prematür LH artışı ve siklus iptali gözlenmemiştir.

Çalışmamızda tedavi bitiminde GnRH antagonisti kullanılan grupta monofoliküler gelişim diğer gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu bulgu ovulasyon indüksiyonunun komplikasyonu



olarak kabul edilen çoğul gebeliği önlemeyle ilgili ve özellikle inseminasyon sikluslarında monofoliküler gelişim ve tek gebelik elde etmek için düşük doz gonadotropin ve GnRH antagonisti kullanımıyla yeni, daha hafif stimülasyon metodlarına dair yapılan çalışmaları desteklemektedir.

Tedavi sonu serum E2 düzeyinin GnRH antagonisti kullanılan grupta düşük saptanmış olması ilacın over steroidogenezi üzerine direk etkisinden ve/veya gelişen dominant follikül sayısının azlığından kaynaklanmaktadır ve literatürdeki çalışmalarla uyumlu bir bulgudur (21).

GnRH antagonistlerinin PKOS'li hastaların İVF sikluslarında tedavi süresini kısalttığı gösterilmiştir. PKOS'li hastaları içermeyen inseminasyon sikluslarında GnRH antagonisti kullanımının araştırıldığı çalışmalarda ise tedavi süresinin GnRH antagonisti kullanımı ile değişmediği saptanmıştır (13,22). Bizim çalışmamızda diğer inseminasyon sikluslarındaki tedavi sürelerini karşılaştıran çalışmalarla uyumlu olarak her iki grup arasında tedavi süreleri benzer olarak bulunmuştur.

Gebelik oranları GnRH antagonisti uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre oran olarak daha fazla olmasına rağmen (%33/%16) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Karşılaştırma yapıldığında GnRH antagonisti uygulananlarda, uygulanmayanlara göre iki kattan daha fazla gebelik oranı elde edilmesine rağmen farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmadaki gruplar randomize olarak belirlenmemiştir. Klinik içindeki hekimler arasındaki farklı uygulama eğilimlerine bağlı olarak farklı tedavi uygulanan hastalar iki grup olarak belirlenip sonuçlar karşılaştırıldı. Hasta bilgileri hasta dosyalarından retrospektif olarak alınmıştır. Bu bazı bilgilerde eksikliğe veya

yanlışlığa yol açmış olabilir. Fertilité oranı diğer hastalara göre daha düşük olarak beklenen VKİ  $\geq$  30 olan hastalar, fertilité sadece PKOS sebebiyle değişebilecek mümkün olduğunca homojen bir hasta grubuna ulaşılmak istenmesi amacıyla çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya VKİ'ne bakılmadan tüm hastalar dahil edilmediği için bu durum çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

## SONUÇ

İVF sikluslarında kullanımı gün geçtikçe artan GnRH antagonisti ile ovulasyon indüksiyonu tedavisi ile inseminasyon sikluslarında özellikle PKOS'li hastalarda izlenen ve siklus iptallerine neden olan prematür LH artışının da önüne geçilebilir ve gebelik oranları arttırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012;77(4):332-7.
2. Luo S, Li S, Li X, Bai Y, Jin S. Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonists on intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(4):255-9.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25
4. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction, 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. P 60.
5. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res*. 2004;2(1):13-27.
6. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008;14(4):367-78.
7. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54(6):403-13.
8. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2361-5.
9. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;14(1):109.
10. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements.

- Hum Reprod Update. 1999;5(5):493-9.
11. Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeko T, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, Siström C.I. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):648-51.
  12. Gomez-Palomares JL, Julia B, Acevedo-Martin B, Martinez-Burgos M, Hernandez ER, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod.* 2005;20(2):368-72.
  13. Hossein Rashidi B, Behrouzi Lak T, ShahrokhTehrani E, Davari Tanha F. Fixed versus Flexible Gonadotropin Releasing Hormone Antagonist Protocol in Controlled Ovarian Stimulation for In vitro Fertilization in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Family & Reproductive Health.* 2015;9(3):141-6.
  14. Lubin V, Charbonnel B, Bouchard P. The use of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in polycystic ovarian disease. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998;12(4):607-18.
  15. Ron-El R, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Kasterstein E, Friedler S. Induction of ovulation after GnRH antagonists. *Hum Reprod Update* 2000;6(4):318–21.
  16. Ragni G, Alagna F, Brigante C, Riccaboni A, Colombo M, Somigliana E, Crosignani PG. GnRH antagonists and mild ovarian stimulation for intrauterine insemination: a randomized study comparing different gonadotrophin dosages. *Hum Reprod.* 2004;19(1):54-8.
  17. Cristello F, Cela V, Artini PG, Genazzani AR. Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(6):340-52.
  18. Rosenwaks Z, Chung PH. High-order multiple pregnancy: is it a matter of inaction or a consequence of practice patterns? *Fertil Steril.* 2003;79(1):25-6.
  19. Elkind-Hirsch KE, Webster BW, Brown CP, Vernon MW. Concurrent ganirelix and follitropin beta therapy is an effective and safe regimen for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79(3):603-7.
  20. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(5):567-70.
  21. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vidal C, Landazabal A, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Hum Reprod.* 2001;16(12):2533-9.
  22. Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R, Mannaerts B. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod.* 2006;21(3):632-9.