

Kötü Over Yanıtı Olan Olgularda Rekombinant Gonodotropin ile Birlikte Luteal Uzun-Leuprolid Asetat ve Stop-Leuprolid Asetat Protokollerinin Karşılaştırılması

Deniz KARÇAALTINCABA*, Hakan YARALI**

- ✓ Düşük over yanıtı tüp bebek ve ilgili yardımcı üreme teknolojilerinin en önemli sorunlarından biridir. Günümüzde düşük over yanıtı olgularda etkinliği kanıtlanmış ve herkes tarafından kabul görmüş bir protokol yada ajan yoktur. Bu araştırmada daha önceden düşük yanıt vermiş olgularda yüksek doz rekombinant folikül stimulan hormonla birlikte gonadotropin analogunun folikuler fazda kesilmesi (stop-leuprolid asetat) ile gonadotropin analoguna ovulasyona kadar devam edilmesi (uzun leuprolid asetat) protokollerinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya daha önce intrastoplazmik sperm enjeksiyonu denemelerine düşük yanıt vermiş 19 hasta kabul edildi. Olgular iki gruba randomize edildi. Birinci gruba (n=8) luteal uzun leuprolid asetat, ikinci gruba (n=11) ise stop-leuprolid asetat protokolu uygulandı. Her iki gruba da yüksek doz (450IU/gün) rekombinant folikül stimulan hormon başlandı ve doz daha sonra azaltılarak ayarlandı.

Over yanıtını etkileyebilecek temel demografik ve endokrin değişkenler her iki grupta da benzerdi. Kullanılan ampül sayısı, stimülasyon süresi, iptal oranları, folikül sayısı, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Stop-leuprolid asetat uygulanan vakaların hiçbirinde erken luteal hormon salınmasına rastlanmadı. Olguların hiçbirinde gebelik izlenmedi.

Kötü over yanıtı olan olgularda stop-leuprolid asetat protokolü ve uzun leuprolid asetat protokolü over yanıtı üzerinde birbirlerine benzer etkileri bulundu. Stop-leuprolid asetat protokolü uygulanan olgularda erken luteal hormon salınması hiçbir olguda izlenmedi.

Anahtar kelimeler: Düşük over yanıtı, stop-leuprolid asetat protokolu, rekombinat gonodotropin

- ✓ **Stop-Leuprolide Acetate Protocol Does Not Yield a Better Ovarian Response Compared to Luteal Long Protocol with Recombinant Gonadotrophin in Patients with Poor Ovarian Response Undergoing Intracytoplasmic Injection**

Poor ovarian response is a major factor limiting success in assisted reproduction. There is currently no agent or protocol that has been unequivocally proven to be successful in patients with poor ovarian response. Our objective in this study was to compare stop-leuprolide acetate and luteal long-leuprolide acetate protocols with using high dose recombinant follicle stimulating hormone.

19 patients with previous poor ovarian response during intracytoplasmic sperm injection cycle were included. Patient were randomized with computer produced numbers to luteal

*Dr, **Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ANKARA

long- leuprolide acetate(n=8) and stop-leuprolide acetate (n=11). Recombinant follicle stimulating hormone was started on day three with starting dose of 450IU/day and the dose was individualized using step-down regimen. All patients had similar intracytoplasmic sperm injection cycle, embryo transfer and luteal support procedures

Both groups were comparable in terms of body mass index, female age, duration of infertility. All parameters of ovarian response gonadotrophin dose, time required for stimulation, cancellation rate, number of mature oocytes and transferred embryos were comparable between two groups. None of the patients in the stop-leuprolide acetate exhibited a premature LH surge. We could not have any pregnancies in both groups.

We conclude that stop-leuprolide acetate protocol and luteal long- leuprolide acetate protocol have similar effect on ovarian response in poor responders. We did not observe any premature LH surge in the stop-leuprolide acetate group.

Key words: Poor ovarian response, stop-leuprolide acetate protocol, recombinant gonadotrophins

GİRİŞ

Günümüzde in vitro fertilizasyon ve embryo transferi (IVF-ET) ve ilgili yardımcı üreme teknikleri (YÜT) standart tedaviye yanıt vermeyen infertil hastalara çocuk sahibi olabilmeleri için başarılı bir seçenek olarak sunulmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinde gebelik şansını artırmak için multifoliküler gelişim elde etmek esastır. Bu sebeple IVF-ET öncesinde kontrollü over hiperstimulasyonu (KOH) uygulanır. Ne yazık ki %9-24 infertil kadın KOH'a düşük yada hiç yanıt vermemektedir⁽¹⁾. Düşük over yanıtı günümüzde YÜT'nin halen baş edilemeyen en önemli problemlerimden biri olmaya devam etmektedir⁽²⁻⁶⁾.

Düşük over yanıtının kesin, standart bir tanımı yoktur. Genel olarak düşük over yanıtı gonadotropin stimülasyonu sonrasında çok sayıda folikülün gelişmemesi yada estradiol (E₂) düzeyinin yeterince yükselmemesi ile tanımlanır. Günümüzde pek çok program düşük over yanıtını human koryonik gonadotropin (hCG) gününde E₂ konsantrasyonu <500 pg/mL ve/veya toplanan oosit sayısının dördün altında olması olarak tanımlamaktadır⁽²⁻⁷⁾.

1980'lerin sonlarında GnRH-a'nın 2000'lerde de GnRH antagonistlerinin KOH protokollerine dahil edilmesi in vitro fertilizasyon ve embryo transferi (IVF-ET) programlarına bazı avantajlar sağlamıştır⁽⁸⁻¹³⁾.

GnRH-a'ları KOH sikluslarında bir önceki siklusun 21. günü başlanır ve ovulasyona ka-

dar devam edilir (luteal uzun protokolü). Bu uygulama ile hipofiz desensitizasyonu (yapay hipofizektomi) yapılarak yalnızca gonadotropin verilerek yapılan tedavilerde gözlenen %10-15 oranındaki erken luteinize hormon salınması (LH surge) baskılanır ve gelişen folikül sayısında artım ve senkronizasyon sağlanır. Bu sayede KOH'a başlama ve oosit toplanması gibi işlemlerin zamanlarının planlanmasına esneklik getirilmiştir⁽⁸⁻¹¹⁾. Bunun yanında GnRH-a kullanımını esnasında kullanılan siklusa oranla kullanılan ekzojen gonadotropin dozunda artış saptanmakta, ekzojen gonadotropinlere olan sensitivite azalmaktadır⁽¹¹⁾. Buna sebep olarak GnRH-a'nın kullanımı esnasında endojen gonadotropin salınımının baskılanması gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. GnRH-a kullanılması esnasında parakrin over faktörlerinin ve over gonadotropin reseptörlerinin modifikasyonunun over cevabının azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁽¹⁵⁾. GnRH-a luteal hücre stereidogenezi üzerindeki luteolitik etki göstermektedir⁽¹⁶⁾. Bu durum GnRH-a kullanılarak yapılan protokollerin luteal fazının desteklenmesini gerektirmektedir⁽¹⁷⁾. GnRH-a'nın folikül gelişimi, oosit ve embryo kalitesi üzerine etkileri net değildir. Bu bulgular pek çok klinisyeni ekzojen gonadotropinlere yanıtı düşük olan hastalarda yeni tedavi protokolleri çizmeye yöneltmiştir.

GnRH-a hipofiz üzerinde bifazik etki gösterirler. İlk 48 saat üzerinde plasma gonodotro-

pin düzeylerinde belirgin artış olur (flare-up periodu). Daha sonra ise baskılanma gelişir. GnRH-a kesildikten sonra hipofiz belli bir süre fonksiyon göremez (refraktör faz). Bu süre kullanılan GnRH-a dozuna ve süresine göre değişir^(9,15).

Bu çalışmada daha önce KOH a düşük yanıt vermiş olgularda GnRH-a'nın menstürasyonun ilk günü kesilmesi ile birlikte yüksek doz gonodotropin kullanılmasının düşük over yanıtı olan hastalarda etkinliğininin araştırılması amaçlandı. GnRH-a'ların hipofiz desensitizasyonu ve dolayısıyla folikül sayısında artım, senkronizasyon gibi olumlu etkilerinden faydalanılması, diğer taraftan ise GnRH-a'ların endojen gonodotropin baskılaması, folikül gelişimini engellemeleri ve gibi olumsuz etkilerini ortadan kaldırılması hedeflendi. Refraktör fazın erken LH salınımı oluşmasına engel olacak kadar uzun süreceğini öngörüldü.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya HÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite bölümünde düşük yanıt vermiş 19 hasta dahil edildi. Düşük yanıt kriterleri hCG günü E₂'nin 500 pg/mL'nin altında olması ve dört ve/veya dörtten az oosit toplanmış olması olarak belirlendi. Tek overli hastalar, genital tüberküloz geçirmiş ve uterin faktörü olan hastalar, 42 yaş üstü ve testiküler sperm ekstraksiyon (TESE) vakaları araştırma dışı bırakıldı. E₂ seviyesi 40 pg/mL'nin üstünde olan ve 2 cm'den büyük kisti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu kriterlere uyan infertil hastalar merkezimize telefonla çağrılıp araştırma hakkında bilgi verildi ve literatürdeki benzer uygulamaların sonuçları anlatıldı.

Araştırmaya dahil olmayı kabul eden 19 hastanın 3. gün folikül stimulan hormon (FSH), luteinize hormon (LH), E₂, prolaktin seviyeleri ölçüldü, uterus ve overleri transvajinal ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi. Sperm analizleri (eğer son 6 ay içinde yapılmamışsa) yapıldı. Boyları ve kiloları ölçülüp, vücut kitle

indeksi (BMI) hesaplandı. İnfertilite nedenleri tubal, idiyopatik, erkek faktörü, endometriyozis ve kombine olarak sınıflandırıldı..

Hastaların hepsi daha önce geleneksel uzun GnRH analogu protokolüne düşük yanıt vermiş olan hastalardı. Bu sebeple gruplar bilgisayar programıyla üretilen rastgele numaralarla iki gruba randomize edildi. Bütün hastalara GnRH analogu olarak Lucrin (Leuprolide asetat, Abbott) günlük enjeksiyon formu, gonadotropin olarak rekombinant folikül stimulan hormon (rh-FSH) preparatı Gonal F, Serono kullanıldı.

Birinci gruba luteal uzun-leuprolid asetat (uzun-LA) protokolü uygulandı (Grup I). Midluteal dönemde (21. gün) 0.5 mg Lucrin s.c. olarak başlandı ve hCG gününe kadar devam edildi. İkinci gruba ise Lucrin 0.5 mg midluteal dönemde (21. gün) başlandı ve menstürasyonun ilk günü kesildi(stop-LA protokolü) (Grup II).

Her iki gruba 450IU/gün Gonal F subkutan/intramüsküler(s.c./i.m) başlandı. Başlandıktan üç gün sonra E₂, LH seviyeleri ölçüldü. E₂ değeri 100 pg/mL'nin üstüne çıkınca over yanıtının başladığı düşünülerek hastalar günaşırı veya günlük E₂, LH, progesteron (P₄) ve transvajinal USG ile monitorize edildi. Monitörizasyon kişiselleştirildi ve gonadotropin dozu azaltılarak (step-down) olarak ayarlandı. En az bir folikül 15 mm'nin üstüne çıkınca 10000 U human koryonik gonodotropin (hCG) (Pregnyl, Organon; Profisi, Serono) verildi. hCG verilmesinden 34-36 saat sonra transvajinal US ile folikül aspirasyonu yapıldı. Kümülüs hücrelerini temizlemek için bir dakikalık 20 IU/mL hyalüronidaza maruz kaldıktan sonra oosit değerlendirmesi yapıldı. Yıkamanın ardından birinci polar cisimciğini atmış olan metafaz II oositler intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulaması için kullanıldı.

Sperm örnekleri 2-7 günlük perhiz sonrasında mastürbasyon ile toplandı. Sperm yıkamasında percoll, swim-up ve Ixaprep yöntemleri kullanıldı.

Flagellar hareketi olan sperm, enjeksiyon pipeti ile orta kısmına dokunularak immo-

bilize edildi. Bu spermeler, polar cisimcik saat altı hizasında iken, saat üç hizasından oositin merkezine, enjeksiyon pipetinin ağzı polar cisimciğe bakarken, enjekte edildiler. Enjekte edilen oositler mineral yağı içinde %10'luk sentetik katkılı P-1 medium damlacıkları içinde 14-20 saat kültüre edildiler. Daha sonra iki pronüklei varlığı açısından değerlendirildiler.

Uterin embryo transferleri, izleyen 3. günde wallace kateterleri ile yapıldı. Embryolar %70'lik sentetik serum katkılı, 20-30 µl P-1 medyumunda nakledildiler.

Oosit toplanan günden itibaren tüm hastalara dört gün boyunca implantasyonu desteklemek amacıyla metilprednisolon (16 mg/gün) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) verildi. Tüm hastalara oral mikronize progesteron (400 mg/gün) ile luteal destek sağlandı. Embriyo transferinin 12-14. günlerinde kanda ?hCG bakılarak gebelik değerlendirildi.

Elde edilen veriler SPSS programına girildi ve istatistiksel değerlendirme için Mann-Whitney U testi, ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu araştırmada toplam 19 olguda 19 IVF-ET siklusu incelenmiştir. İnfertilite nedeni

olarak bu olgulardan; tubal faktör dört olguda, idiyopatik on olguda, erkek faktörü dört olguda ve kombine faktör ise bir olguda tespit edilmiştir. Birinci grupta (uzun-LA) sekiz hasta, ikinci grupta (stop-LA) ise 11 hasta bulunmaktadır. Temel demografik ve endokrin değişkenlerde istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo I).

Grup II'de KOH esnasında kullanılan ampul sayısı ve stimülasyon süresi bir miktar artmış olarak gözükse de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.43, p=0.36) (Tablo II).

Birinci grupta %25, ikinci grupta ise %18 olgu gonadotropine hiç cevap vermemiş, hiç folikül geliştirmemiş ve OPU'ya gidememiştir. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.57) (Tablo III). Erken LH salınımı gelişen ve iptal edilen olgu olmadı.

Tablo IV'de oosit toplanması (OPU) yapılabilen olgularda over yanıtı parametreleri verilmiştir. hCG günü E₂ konsantrasyonu ve toplanan oosit sayısı stop-LA grubunda daha yüksek izlense de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.17, p=0.29). hCG günü LH değeri ise stop-LA grubunda yüksek bulundu (p=0.001).

Embriyo transferi (ET) yapılabilen olguların 2PN fertilizasyon, klivaj, embriyo sayıları

Tablo I. Temel Demografik ve Endokrin Parametreler.

Grup	Grup I (Luteal uzun-LA) n=8	Grup II (stop-LA) n=11	p
Yaş (yıl)	38,25±3,8	36,36±2,2	0.13
İnfertilite süresi (yıl)	10,37± 5,97	10,45± 4,00	0.62
BMI	25,12± 3,39	26,09± 4,92	0.34
Bazal E ₂	43,56± 31,35	49,64± 39,8	0.18
Bazal FSH	12,6± 6,28	15,09± 9,39	0.07
İnfertilite nedeni	Tubal	2 (%25)	2 (%18,2)
	İdiyopatik	4 (%50)	6 (%58,4)
	Erkek faktörü	2 (%25)	2 (%18,2)
	Endometriozis	0	0
	Kombine	0	(%9,1)

BMI: Vücut kitle indeksi **E₂:** Estradiol , **FSH:** folikül stimulan hormon

Tablo II. Tüm Olgularda Kontrollü Over Hiperstimülasyonu (KOH) Esnasında Kullanılan Ampul Sayısı ve Stimülasyon Süresi.

Grup	Grup I (Luteal uzun-LA) n=8	Grup II (stop-LA) n=11	p
Ampul sayısı	68,25± 11,98	73,54± 25,96	0.43
Stimülasyon süresi(gün)	11,75± 1,98	12,81± 4,26	0.36

Tablo III. Siklus İptal Oranları.

Grup	Grup I (Luteal uzun-LA) n=8	Grup II (stop-LA) n=11	p
OPU'ya gidemeyen	2 (%25)	2 (%18,18)	0.57
OPU yapıp ET gidemeyen	3 (%37,5)	5 (%45,45)	0.55
ET yapılan	3 (%37,5)	4 (%36,36)	0.66

OPU: oosit toplama ET: embriyo transferi

Tablo IV. Oosit Toplanması (OPU) Yapılan Olgularda Over Yanıtı Parametreleri.

Grup	Grup I (Luteal uzun-LA) n=6	Grup II (stop-LA) n=9	p
hCG günü E ₂	373,66±245,2	506,77±248,77	0.17
hCG günü LH	3,00±1,93	7,97±9,47	0.001
hCG günü P ₄	0,76±0,30	0,93±0,30	0.06
15mm>= folikül sayısı	1,66±0,51	1,77±0,66	0.66
14mm< folikül sayısı	1,00±0,63	1,11±1,26	
Toplam oosit sayısı	2,33±1,03	3,00±1,65	0.29
GV sayısı	0,16±0,40	0,44± 0,52	
M1 sayısı	0,16±0,40	0,33± 0,70	
M2 sayısı	0,83±0,75	1,33± 1,32	0.07
GR1 embriyo sayısı	0,16±0,40	0,11±0,33	
GR2 embriyo sayısı	0,33±0,51	0,66±1,0	
Toplam embriyo sayısı	1,00± 0,00	1,75±0,95	0.07

hCG: human koryonik gonadatropin, E₂: Estradiol, LH: luteinize hormon, P₄: progesteron, GV: germinal vesikül, M1: metafaz 1, M2: metafaz 2

ve gradeleri tablo V'de verilmiştir. Transfer edilen embriyo sayılarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.07).

TARTIŞMA

Düşük over yanıtına olan cevabı artırmak için bazı protokoller denenmektedir. bunlar klasik uzun protolun yanında GnRH-a flare

protololu, minidoz GnRH-a protokolu, mikrodoz GnRH-a flare ile birlikte büyüme hormonu (growth hormon) eklenmesi protokolu, GnRH antagonisti ve/veya aromatoz inhibitörleri ve/veya estradiol eklenmesi protokolu ve GnRH-a stop protokolüdür⁽²⁻⁶⁾. GnRH-a bifazik etkisi değişik protokollerde kullanılmasını sağlamıştır.

GnRH-a'nın foliküler fazdaki olumsuz etki-

Tablo V. Embriyo Transferi Yapılan Olgularda Fertilizasyon, Klivaj ve Embriyo Sayıları.

Grup	Grup I (Luteal uzun-LA) n=3	Grup II (stop-LA) n=4	p
2PN 4/6 (0,66)	7/16(0,44)		
Klivaj 3/4 (0,75)	7/7(1)		
Toplam embriyo sayısı	1,00± 0,00	1,75± 0,96	0.07
GR1 embriyo sayısı	0,33± 0,58	0,25± 0,50	
GR2 embriyo sayısı	0,66± 0,58	1,50± 1,00	

2PN: iki pronükleus, GR1: grade 1, GR2: Grade 2

leri sebebiyle Feldberg ve arkadaşları GnRH-a'nın normalde kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda kullanarak aşırı pituitar desensitizasyon yapmadan erken LH salınımını baskılayabileceğini düşünmüşler ve prospektif randomize bir çalışma düzenlemişlerdir. Bu çalışmada menstürasyona kadar 0,1 mg daha sonra 0,05 mg decapeptil kullanmışlar ve hCG günü E₂ konsantrasyonunda artış tespit etmişlerdir. Gebelik ve implantasyon oranı yükselmiş, spontan abortus oranı düşmüştür. Kullanılan gonadotropin ampul sayısında ve stimülasyon süresinde düşme saptamışlardır⁽¹⁸⁾.

Düşük over yanıtı olan hastalarda düşük dozlarda bile GnRH-a'na devam edilmesinin oosit gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşüncesi ile Norfolk grubu (Faber ve ark) bir çalışma düzenlemişler ve bu çalışmaya düşük cevaplı 192 olguyu dahil etmişlerdir. Bazal FSH değerleri 9-12 mIU/ml arasında olan hastalar ve/veya daha önceki sikluslarında hCG günü E₂ düzeyi ≤600 pg/ml, dört ve dörtten az matür oosit toplanan olgular düşük over yanıtı olarak kabul edilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. GnRH-a menstürasyonun ilk günü kesilerek yüksek doz gonadotropin verilmiş ve bu protokolü stop-lupron (LA) protokolü olarak adlandırmışlardır. Ortalama hCG günü E₂ konsantrasyonu 1269±780, klinik gebelik oranı %32, devam eden gebelik oranı %24 ve implantasyon oranı %9 olarak bulmuşlardır. Ortalama stimülasyon süresi 10,6±2,1 ve kullanılan ampul sayısı 45,1±6,0'dır. Sadece bir hastada erken LH salınımı gerçekleşmiştir⁽¹⁹⁾.

Bu çalışmada Faber ve ark. geliştirdikleri

yeni protokolle GnRH-a'nın folikül senkronizasyonu ve erken LH salınımını baskılamak gibi olumlu etkilerinden faydalanarak, foliküler dönemde aşırı desensitizasyonu ve analogların over steroidogenezi üzerindeki olumsuz etkilerini ekarte edip, over yanıtını maksimize ettiklerini düşünmüşlerdir. Bu yeni protokolü düşük over yanıtı hastalarda umut verici olarak değerlendirmişlerdir⁽¹⁹⁾. Tüm iyi sonuçlarına rağmen Faber ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışma kontrolsüz bir çalışmadır. Bu yüzden eleştiriler almış ve yeni çalışmalara ihtiyaç göstermiştir.

Dirnfeld ve ark. 63 düşük over yanıtı olguyu dahil ettikleri prospektif, randomize bir çalışma düzenlemişler ve stop-LA protokolünü uygulamışlardır. Düşük over yanıtı kriterleri daha önce IVF-ET denemelerinde E₂ düzeyi <2.0 pmol/lit, dört ve dörtten az matür oosit toplanması olarak kabul edilmiştir. Ayrıca daha önce KOH denenmemiş fakat bazal FSH değerleri 9-12 mIU/ml arasında olan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. Gonadotropin olarak hMG ve/veya saf FSH kullanmışlar ve siklus iptal oranı çalışma grubunda %22,5 kontrol grubunda ise %5 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Başka hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Klinik gebelik oranı %7,5 ve devam eden gebelik oranı %5 olarak verilmiştir⁽²⁰⁾.

Garcia-Velasco ve ark. ise stop-LA protokolü ile klasik uzun protokolü karşılaştırmışlar ve stop-LA protokolü uygulanan grupta matür oosit sayısında artış ve kullanılan gonadotro-

pin miktarında anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir. Siklus iptali, gebelik ve implantasyon oranları ise iki grupta benzer bulunmuştur⁽²¹⁾.

Düşük over rezervini öngörebilen bazı testler mevcuttur. Fakat kesin tanı KOH uygulamasından sonra konur. Bizim çalışmamızda bütün hastalar daha önceden bir yada daha çok defa KOH'a düşük yanıt vermiş hastalardır. Bazal FSH değerleri daha önceki çalışmalardaki olguların bazal FSH değerlerinden daha yüksektir. Bu sebeple olguların iyi seçilmiş olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda kullanılan ortalama ampul sayısı Faber ve Dirnfeld'in çalışmalarındaki sayılardan çok yüksektir. Buna rağmen long-LA grubunda 1,00±00 stop-LA grubunda ise 1,75±0,96 embriyo transferi yapılmış, hCG günü E₂ konsantrasyonu kontrol grubunda 373,66± 245,2 çalışma grubunda ise 506,77±248,77 olarak bulunmuştur ve hiç gebelik elde edilmemiştir. Bu sonuçlar olguların düşük over rezervinin bir göstergesidir.

GnRH-a'nın çalışma grubunda ortalama 12,8± 4,2 gün kesilmesine rağmen erken LH salınması izlenmemiştir. Bu sonuç daha önceki çalışmalarla da uyumludur ve GnRH-a'nın foliküler dönemde kesilmesinin LH salınmasını engellemede olumsuz bir etkisi olmadığını düşündürmüştür. hCG günü LH düzeyi long-LA grubunda 3,00±1,93, stop-LA grubunda ise 7,97±9,47 ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her ne kadar erken LH salınması izlenmese de stop-LA grubunda bu yükseklik dikkat çekicidir.

Siklus iptal oranı long-LA grubunda %25, stop-LA grubunda ise %18'dir. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen her iki grupta da değerler çok yüksektir. Bu durum bütün olguların düşük over rezervi ile ilgilidir.

rh-FSH kullanılmasının düşük over rezervinde faydası tartışılmalıdır⁽²²⁻²⁴⁾. Çalışmamızda yüksek doz rh-FSH kullanılması ile her iki grupta da düşük over yanıtında bir iyileşme sağlanamamış ve gebelik elde edilememiştir.

Embriyo sayısı, hCG günü E₂ düzeyi ve diğer over yanıtı parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmasa da stop-LA grubunda bir yükselme eğilimi izlenmektedir. Bu sonuç her iki gruptaki olguların kötü prognozu ve denek sayısının az olması ile ilgili olabilir. Stop-LA grubunda erken LH salınmasının izlenmesi umut vericidir.

Geliş Tarihi : 03.02.2009

Yayına kabul tarihi : 27.04.2009

Yazışma adresi :

Dr. Deniz KARÇAALTINCABA

Etilik Zübeyde Hanım Kadın ve Doğum Hastanesi

Etilik/ANKARA

e-posta: denizaltincaba@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotropin stimulation. *Bri J Obstet Gynecol.* 1997; 104: 521-27.
2. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder. *Undergoing assisted reproductive techniques Fertil Steril.* 2000; 73: 668-675.
3. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2008; 20: 374-378.
4. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, et al. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Human Reproduction Update.* 2003; 9(1): 61-76.
5. Surrey ES. Management of the poor responder: the role of GnRH agonists and antagonists. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 613-619.
6. Beckers, NGM, Macklon, NS, Eijkemans, MJC and Fauser, BCJM. Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 291-297.
7. Garcia JE, Jones CS, Acosta AA, et al. Human menopausal gonadotropin/human chorionic

- gonadotropin follicular maturation for oosit aspiration. *Fertil Steril* 1983; 62: 343-346.
8. Nikolaou, D, Lavery, S, Turner, C, et al. Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure? *Hum Reprod* 2002; 17: 1106-1111.
 9. Maclanhan V, Besanco M, O'Shea F. Acontrolled study of luteinizing hormon releasing hormon agonist (buserilin) for the induction of foliculogenesis before in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1989; 320: 1233-1237.
 10. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al. A routine use of gonodotropin releasing hormone agonist prior to in vitro fertilization and gamette intra fallopian transfer: a meta analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1992; 58: 888-896.
 11. Droesch K, Muasher SJ, Brzyski RG, et al. Value of suppression with gonodotropin releasing hormone agonist prior to gonodotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 1989, 51: 292-297.
 12. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin releasing hormone antagonist cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-791.
 13. Craft I, Giorgy A, Hill J, et al. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered "difficult responders" to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999; 14: 2959-2962.
 14. BenRafael Z, Lipitz S, Bider D, et al. Ovarian hyporesponsiveness in combined gonadoropin releasing hormon agonist and menotropin therapy is associated with low serum follicle hormon levels. *Fertil Steril* 1991; 55: 272-275.
 15. Hugues JN, Cedrin-Dunerin I. Revisiting gonadotropin releasing hormane agonist protokols and management of poor responses to gonadotropins. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 83-101.
 16. Pelcier A, Miro F. Steroidogenesis in in vitro human granulosa cells pretreated in vivo with gonodotropin releasing hormone analogs. *Fertil Steril* 1990; 50: 590-596.
 17. Bourgain C, Smitz J, Camus M, et al. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonodotropin releasing hormone analog/human menopausal gonodotropin stimulated cycles. *Hum Reprod* 1994; 9: 32-4068.
 18. Feldberg D, Fahri J, Benrafael Z. Minidose gonodotropin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high high follicle stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994; 62: 343-346.
 19. Faber BM, Mayer J, Cox B, et al. Cessation of gonodotropin releasing hormone agonist therapy combined with high dose gonodotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69: 826-830.
 20. Dirnfeld M, Fluchter O, Yshai D, et al. Cessation of gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down regulation versus conventional long GnRH-a protokol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72: 406-410.
 21. Garcia-Velasco J, Isaza V, et al. High doses of gonadotropins 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: 2292-2296.
 22. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 2000; 15: 17- 20.
 23. Raga F, Bonilla-Musoles F, et al. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1431-1434.
 24. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 9: 1207-1215.