

# OVULASYON İNDÜKSİYONU ve KONTROLLÜ OVARYAN HİPERSTİMÜLASYONA GENEL BAKIŞ



Sürekli tıp eğitimi etkinlikleri kapsamındadır.

## **OVULATION INDUCTION AND CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION: A GLOBAL PERSPECTIVE**

Nafiyе Yılmaz<sup>1</sup>, İnci Kahyaoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara - TÜRKİYE

<sup>2</sup> Ufuk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.07.2012

Kabul Tarihi: 19.07.2012

### **Özet**

Bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanan ve çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen infertilite, medikal bir problem olduğu kadar sosyal ve ekonomik yönden de önemli bir yük olarak karşımıza çıkmaktadır. İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçlarda özellikle son 20 yılda gözlenen hızlı gelişim ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokollerine yeni ajanların katılıp, gerek maliyet gerekse hasta dostu yaklaşım açısından klinisyenlere farklı seçenekler sunmaya olanak sağlamıştır. Aşağıdaki derlemede, ovulasyon indüksiyonu ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyon protokolleri özetlenecek ve literatürdeki yeni gelişmeler sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfertilite; ovulasyon indüksiyonu; kontrollü ovaryan stimülasyon.

### **Abstract**

Infertility which is defined as inability to conceive in one year after unprotected regular intercourse, is a common medical but also a serious economic and social problem affecting almost 15% of the couples. The tremendous growth in medical industry in the last 20 years led to the development of new agents to join in ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation protocols and enables the clinician to develop new protocols which are more cost effective and patient friendly. In this review, we will summarize the ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation protocols and present the new literature.

**Keywords:** Infertility; ovulation induction; controlled ovarian hyperstimulation.

Ovulatuvar bozukluklar infertilite şikayeti ile kliniğe başvuran hastaların %18-25'inde görülür (1). Hastaların çoğu irregüler veya uzun aralıklarla adet görmekte olup anovulasyon tanısını koymak çok da zor değildir. Bu hasta grubunda spontan ovulasyon nadir olarak görülmekle birlikte spontan konsepsiyon şansı daha da düşüktür. Ovulasyon indüksiyonunda da amaç normal fizyolojik süreci taklit ederek tek dominant folikül gelişimini sağlayıp ovulasyonu tetikleyebilmektir. Ovulasyon indüksiyonunda temel amaç monofoliküler gelişim iken, yardımla üreme tekniklerinde kullanılan kontrollü ovaryan stimülasyonda ise multi foliküler gelişimin sağlanmasıdır (2).

Anovulatuvar olgular sebeplerine göre Dünya Sağlık Örgütü tarafından 4 temel gruba ayrılmıştır:

**1) WHO Grup I:** Hipogonadotropik Hipogonadal

Anovulasyon: Anovulatuvar kadınların yaklaşık %5-10'u bu grup içinde yer alır. GnRH'nin hipotalamik sekresyonunda azalma veya pitiüiter bezin GnRH'ya cevabında azalmaya bağlı olarak endojen FSH ve E2 düşüktür. Hipotalamik amenoreye örnek fiziksel, nütrisyonel veya emosyonel stres, kilo kaybı veya anoreksiya nervozaya bağlı amenore, Kallman sendromu veya izole GnRH eksikliği verilebilir.

**2) WHO Grup II:** Normogonadotropik Normoöstrojenik Anovulasyon: Anovulatuvar kadınlar içinde %75-80 ile en büyük grubu oluşturur. FSH ve E2 değerleri normalden yüksek olabilir. En sık görülen örneği polikistik over sendromuna (PCOS) sahip kadınlardır (3).

**3) WHO Grup III:** Hipergonadotropik Anovulasyon:

Vakaların %10-20'sinden sorumludur. FSH düzeyleri yüksektir. Tipik örneği prematür ovaryan yetmezliktir. Anovulasyon tedavisine genellikle cevapsız olgulardır.

**4) Hiperprolaktinematik Anovulasyon:** %5-10 hastada görülen hiperprolaktinemiye bağlı anovulasyonda gonadotropin sekresyon inhibisyonuna bağlı FSH düzeyleri ve E2 düzeyleri düşük seyredir. Beraberinde varolan hipotiroidi ve ilaç kullanımı ekarte edildikten sonra nedeni belirlemek için hipotalamus ve hipofizde yer kaplayan lezyonların dışlanması açısından görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekir.

Yukarıdaki gruplamadan da anlaşılacağı üzere anovulatuvar bir kadında ovülasyon indüksiyonuna başlanmadan önce, en azından nedenin tespitine yönelik ve en uygun tedavi şeklinin kullanılması için bazı temel testlerin yapılması gereklidir. Bazal hormonal değerlendirmeye ek olarak TSH ve Prolaktin bakılmalı, gerekli olduğu takdirde endometrial örnekleme düşünülmelidir. PCOS düşünülen hastalar bozulmuş glukoz toleransı ve diabet açısından taranmalıdır. Hasta eğer infertilite şikayeti ile başvuruyorsa eşlik eden erkek faktörünün ekarte edilebilmesi ve gereksiz tedavilerle zaman kaybının önüne geçilebilmesi için semen analizi istenmelidir.

#### **Ovülasyon indüksiyonunda kullanılan belli başlı ajanlar şunlardır;**

- Klomifen sitrat
- Aromataz inhibitörleri
- İnsülin sensitize edici ajanlar
- Gonadotropinler
- GnRH agonistleri
- GnRH antagonistleri

#### **Klomifen Sitrat**

Klomifen sitrat (KS) son 4 dekattır anovulatuvar infertil kadınların birçoğu için ilk seçenek olarak kullanılan ovülasyon indüksiyon ajanıdır (4). Kullanım kolaylığı, yan etkilerinin az olması kısa sürede popülerlik kazanmasına neden olmuştur.

KS, tıpkı tamoksifen gibi hem östrojen agonisti hem de antagonist etkisi gösterebilen nonsteroidal triptofeniletlen derivativesidir (5). Östrojen agonisti etkileri endojen östrojen seviyeleri düşük olduğunda ortaya çıkar. Geri kalan durumlarda sadece kompetitif östrojen antagonisti olarak görev görür. Karaciğerde metabolize olur ve gayta ile atılır. Bir hafta içinde yaklaşık %85'i dolaşımdan elimine olur (6). Radyoaktif izotoplarla işaretlenmiş klomifen 6 haftaya kadar gaytada izlenebilmektedir. Ticari formu %62 enklomifen (cis izomer) ve %38 zuklomifen (trans izomer) olarak isimlendirilen iki stereoisomerden oluşur. Enklomifen ovülasyon indüksiyonundan esas sorum-

lu daha potent izomer olup yarı ömrü kısadır (5, 7). Zuklomifense daha zayıf etkili izomer olmasına rağmen dolaşımdan daha uzun sürede temizlenir, tekrar eden sikluslar sonrası biriktiği gözlenmiş, fakat bu rezidüel etkinin klinik olarak önemli bir etkisi olabileceği konusunda kanıt sağlanamamıştır (8).

KS reproduktif sistemde, nükleer reseptörlerine bağlanmak için östrojen ile yarışır. Fakat ondan farklı olarak reseptörlere daha uzun süreli bağlanarak östrojen reseptörlerinin (ÖR) konsantrasyonunu azaltır (5). Esas etki hipotalamus üzerinde görülür. Östrojenin hipotalamik ÖR'ne bağlanmasını engellediği için, östrojenin hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki negatif feedback etkisini ortadan kaldırmaktadır. Böylece GnRH salınımı ve buna bağlı olarak da gonadotropin salınımı artar. KS ovulatuvar kadınlarda GnRH salınım frekansını artırırken, PCOS gibi GnRH frekansında zaten artış olan anovulatuvar kadınlarda salınım amplitüdünde artışa neden olmaktadır (9,10). Uterus, serviks ve vajende ise antiöstrojenik etki gösterir. Spontan sikluslardan daha yüksek östrojen düzeylerine ulaşılmasına rağmen KS sikluslarında endometrial kalınlığın daha az oluşu (9,11), hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda KS'ın implantasyonu direkt olarak bozduğunun gösterilmesi (12) antagonist etkiyi kanıtlar niteliktedir. Servikal mukus üzerine etkileri net değildir. Bazı çalışmalarda servikal mukus üzerine herhangi bir kötü etkiye rastlanmazken (13,), bazılarında ise tüm verilen dozlarda mukusun kalite ve miktarında azalma tespit edilmiştir (14). Farklı dokularda farklı etkilerin görülüyor olmasının östrojen  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörlerinin değişik düzeylerde bulunuşu ile açıklanabileceği öne sürülmüştür (15). PCOS gibi GnRH frekansında zaten artış olan anovulatuvar kadı KS, WHO Grup II olarak adlandırılan Normogonadotropik Normoöstrojenik Anovulasyona sahip hasta grubunda, kısa süreli infertilite şikayeti olan genç açıklanamayan infertil hasta grubunda, luteal faz defekti düşünülen hastalarda ve kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda gonadotropinlerle beraber başarıyla kullanılmaktadır (4). Bu hastalarda grubunda E2 düzeyleri çoğunlukla 50 pg/mL üzerindedir. Gebelik, kronik karaciğer hastalığı, fonksiyonel over kisti varlığı ve daha önce KS kullanımına bağlı vizüel semptom gelişim öyküsü kullanım için kontraendikasyon oluşturur (16).

KS spontan veya progesteron ile indüklenen siklusların 2 ile 5. günleri arasında başlanabilir (4,16). Siklusun 2,3,4 veya 5. günlerinde başlanıldığı takdirde ovülasyon oranları, konsepsiyon oranları veya gebelik sonuçları arasında herhangi bir fark izlenmemiştir (17). Ovülasyonu sağlamak için gerekli olan doz hastanın kilosu ile korele olmakla birlikte her hasta için en uygun dozu önceden tespit etmek mümkün değildir. Genellikle 50 mg/gün

dozunda 5 gün verilerek tedaviye başlanır. Tedavi dozu 50 mg/gün ile 250 mg/gün arasında değişmekle birlikte 100 mg/gün'ün üzerinde dozlar Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmamıştır (4). Hastaların %52'sinde 50 mg/gün dozunda, %22'sinde ise 100 mg/gün dozunda ovülasyon sağlanırken daha yüksek dozlarda başarı oranları daha da düşmektedir (150 mg/gün ile %12, 200 mg/gün ile %7, 250 mg/gün ile %5) (18). 12.5-25 mg/gün gibi düşük dozlar daha önceki sikluslarında hiper cevap geliştirmiş yada devamlı büyük ovaryan kist oluşmuş hastalarda denenebilir (19). Standart 5 günlük tedaviye cevap vermeyen KS rezistan hastalarda tedavi süresini uzatmak (8 güne çıkarmak) gonadotropin tedavisi almak istemeyen hastalar için bir alternatif olabilir (20). Son dozu takiben 5-12 gün arasında, genellikle de 5-9 gün sonra LH surge meydana gelir (16). Bu zaman dilimi özellikle koitus önerilecek hastalar için önem taşır. Hastalara son dozdan 5 gün sonra başlanmak kaydıyla güneşarı bir hafta boyunca düzenli koit önerilir.

KS'a rezistan hastalarda bir diğer alternatif de KS ile beraber gonadotropinlerin (HMG/FSH) kullanımınıdır. Siklusun 5-9. günleri arası 50-100 mg/gün dozunda başlanan KS kullanımını hemen sonrasında başlanan (9-12. günler) düşük doz HMG veya FSH (75 IU/gün) izler. Ardından tedavi bireyselleştirilerek klasik gonadotropin tedavisi gibi yönetilir. Siklus fekunditesi gonadotropin sikluslarına benzer iken kullanılan doz, süre ve buna bağlı maliyet daha düşüktür.

Ovulasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği bazal vücut ısısında yükselme, idrarda LH surge'ünün tespit edilmesi veya midluteal progesteron düzeyinin 3 ng/mL üzerine çıkması ile tespit edilebilir. Seri ultrasonografik ölçümlerde büyüyen folikül sayısı tespit edilebilirken, ovulasyona ait bulgular da (folikülde progresif büyüme, preovulatar folikülün kollapsı, douglasta mayi, luteinizasyon) gözlenebilir (21). Yapılan çalışmalarda hastaların %80'inde ovülasyon sağlandığı gözlenirken, bu hastaların sadece %40-50'sinde gebelik oluştuğu izlenmiştir (4). Aradaki bu farkın KS'in antiöstrojenik etkilerinden kaynaklanabileceği gibi, hastalarda beraberinde varolan erkek infertilitesi veya diğer infertilite faktörlerine de bağlı olabileceği düşünülmektedir (16). KS'a ovulasyon cevabını predikte eden faktörler vücut kitle indeksi, serbest androjen indeksi, ovaryan volüm (22) ve IGFBP-1 konsantrasyonudur (16) Öte yandan gebeliği predikte eden faktörlerden biri yaşıdır. Genç hastalarda genellikle daha iyi cevap alınır (23). Amenoreik hastalarda oligomenoreik olan hastalardan daha iyi konsepsiyon oranlarına sahiptir. Bunun nedeninin düzenli olması da ovülasyon olan oligomenoreik hastaların beraberinde diğer infertilite nedenlerinin bulunabileceği olarak değerlendirilmektedir (22).

Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlik-

te en sık görülen yan etki sıcak basmalarıdır (%10). Ruh hali değişiklikleri, memelerde hassasiyet, pelvik ağrı, bulantı diğer sık görülen yan etkiler arasındadır. Vizüel semptomlarsa oldukça nadir görülmekle birlikte (%2) tedaviyi kesme endikasyonudur (4).

Tedavinin istenmeyen bir sonucu olan çoğul gebelik riski %8 civarında olup çoğunluğu ikiz gebeliklerden oluşur. 15 mm üzerinde 2'den fazla folikül varlığında koitin önlenmesi veya hCG+intrauterin inseminasyonun iptal edilmesi ile bu risk azaltılabilmektedir. KS kullanımının konjenital anomali riskini artırdığına dair delil yoktur. Daha önce yapılan çalışmalarda KS gebeliklerinde spontan abort riskinin yüksek olduğu belirtilmişse de, yeni yapılan birçok çalışma aslında riskin normal gebelilerden farklı olmadığını göstermiştir (%10-15). (4).

ASRM'nin önerisi KS'ın etkili olduğu minimum dozda ve altı ovulatar siklustan daha fazla kullanılmaması yönündedir. Altı siklusta doz artışına rağmen ovulasyonun elde edilememesi klomifen rezistansı, ovulasyon sağlanmasına rağmen gebelik oluşmaması ise klomifen başarısızlığı olarak değerlendirilir. Klomifen rezistansı tespit edilen hasta grubunda (%20-25) alternatif medikal tedaviler denenirken (KS'ın uzatılması, insülin sensitize edici ajanların eklenmesi, kortikosteroidlerin eklenmesi), klomifen başarısızlığı durumunda ise diğer tedavi modalitelerine geçilmeden önce daha detaylı bir değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Adjuvan glukokortikoid tedavi adrenal orijinli hiperandrojenik kronik anovulasyonu olan KS rezistan hastalarda (serum DHEAS>200 µg/dL) KS'e ek olarak verilmektedir (23). 0,5-1 mg deksametazon veya 5 mg prednizolonun KS'a eklenmesi ile ovulasyon oranlarında artış sağlandığı gösterilmiştir (24,25).

### İnsülin Sensitize Edici Ajanlar

Özellikle anovulasyonla karşımıza çıkan PCOS hastalarında insülin rezistansı ve hiperinsülinemi sık karşılaşılan bir durum olup KS tedavisine daha dirençlidir. Bu hastalarda artmış insülin değerleri direkt olarak overleri uyararak androjen sentezinde artış ve anovulasyona neden olur. Metformin periferik glukoz alımını arttırırken, barsaklarda glukoz emilimini ve karaciğerde glukoneogenezi azaltır. İnsülin sensitize edici ajanlar bir çok amenoreik kadında insülin düzeylerini ve androjen düzeylerini düşürerek siklusları düzenli ve ovulatar hale getirir (26,27). 44 çalışmanın değerlendirildiği 2012 yılında yapılan Cochrane analizinde ise klinik gebelik oranlarının plaseboya karşı metformin kullananlarda ve yalnızca KS'a karşı KS+ metformin kullananlarda arttığı, canlı doğum oranları arasında KS ile kıyaslandığında sadece metformin veya KS+metformin kullanım ile herhangi bir farklılık yaratmadığı sonucuna varılmıştır (28). KS+metformin tedavisi klomifen rezistan

hastalarda gonadotropin veya laparoskopik ovaryan drilling gibi daha komplike tedavi modalitelerine geçiş öncesi değerlendirilmesi gereken bir seçenek olarak görülmektedir. ESHRE/ASRM sponsorluğunda 2007 yılında toplanan Selanik PCOS konsensus kriterlerine göre ise metforminin sadece glukoz intoleransı olan grupta kullanılması önerilmektedir (29i).

Kullanımı sırasında bulantı, kusma, abdominal kramplar ve daire gibi sık görülen gastrointestinal yan etkiler yanında en ciddi yan etkisi laktik asidozdur. Başlamadan önce böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dikkatle değerlendirilmeli, yan etkileri minimize etmek için düşük dozda başlanarak haftalık doz artışlarına gidilmelidir.

### Aromataz İnhibitörleri

Aromataz androstenedion ve testosterondan östrojen sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen, over, adipoz doku, plasenta, beyin, kas, karaciğer ve memelerde aktivitesi gösterilmiş bir enzimdir (30). Bugüne kadar yıllarca meme kanseri tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri (AI) ise aromataz aktivitesini reverzibl olarak engelleyen, günümüzde ovulasyon indüksiyonunda da popülerlik kazanmaya başlamış bileşiklerdir. 3 grupta incelenebilirler:

- 1) **1.Jenerasyon AI:** Aminoglutetimid, medikal adrenelektomi yapan nonspesifik steroid inhibitördür.
- 2) **2. Jenerasyon AI :** Fadrazol
- 3) **3. Jenerasyon AI:** Nonsteroidal inhibitörler Anastrazol ve Letrozol, ve steroid bileşik Exemestan (30,31).

Letrozol ve anastrazol oral alımı takiben tamamen absorbe edilirler. Sistemik dolaşımdan temizlenmesi karaciğer yoluyla olup, yarı ömürleri yaklaşık 45 saat kadardır. KS'in uzun yarı ömrü ile kıyaslandığında (yaklaşık 2 hafta) bu önemli bir avantajdır. AI aromatazı reversibl olarak inhibe ederek östrojen üretimini azaltır, hipotalamohipofizer aks üzerindeki negatif geri beslemeyi azaltır. Sonuçta FSH artar ve foliküller stimüle olur. Androjenlerden östrojen dönüşümü engellendiği için ortamda birikecek olan androjenin de folikülün FSH'ya sensitivitesini artıracak düşünülmemektedir (32). Dominant folikül büyüdükçe östrojen seviyeleri artmaya başlayacak, santral östrojen reseptörleri KS'ta olduğu gibi inhibe olmadığı için normal negatif feed back mekanizması tekrar işlemeye başlayacak ve FSH suprese olacaktır. Bu da KS sikluslarından farklı olarak monofoliküler gelişime neden olacaktır. Yine KS'tan farklı olarak periferal dokulardaki östrojen reseptörlerine etki etmediği için KS'in serviks ve endometrium üzerindeki istenmeyen etkileri AI'leri ile gözlenmemektedir (33).

PCOS'lu hastalarda letrozol ile KS kullanımının karşılaştırıldığı 2008 yılında yapılan metaanalizde ovula-

tuar sikluslar (OR = 1.17; 95% CI 0.66-2.09),, siklus başına gebelik oranları (OR = 1.47; 95% CI 0.73-2.96) veya hasta başına gebelik oranları (OR = 1.37; 95% CI 0.70-2.71) arasında fark bulunamamıştır. Yine aynı metaanalizde letrozol +gonadotropin kombinasyonu sadece gonadotropin ile karşılaştırılmış, hasta başına gebelik oranlarında fark izlenmemiştir (OR = 1.40; 95% CI 0.67-2.91) (34).

Yine 2011'de yayınlanan metaanalizde 8 rando-mize kontrollü çalışmada 841 PCOS'lu hasta letrozol ile KS kullanılan ovulasyon indüksiyon siklusları kıyaslanmış, letrozol sikluslarında elde edilen matür folikül sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunurken, gebelik oranları, düşük ve çoğul gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat yazarlar bu konuda henüz yeterli veri bulunmadığını da yorumlarına eklemişlerdir (35).

Açıklanamayan infertil hasta grubunda ise AI ile KS ve KS+gonadotropin protokollerini kıyaslayan çalışmaların çoğunda gebelik oranlarının farklı olmadığı izlenmiştir (36). Son yıllarda yapılan ve 7 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde de AI ile KS kullanımını ile gebelik oranlarının benzer olduğu izlenmiştir (OR 0.87, 95% CI, 0.46-1.65, P = 0.666) (37).

IVF'te poor responder olarak nitelenen kötü over cevaplı hasta grubunda yapılan çalışmalarda sınırlı sayıdadır. Letrozol + gonadotropin kombinasyonunun kullanılan gonadotropin dozunu (38) ve siklus iptal oranlarını azalttığı (39), daha fazla oosit toplandığı bildirilmekle birlikte (40,41), sadece bir çalışmada letrozol grubunda gebelik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (41).

Normoresponder hastalarda sadece küçük çaplı pilot çalışmalar mevcut olup, implantasyon ve devam eden gebelik oranları letrozol kullanılan grupta daha yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (42)

Kullanılan doz çalışmalarda değişmekle birlikte, genel kabul 2.5 -7.5 mg/gün dozunda letrozolün siklusun 3. günü başlanarak 5 gün yada 20 mg/gün 3. gün tek doz şeklinde kullanılmasıdır. İki protokolde de gebelik oranları benzer bulunmuştur (43). KS rezistan PCOS hastalarında uzatılmış protokolün (10 gün) kısa letrozol protokolüne (5 gün) göre daha fazla folikül ve daha fazla gebelik oranı (17.4% vs %12.4) sağladığını bildiren yayınlar da mevcuttur (44).

En önemli yan etkileri östrojenin azalmasına bağlı sıcak basmaları, terleme, yorgunluk, eklem ağrıları, sırt ağrısı ve bulantıdır. Fakat kullanımları konusundaki üzerinde durulması gereken en büyük çekince potansiyel teratojen etkisi konusundadır. İlk zamanlarda yapılan çalışmalarda konjenital kalp ve kemik anomalilerinde artış saptandığı bildirilmiş (45), fakat 2006 yılında yapılan çok merkezli çalışmada majör ve minör anomali insidans-

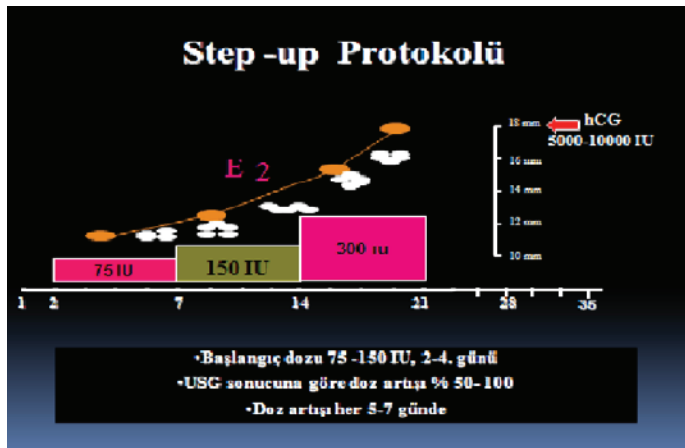
ları açısından KS ile letrozol siklusları arasında herhangi bir fark görülmemiştir (46). Fakat Tiboni ve arkadaşlarının tarafından ratlar üzerinde yapılan çalışmada, insanda günlük önerilen miktar veya altında letrozolün ratların prenatal gelişimi üzerine toksik etkilerinin gösterilmiş olması bu konudaki endişeleri tekrar gündeme getirmiştir (47). AI'nin ovulasyon indüksiyonu için kullanımı Amerika ve Kanada'da halen onaylanmamıştır.

### Gonadotropinler

KS ve diğer tedavi modalitelerine cevap alınamayan hastalarda bir sonraki basamak gonadotropin tedavisidir. Siklus başında artan GnRH düzeylerine bağlı olarak FSH düzeylerinde de artış izlenir. Belirli bir matürasyon düzeyindeki foliküller bu artıştan yararlanarak büyümelerini sürdürür. Fakat foliküllerin büyümesi E2 düzeylerini artıracak, FSH üzerindeki negatif geribildirim devreye girecektir. Gonadotropin tedavisinde de amaç, FSH'nın yükselip belli bir eşik değerinin üzerinde kaldığı 'FSH pencere' dönemini uzun süre açık tutarak kohorta girecek folikül sayısını artırmak ve multifoliküler gelişim sağlamaktır (48).

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonunda kullanılan belli başlı protokoller aşağıda sırasıyla anlatılmıştır.

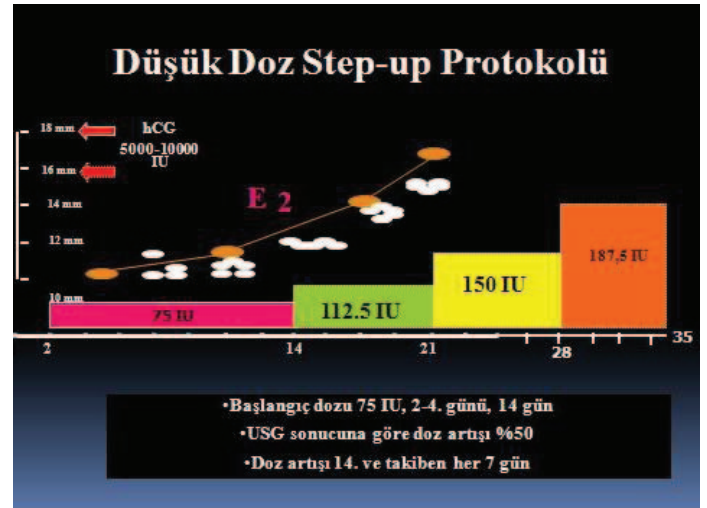
**a) Step Up Protokolü:** Standart step up protokolde FSH 75-150IU/gün dozunda başlanır. 4-7 gün sonra ultrasonografi ve E2 değerlerine göre doz artışı planlanır. Folikül 16-18 mm'ye ulaştığında hCG yapılır (Şekil 1). Tedavi protokolünün en önemli dezavantajı %36 oranında görülen çoğul gebelik riski ve %14'lere varan hiperstimülasyon oranıdır (49).



Şekil 1. Step up protokolü

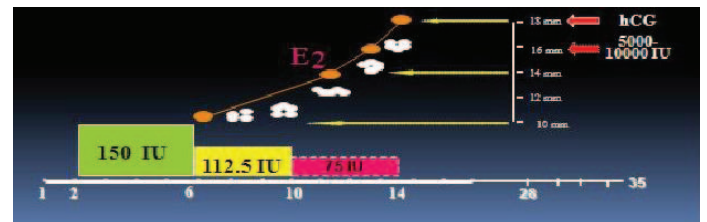
**b) Kronik Düşük Doz Step Up Protokolü:** FSH eşik değerine tedrici olarak yükselmeyi, gelişecek folikül sayısını olabildiğince düşük tutmayı amaç edinmiştir. Konvansiyonel step up protokolle oluşan aşırı cevap minime indirilmiştir. Genellikle başlangıç FSH dozu 75 IU/gündür. 7 gün sonra yapılan ultrasonografide 10 mm üzerinde folikül yoksa 7 gün daha aynı dozda de-

vam edilir. 14. Günde hasta tekrar değerlendirilir. 10 mm üzerinde hala folikül yoksa doz 37.5 IU artırılır. İlk doz artışı 14. Günden önce yapılmaz. Overlerde 10 mm üzerinde folikül izlenen kadar 7 gün aralarla 37.5 IU7gün doz artırılarak devam edilir. Maksimum doz 225 IU/gündür. Kontrollerde 10 mm üzerinde folikül görülürse aynı dozda hCG gününe kadar devam edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Kronik düşük doz step up protokolü.

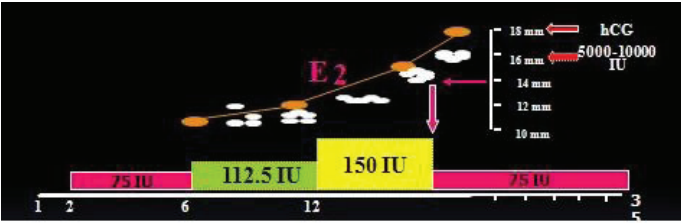
**c) Step Down Protokolü:** Normal siklusu taklit eden bir protokoldür. Siklusun 3-5. günlerinde 150-225 IU/gün dozunda FSH ile indüksiyona başlanır. 10 mm ve üzerinde folikül görüldüğünde doz 37.5 IU azaltılır. 3 gün sonra doz 37.5 IU daha azaltılır. Günlük doz 75 IU'ye ulaştığında hCG gününe kadar bu dozda devam edilir. Eğer indüksiyonun 3. gününde 10 mm ve üzerinde folikül izlenmezse doz 37.5 IU artırılabilir. 10 güne kadar bu dozda devam edilip 10 mm ve üzeri folikül izlendiğinde step down yapılabilir. Fakat 10. günde dahi 10 mm ve üzeri folikül gelişimi izlenmezse siklus iptal edilir. Hasta için en uygun başlangıç dozunun tespit edilebilmesi için ilk siklusta düşük doz step up protokolü uygulanıp, bir sonraki siklusta step down protokole bu dozun 37.5 IU yükseği ile başlamak uygun olacaktır (Şekil 3).



Tablo 3. Stepdown protokolü.

**d) Ardışık (Sequential) Protokol:** Bu protokole step up gibi başlanır. 14 mm üzerinde folikül izlendiğinde step down'a geçilir (Şekil 4).

En az bir folikül matür olduğunda 5000-10000 IU üriner hCG (im) veya 250 µgr rekombinant hCG (sc) ile ovulasyon tetiklenir. Folikül için matürasyon kriterleri, folikül çapının 18 mm'ye ulaşması ve/veya serum E2 konsantrasyonunun dominant folikül başına 200pg/mL olmasıdır. 15 mm ve üzerinde 3'ün üzerinde folikül izlendiğinde (48) veya 10-15 mm arasındaki orta büyüklükteki foliküllerin sayısı artmışsa veya E2 düzeyleri 1000-1500 pg/mL'yi aşmışsa siklus iptali düşünülmelidir (50).

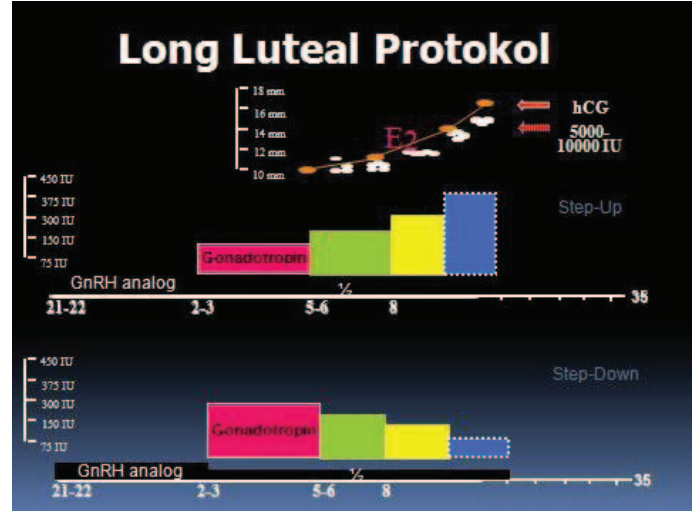


Şekil 4. Ardışık protokol.

### GnRH Agonistleri

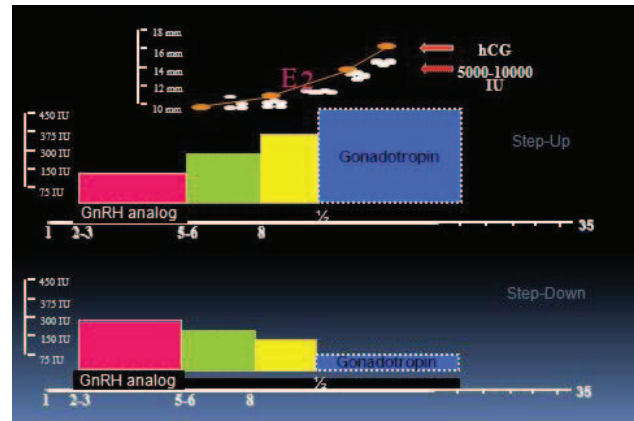
GnRH agonistlerinin kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda (KOH) kullanımları 1980'li yıllara dayanmaktadır. En önemli avantajları sadece gonadotropin indüksiyonu ile yapılan sikluslarda %20 oranında görülen prematür LH pikini %2'lere inmiş olmasıdır. GnRH agonistin başlanması ile ilk planda görülen flare etkisi ile gonadotropinlerde geçici bir yükselme sonrası, pitüiter desensitizasyon ve supresyon gerçekleşir. Senkronize follikül olgunlaşması ve kolaylaşmış siklus kontrolü sağlanması en büyük avantajları olup KOH protokollerinde yaygın kullanım alanı bulmalarını sağlamıştır. Fakat bunun yanında daha uzun süreli ve daha yüksek doz gonadotropin kullanımı gerektirebilmesi, over rezervinin iyi öngörülemediği olgularda over yanıtı yetersiz kalabilmesi, basit over kistleri oluşumu nedeni ile baskılanma süresi uzayabilmesi dezavantajlarıdır. En sık kullanılan GnRH analogları leuprolid asetat, buserelin asetat ve nafarelin asetatıdır. Long, Short, ultrashort ve mikrodoz flare olmak üzere 4 farklı protokolle kullanım bulmaktadır.

**1) Long Protokol:** Bir önceki siklusun foliküler fazın 2-4. Günleri arası veya luteal fazda siklusun 21. gününde GnRH analoguna başlanır. Foliküler fazda başlanmışsa en az 14 gün kullanılarak, luteal fazda başlanmışsa mensin 2-4. Günlerinde pitüiter baskılanma kriterlerinin sağlandığından emin olunarak (E2<50 pg/mL, LH<5 IU, overlerde 10 mm üzerinde kist olmaması, endometrial kalınlık 6 mm altında) agonist dozu yarıya indirilir ve gonadotropinlere başlanır. Step up veya step down protokollerin her ikisi de tercih edilebilir. Siklus takibi ultrasonografi ve seri E2 ölçümleri ile yapılır. 17 mm ve üzerinde en az 3 folikül izlendiğinde hCG ile ovulasyon tetiklenir. Normal cevaplı hasta grubunda gebelik ve canlı doğum oranları short ve ultrashort protokoller göre daha yüksek bulunmuştur (51) (Şekil 5).

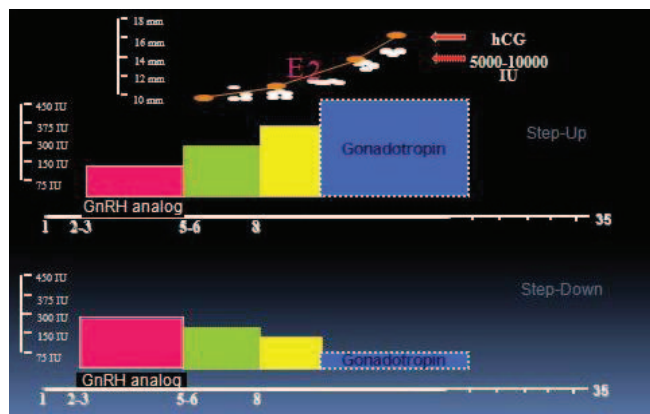


Şekil 5. Long luteal protokol.

**2) Kısa Protokol:** Standart kısa protokolde GnRH analoguna siklusun 2-4. günleri arası verilir, ardından doz yarıya düşürülerek gonadotropin stimülasyonu başlanır. hCG gününe kadar her ikisine devam edilir. Amaç agonistin hipofiz üzerindeki başlangıçta yaptığı flare etkisinden faydalanmaktır. Fakat oluşan prematür LH piki istenmeyen bir durumdur. Kötü cevaplı hastalarda iyi bir çözüm olabileceğini savunan yazarlar yanında (52,53), azalmış oosit kalitesi ve gebelik oranları ile ilişkili bulanlar yazarlar da mevcuttur (54,55) (Şekil 6).



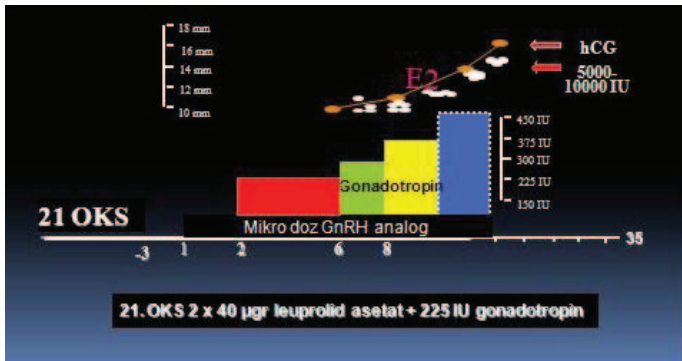
Şekil 6. Kısa protokol



Şekil 7. Ultrashort protokol

**3) Ultrashort Protokol:** Stimülasyonun 2. günü başlamak kaydıyla 3 gün süreyle GnRH analogu verilir. Ardından gonadotropinlerle stimülasyona başlanır, hCG gününe kadar devam edilir (Şekil 7).

**4) Mikrodoz Flare Protokol:** Stimülasyondan önceki siklusta 3-24. Günler arası doğum kontrol hapı başlanır. 2 gün ara verilir. Sonraki 2 gün 2x40 µgr dozunda leuprolide asetat verilir. 3. Gün gonadotropinlere başlanır. hCG gününe kadar ikisine devam edilir. Zayıf cevaplı hastalarda tercih edilen bir protokoldür. HPO aksın daha hafif baskılanmasını sağlar. Prematür LH yükselmesine bağlı ovulasyon riski düşüktür. Flare etki ile ekzojen gonadotropinlerin etkinliğinde artış sağlar. Fakat daha uzun süreli ve daha yüksek dozda gonadotropin ihtiyacı doğmakta, asenkron folikül gelişimi izlenmektedir (Şekil 8).



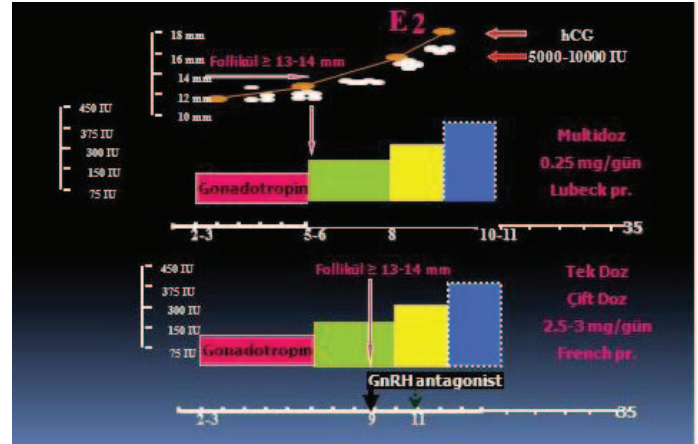
Şekil 8. Mikrodoz flare protokol

#### GnRH Antagonistleri

Hızlı bir şekilde GnRH reseptörlerini bloke ettikleri için ve GnRH-agonist ile uzamış kompleks ve yüksek maliyetli stimülasyon rejimlerinden ve dezavantajlarından kaçınmak için tercih edilen ajanlardır. En çok kullanılan preparatlar cetrorelix ve ganirelix'tir. E2 seviyesindeki artışın LH salınımını tetikleyebileceği dönemde (yani geç foliküler fazda) uygulanmaları gerekmektedir (56,57). Saatler içinde etkilerini gösterirler (4-16saat). Prematür LH piklerinin önlenmesi. OHSS riskini azaltırlar. Flare-up etkilerinin olmayışı ve gonadal fonksiyonun hızla geri dönüşü (48 saat) agonistlere kıyasla en büyük avantajlarıdır. Fakat asenkron folikül gelişimine neden olmaları ve siklusun agonistlerdeki kadar esnek bir şekilde planlanamaması dezavantajlarıdır. Tek doz ve multiple doz olmak üzere iki şekilde kullanılabilirler. OHSS riski yüksek olan PCOS hastaları ve poor responder hasta grubunda iyi bir alternatifidirler.

- Tek doz protokolü: 3 mg GnRH antagonisti geç foliküler fazda tek doz olarak
- Multipl doz protokolü: 0.25 mg GnRH antagonisti, foliküler fazda birden fazla sayıda uygulanmaktadır (çoğunlukla stimülasyon 6.gününde veya önde giden folikül 14 mm'e ulaştığı zaman)
- Daha önce yapılan çalışmalarda GnRH antagonistleri-

nin gebelik sonuçlarının agonistlerden daha kötü olduğu yönünde sonuçlar bildirilirken 2011 yılında yapılan Cochrane analizinde IVF sikluslarında agonist ve antagonist sikluslar arasında canlı doğum ve devam eden gebelik oranları arasında fark olmadığı, bunun yanında antagonist sikluslarda OHSS insidansının anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (58) (Şekil 9).



Şekil 9. GnRH antagonist protokoller

Yukarıda bahsi geçen protokoller standart tedavi protokolleri olup, seçilecek tedavi protokolü ve kullanılacak doz her hasta için bireyselleştirilmelidir. Genellikle zayıf cevaplı hasta grubunda mikrodoz flare veya antagonist protokoller tercih edilirken, aşırı yanıt öngörülen hastalarda oral kontraseptiflerle beraber verilen long luteal GnRH agonist protokoller veya antagonist protokoller tercih edilir. Normoresponder grupta ise en çok tercih edilense long luteal agonist protokoldür.

#### Kaynaklar

1. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291(6510):1693.
2. Collins JA, Hughes EG. Pharmacological interventions for the induction of ovulation. Drugs. 1995 Sep;50(3):480-94. Review
3. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv. 2002;57(11):755.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. Fertil Steril. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S187-93. Review.
5. Clark JH, Markaverich BM. The agonistic-antagonistic properties of clomiphene: a review. Pharmacol Ther. 1981;15(3):467-519.
6. Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Dittert LW, Chungi V, Manberg PJ. Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. Fertil Steril. 1986 Sep;46(3):392-6
7. Van Campenhout J, Borreman E, Wyman H, Antaki A. Induction

- of ovulation with clomiphene. *Am J Obstet Gynecol.* 1973 Feb 1;115(3):321-7.
8. Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclophene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril.* 1999 Apr;71(4):639-44
  9. Kerin JF, Liu JH, Phillipou G, Yen SS. Evidence for a hypothalamic site of action of clomiphene citrate in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Aug;61(2):265-8
  10. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993 Mar;59(3):532-8
  11. Jorgensen SE, Starup J, Roos J, Micic S. Studies on the mode of action of clomiphene citrate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976;55(4):337-40.
  12. Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;80(1):49
  13. Bonhoff AJ, Naether OG, Johannisson E. Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women. *Hum Reprod.* 1996;11(4):844.
  14. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, Reinprayoon D Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril.* 2000;73(2):287.
  15. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update.* 2000 May-Jun;6(3):212-24. Review
  16. Sovino H, Sir-Petermann T, Devoto L Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2002 May-Jun;4(3):303-10.
  17. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril.* 1989 Oct;52(4):564-8.
  18. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril.* 1982 Feb;37(2):168-74.
  19. Dodge ST, Strickler RC, Keller DW. Ovulation induction with low doses of clomiphene citrate. *Obstet Gynecol.* 1986 Mar;67(3 Suppl):63S-65S
  20. Lobo RA, Granger LR, Davajan V, Mishell DR Jr An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy. *Fertil Steril.* 1982 Jun;37(6):762-6
  21. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Mar 15;139(6):636-9.
  22. 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 Jul;83(7):2361-5.
  23. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1617-22.
  24. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1984 Jun;41(6):844-8
  25. Isaacs JD Jr, Lincoln SR, Cowan BD. Extended clomiphene citrate (CC) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. *Fertil Steril.* 1997 Apr;67(4):641-3.
  26. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77(4):669-73.
  27. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Jun 25;338(26):1876-80
  28. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;5:CD003053. Review
  29. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008 Mar;23(3):462-77.
  30. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2006 Feb;85(2):277-84. Review.
  31. Lee VC, Ledger W. Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian stimulation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 May;74(5):537-46. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04006.x. Review
  32. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med.* 2004 Feb;22(1):61-78. Review.
  33. www.uptodate.com. Casper RF, Mitwally MFM. Ovulation induction with aromatase inhibitors.
  34. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, Tur R, Callejo J, Checa MA, Farré M, Espinós JJ, Fábregues F, Graña-Barcia M; Reproductive Endocrinology Interest Group of Spanish Society of Fertility. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008 Nov-Dec;14(6):571-82. Epub 2008 Sep 23.)
  35. He D, Jiang F Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011 Jul;23(1):91-6.
  36. Polyzos NP, Tzioras S, Badawy AM, Valachis A, Dritsas C, Mauri D. Aromatase inhibitors for female infertility: a systematic review of the literature. *Reprod Biomed Online.* 2009 Oct;19(4):456-71.



- Review.
37. Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D, Tsappi M, Cortinovis I, Tsali L, Casazza G. Treatment of unexplained infertility with aromatase inhibitors or clomiphene citrate: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Jul;63(7):472-9. Review
  38. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, Chakravarty BN, Kabir SN. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2031-5. Epub 2004 Jun 24
  39. Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoglu CS, Olmus H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reprod Biomed Online.* 2009 Oct;19(4):478-85
  40. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillén A, Duque L, Requena A, Pellicer A. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril.* 2005 Jul;84(1):82-7
  41. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2006 Aug;13(2):166-72
  42. Papanikolaou EG, Polyzos NP, Humaidan P, Pados G, Bosch E, Tournaye H, Tarlatzis B. Aromatase inhibitors in stimulated IVF cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:85.
  43. Mitwally MF, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1):229-31
  44. Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2009 Oct;92(4):1355-9. Epub 2008 Aug 9
  45. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozol or letrozol and gonadotrophins. *Fertil Steril.* 2005; 84, O-231, Abstract, 1033.
  46. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2006 Jun;85(6):1761-5. Epub 2006 May 2.
  47. Tiboni GM, Marotta F, Rossi C, Giampietro F. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats. *Hum Reprod.* 2008 Aug;23(8):1719-23. Epub 2008 May 15
  48. Macklon NS, Fauser BCJM. Gonadotrophins in ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2005; 10. Suppl.3:25-31.
  49. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):71-106. Review
  50. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S7-12. Review.
  51. Daya S. Optimal protocol for GnRH agonist use in ovarian stimulation. In: Gomel V, Cheung, PCK, eds. *In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction.* Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1997:405-415.
  52. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG. Short term use of an LHRH agonist to treat poor responders entering an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod.* 1987 Nov;2(8):655-6
  53. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. 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 Apr;65(4):796-9
  54. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1994 May;61(5):880-5
  55. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril.* 1997 Jan;67(1):93-7
  56. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod.* 2000 Mar;15(3):526-31.
  57. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *The European Orgalutran Study Group. Hum Reprod.* 2000 Jul;15(7):1490-8.
  58. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD001750. Review

**Sorumlu Yazar:** Doç. Dr. Nafiye YILMAZ

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi

Talatpaşa Bulvarı 06230 Hamamönü/ANKARA

E-mail: [nafiyekarakas@gmail.com](mailto:nafiyekarakas@gmail.com)