

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Düşük Over Rezervli Hastalarda GnRH Antagonist/Letrozol Stimülasyon Protokolünün Kullanılmasının İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu Siklus Sonuçlarına Etkisi

Işıl KASAPOĞLU¹, Pınar TÜRK², Cihan ÇAKIR³, Esra ŞEN³, Berrin AVCI³,
Gürkan UNCU¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

² Zübeyde Hanım Doğumevi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu retrospektif çalışmada daha önce düşük ovaryan rezerv (DOR) endikasyonu ile intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) siklusu yapılması amacı ile antagonist protokoller ile kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) uygulanmış ve canlı doğum elde edilemeyen hastalarda, takip eden stimülasyon siklusunda antagonist protokole aromataz inhibitörü olan letrozol eklenmesinin siklus sonuçlarına etkisi önceki tedavi siklusları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmaya Haziran 2013- Aralık 2015 yılları arasında ICSI için KOH uygulanan 26 hasta dahil edildi. Elektronik veri tabanı kullanılarak, DOR endikasyonu ile ICSI uygulanmış olan 26 hastanın KOH protokolü karakteristikleri belirlendi. Önceki KOH siklusları sonrası embriyo transferi yapılarak canlı doğum elde edilemeyen 26 hastaya takip eden tedavi sikluslarında erken folliküler fazda konvansiyonel antagonist stimülasyon protokolüne letrozol eklendiğinde önceki KOH siklusları ile karşılaştırıldığında; kullanılan total gonadotropin dozu anlamlı olarak düşerken ($p = 0.035$), elde edilen oosit, matür oosit, döllenme oranı, elde edilen embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayıları, dondurulan embriyo sayıları ve klinik gebelik oranların anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Letrozol. Düşük over rezervi. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu. GnRH antagonist.

Effects of GnRH Antagonist/Letrozole Stimulation Protocol on Outcomes of Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles in Poor Ovarian Responders

ABSTRACT

In this retrospective study it was aimed to compare the effects of letrozole added GnRH antagonist controlled ovarian hyperstimulation (COH) protocol to the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle outcomes comparing with previous antagonist COH cycles, in patients with diminished ovarian reserve (DOR) and who did not achieved live birth, Twenty-six patients who underwent COH for ICSI between June 2013 and December 2015 were included in the study. Using the electronic database, the COH protocol characteristics of 26 patients who underwent ICSI with indications of DOR were determined. When letrozole was added in the early follicular phase to the conventional antagonist stimulation protocol, in 26 patients previously performed embryo transfer resulting without live birth, total gonadotrophine dose used was significantly lower in the letrozole cycles ($p = 0.035$), besides number of the retrieved oocyte, mature oocyte, fertilization rate, number of embryos obtained, transferred embryo numbers, frozen embryo numbers and clinical pregnancy rates did not show any significant difference comparing with previous antagonist cycles.

Key Words: Letrozole. Diminished ovarian reserve. Intracytoplasmic sperm injection. GnRH antagonist.

Geliş Tarihi: 02 Kasım 2017

Kabul Tarihi: 25 Ocak 2018

Dr. Işıl KASAPOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 2952541
E-posta: kasapogluisil@hotmail.com

İnvitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında kontrollü ovaryan hiperstimülasyona (KOH) kötü yanıt alınması 9%-24% arasındaki oranlarla karşımıza çıkmaktadır¹. Over rezervi IVF sikluslarında gebelik elde edilmesinde en önemli prognostik faktördür². Düşük over rezervli (DOR) hastalar, IVF sikluslarında ovaryan stimülasyona kötü yanıt alınan, yüksek siklus iptali ve düşük gebelik oranları ile seyreden grubun çoğunluğunu oluşturmaktadır^{3,4}. Ovaryan stimülasyona düşük ovaryan yanıt tanımlamada kullanılan en güncel kriterler ESHRE Bologna kriterleri ile tanımlanmıştır⁵.

Bu kriterlere göre hastada; ileri maternal yaş, daha önce ovaryan stimülasyona kötü yanıt alınmış olması veya over rezerv testlerinde anormallik kriterlerinden en az ikisinin bulunması hasta için kötü ovaryan yanıtı tanımlayabileceği vurgulanmıştır.

IVF sikluslarında başarı oranının stimülasyon sonrası toplanan oosit sayısına bağlı olduğu düşünülürse, düşük over rezervli hastalarda ovaryan stimülasyon sonrası toplanan oosit sayılarının artırılabilmesi amacı ile ovaryan stimülasyon protokollerine birçok adjuvanın eklenmesi ve farklı protokoller önerilmesine rağmen, bu tedavi protokollerinden herhangi birisini önermek için literatürde henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır⁶. Dolayısıyla kötü ovaryan yanıtı hastaların yönetimi günümüzde halen tartışmalıdır.

Adjuvan tedavi seçenekleri arasında birbirine üstünlüğü saptanmış bir protokol bulunmamaktadır⁷. Aromataz inhibitörleri KOH protokollerinde adjuvan olarak kullanılan bir ajandır. Letrozol başlangıçta postmenopozal meme kanserli kadınlarda estrogen üretimini baskılanması amacı ile onay alan ve kullanılan potent ve yüksek derecede spesifik bir nonsteroid aromataz inhibitördür⁸. İntraovaryan androjenlerin, ovaryan estrogen üretiminde prekürsör olarak kullanıldığı ve granüloza hücrelerinde follikül stimüle edici hormon (FSH) reseptörlerinin gelişimini etkilediği de bilinmektedir⁹. Letrozolün etki mekanizması; hipotalamusun estradiolün negatif geri bildirim etkisinden kurtulması ile folliküler seçimde artış ve folliküller üzerinde FSH reseptör ekspresyonunda artış ile açıklanmaktadır¹⁰. Yapılan çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin kullanılmasının stimülasyon sırasında kullanılan total gonadotropin dozunu azalttığı ve toplanan oosit sayısını artırdığı rapor edilmiştir^{10,11}.

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmanın amacı, en az bir siklus konvansiyonel GnRH antagonist KOH protokolü ile stimülasyon sonrası canlı doğum elde edilemeyen hastalarda, sonraki ovaryan stimülasyonlarında adjuvan olarak GnRH antagonist protokole letrozolün eklenmesinin, aynı hastalar için önceki siklusları ile karşılaştırılarak letrozolün etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2013- Aralık 2015 yılları arasında düşük ovaryan rezerv endikasyonu ile en az bir siklus esnek GnRH antagonist protokol ile KOH uygulanan ve bu siklulardan canlı doğum elde edilememiş (klinik gebelik elde edilip, komplet abortus ile sonuçlanan olgular da dahil), önceki sikluslarından farklı olarak takip eden KOH sikluslarında esnek GnRH antagonist sikluslarına adjuvan olarak letrozol eklenerek stimülasyon protokolü uygulanan 26 hasta U.Ü.T.F Tüp Bebek Merkezi veritabanı kullanılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tümü oosit elde edilen ve embri-

yo transferine gidilebilen ve iki stimülasyon siklusu arasında 3 aylık interval süresi geçmeyen hastalardan seçildi. Erken folliküler fazda bilateral antral follikül sayısı <6 veya menstrüel siklusun 3. günü bakılan FSH >10 mIU/ml veya AMH değeri <1.3 ng/dl olan ve daha önce kötü ovaryan cevap öyküsü (siklus iptali veya toplanan oosit sayısının 4'ün altında olması) olan hastalar düşük over rezervine sahip hastalar olarak değerlendirilmiştir.

Vücut Kütle indeksi (VKI) >30 kg/m² olan, hipotiroidi/hipertirodi gibi metabolik endokrin bozukluğu bulunan, geçirilmiş ovaryan cerrahi öyküsü bulunan, 40 yaş ve üzerindeki ve tedaviye başlangıç FSH düzeyi >15 mIU/ml olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Letrozolün adjuvan olarak kullanıldığı KOH sikluslarında hastalara, önceki stimülasyon protokollerinden farklı olarak, spontan menstrüasyonlarının 2. gününde 5 mg letrozol (Femara;Novartis, ABD) oral olarak başlanarak 5 gün boyunca 5 mg/gün devam edildi. Takiben siklusun 5. gününde gonadotropin stimülasyonu rekombinant FSH (Gonal F; Merck Serono,İsviçre ya da Puregon; MSD, Hollanda) veya hMG (Menogon; Ferring, Almanya) başlanarak stimülasyona gonadotropin ile devam edilmiştir. Letrozol 5 günlük kullanımı takiben kesildi.

Hastaların stimülasyonun beşinci gününde başlanmak üzere serum estradiol, progesteron düzeyleri ve seri transvajinal ultrasonografik ölçümleri takip edildi. Transvajinal ultrasonografide dominant follikül 14 mm boyutuna ulaştığında, antagonist olarak subkutan cetorelix 0.25/gün (Cetrotide; Merck Serono,İsviçre) uygulanmıştır (esnek antagonist protokol). Ultrasonografik ölçümlerde ortalama 18 mm'ye ulaşan en az iki follikül ya da 17 mm'ye ulaşan en az 3 follikül belirlendiğinde, 250 mikrogram subkutan rekombinant koriogonadotropin alfa (rHCG) (Ovitrelle;Merck Serono, İsviçre) kullanılarak oosit matürasyonu tetiklendi. hCG uygulanma günü serum progesteron düzeyi 1.5 ng/ml'nin üzerinde olması halinde donmuş embriyo transferi yapılması önerildi. Oosit toplama işlemi (OPU) transvajinal ultrasonografi eşliğinde rHCG uygulamasından 34-36 saat sonra genel anestezi altında gerçekleştirildi.

Matürasyonlarının değerlendirilmesi sonrasında metafaz II aşamasındaki oositlere intrastoplazmik sperm injeksiyon (ICSI) işlemi uygulandı. Mikroenjeksiyon sonrası 16-18. saatte fertilizasyon değerlendirmesi yapıldı ve zigot gelişimi (erkek ve dişi pronükleusların görülmesi) gerçekleşen tüm embriyolar fertilizasyon sonrasında 5 gün boyunca kültür ortamında bekletildi. Blastosist aşamasına ulaşan embriyoların 5. gün embriyo transferleri abdominal ultrasonografi eşliğinde yumuşak katater ile gerçekleştirildi. Luteal faz desteği için, OPU günü başlanmak üzere vaginal progesteron (Crinone Jel %8; Merck Serono, İsviçre) kullanıldı. Embriyo transferinden 12 gün sonrasında serum β-

Düşük Over Rezervinde Letrozol

hCG tayini yapıldı. Luteal destek β -hCG negatif olan hastalarda kesilirken, pozitif saptanan hastalarda 8. gebelik haftasına kadar devam edildi. Klinik gebelik tanısı ultrasonografik incelemede gestasyonel kese içerisinde fetal pol ve kardiyak aktivitenin belirlenmesi ile konuldu.

Hastaların önceki antagonist sikluslarına ait toplam kullanılan gonadotropin dozu, elde edilen oosit, matür oosit, döllenmiş oosit, 5. gün embriyo sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, dondurulan embriyo sayısı ve klinik gebelik oranları, aynı hastaların adjuvan olarak letrozol eklenen siklus sonuçları ile karşılaştırıldı.

İstatistik Analiz: Tüm veriler SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programı aracılığıyla analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalamaya±standard deviasyon olarak tanımlandı. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Yirmialtı hastanın ortalama yaşları 34 (24:38) yıl, ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) (kg/m^2) 26.07 ± 4.6 olarak saptandı. Ortalama infertilite süreleri 4.2 yıl ve antimüllerian hormon (AMH) seviyeleri ise 1.04 ng/dl idi.

Hastaların her iki KOH stimülasyon tedavileri sırasında tedavi başlangıcındaki antral follikül sayıları ve erken folliküler faz estradiol düzeyleri benzer idi (4.73 ± 1.68 vs 4.38 ± 2.33 ; $p > 0.05$, 67.8 ± 53.5 vs 77.11 ± 49.8 ; $p > 0.05$) (Tablo I).

Tablo I. Aynı hasta popülasyonunda 1. antagonist siklusları ile letrozol eklenen 2. stimülasyon sikluslarının özellikleri. NS: Anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

İVF Sonuçları Karakteristik	1.Siklus (n=26)	2.Siklus (Letrozol/ Antagonist) (n=26)	p değeri
Antral follikül sayısı	4.73 (± 1.6866)	4.38 (± 2.33)	NS
3.gün E2 (pg/mL)	67.8 (± 53.59)	77.11 (± 49.8)	NS
Toplam gonadotropin dozu (IU)	4094.23 (± 1480.91)	3436.53 (± 1218.01)	0.035
HcG günü E2 (pg/mL)	1028.96 (± 623.25)	510.07 (± 445.12)	0.004
HcG günü P	0.215 (± 0.159)	0.534 (± 0.265)	NS
Toplanan oosit sayısı	6,15 ($\pm 3,54$)	5,46 ($\pm 3,03$)	NS
Matür (MII) sayısı	4,73 ($\pm 3,06$)	3,69 ($\pm 2,34$)	NS
2PN sayısı	2,38 ($\pm 1,98$)	2,38 ($\pm 2,11$)	NS
Embriyo sayısı	1,115 (± 0.816)	1,115 (± 0.908)	NS
Transfer edilen embriyo sayısı	1,03	1,03	NS
Dondurulan embriyo sayısı	2	5	NS
Klinik gebelik oranları	5/26 (19.2%)	5/26 (19.2%)	NS

Stimülasyon boyunca toplam kullanılan gonadotropin dozuna bakıldığında; letrozol uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük gonadotropin dozu uygulandı (3436.53 ± 1218.01 vs. 4094.23 ± 1480.91 ; $p = 0.035$). Letrozol grubunda hCG uygulanma günü pik estradiol seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (510.07 ± 445.12 vs 1028.96 ± 623.25 ; $p = 0.004$) (Tablo I).

Kontrollü ovaryan stimülasyon protokolleri sonrası elde edilen oosit, matür oosit, döllenmiş oosit, elde edilen iyi kalite embriyo sayıları transfer edilen embriyo sayısı, dondurulan embriyo sayısı ve klinik gebelik oranları esnek antagonist sikluslar ve sonrasında letrozol eklenmiş esnek antagonist sikluslar sonucunda aynı hasta popülasyonunda benzer olarak bulundu (Tablo I). Hastaların ilk sikluslarında elde edilen 5 klinik gebelik canlı doğum ile sonuçlanmazken, letrozol eklenerek stimülasyon uygulanan siklulardan elde edilen 5 klinik gebelikten 2'si canlı doğum (>24 hafta) ile sonuçlandı.

Tartışma

İnvitro fertilizasyon sikluslarında başarıyı etkileyen en önemli kriterlerden birisi KOH sonrası yeterli oosit eldesidir. Kontrollü ovaryan stimülasyona kötü ovaryan yanıtı olgular IVF tedavi sikluslarında yönetimi en zor grubu oluşturmaktadır. Düşük over rezervli olgularda elde edilen fazladan tek bir oositin istatistiksel fark yaratması da klinik sonuçları iyileştirebileceği öne sürülmektedir¹². Düşük over rezervli hastalarda stimülasyona cevabın artırılması ve oosit eldesinin artırılabilmesi amacı ile konvansiyonel stimülasyon protokollerine ek olarak birçok modifikasyon denemiştir. Stimülasyon sırasında gonadotropin dozunun artırılması, eksojen luteinize edici hormon (LH) eklenmesi, mikrodoz flare rejimlerin kullanılması veya adjuvanların eklenmesi denenen alternatif tedavi modalitelerindedir^{13,14}. Düşük over rezervli hastalarda invitro fertilizasyon sonuçlarının başarısını arttırmak amacıyla ile uygulanan farklı protokollerin günümüz verileri ile birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir⁶. Bu çalışmada DOR olgularında stimülasyon protokolüne eklenen letrozol tedavisinin embriyoloji laboratuvarı parametrelerine ve klinik sonuçlara etkinliği, aynı hastaların daha önceki siklusları ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi.

Letrozol, oldukça potent nonsteroid bir aromataz inhibitörüdür. Etki mekanizmasını aromataz enzimini, sitokrom p450 subünitesine kompetitif olarak bağlanma yoluyla, inhibe ederek göstermektedir. Böylelikle intraovaryan androjenlerin estrojenlere dönüşümünün blokajı ve takip eden intraovaryan androjen artışı gözlenmektedir¹⁵. İntraovaryan androjenlerin erken folliküler büyüme üzerine etkisi olabileceği hayvan modellerinde gösterilmiştir¹⁶. Böylece siklusa adjuvan letrozol eklenmesinin erken folliküler dö-

nemde folliküler havuzdan seçilecek olan follikül sayısını arttırabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmada standart GnRH stimülasyon sikluslarına letrazol eklenmesinin siklus sonuçları üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Literatürde letrazolün IVF sikluslarında kullanımı ile ilgili yetersiz sayıda ve sonuçları çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Garcia - Velasco ve arkadaşlarının daha önce en az bir kez kötü ovaryan yanıt nedeni ile IVF siklus iptali yapılmış olan hastalarda siklusun ilk 5 günü 2.5 mg letrazol verilerek ve verilmeden indüklenen siklusların sonuçlarını karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki grupta benzer total gonadotropin dozuna rağmen, letrazol kullanılan hastalarda anlamlı olarak daha fazla oosit toplanmış olduğu gözlenmiştir (6.1 vs 4.3)¹⁷. Aynı çalışmada implantasyon oranları letrazol grubunda daha yüksek olmasına rağmen, klinik gebelik oranları her iki grupta benzer olarak raporlanmıştır. Ondokuz kötü ovaryan yanıtı hastanın dahil edilerek yürütülen ve letrazolün etkinliğinin değerlendirildiği farklı bir çalışmada, 5 gün boyunca 5 mg letrazolün adjuvan olarak eklenmesinin konvansiyonel stimülasyon uygulanan hastalara göre anlamlı olarak daha az siklus iptali oranı, hcG günü >14 mm follikül sayısı daha fazla ve devam eden gebelik oranlarının yine letrozol grubunda anlamlı olarak fazla olduğu (15.8% vs 2.6%; $p<0.01$) vurgulanmıştır¹⁸.

Bu çalışmaların yanısıra meme kanserli hastalarda fertilitate koruma programı kapsamında embriyo dondurulması amacı ile uygulanan IVF sikluslarının incelendiği ve 25 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise; letrazol kullanılmayan ve konvansiyonel protokol uygulanan kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında, letrazol uygulanan grupta anlamlı olarak daha düşük gonadotropin dozu kullanılmış ancak matür oosit sayısı, fertilizasyon oranları ve dölleme oranları gruplar arasında benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışmada hem kontrol hem de çalışma grubunu normal over rezervine sahip hastaların oluşturduğu ve letrazolün meme kanserli hastalarda stimülasyon süresince verilmiş olduğuna dikkat çekmek gerekmektedir¹⁹.

Yakın zamanda yayınlanan, Bologna kriterlerine göre kötü ovaryan yanıtı sahip 70 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada letrazolün antagonist siklusa 5 gün boyunca 2.5 mg dozunda eklenmesinin plasebo ile karşılaştırıldığında, toplanan oosit sayıları, fertilizasyon oranları, transfer edilen embriyo sayıları, implantasyon ve klinik gebelik oranları (14.3% vs 11.4%) anlamlı olarak farklı bulunmamıştır²⁰.

Mevcut çalışmaların farklı sonuçlar vermesinin sebebi; çalışmalarda birbirleri ile karşılaştırılan hastaların prognostik olarak birbirlerinden farklı özelliklere sahip olması ile açıklanabilir. Düşük over rezervli hastalar çalışmalara dahil edilmiş olsalar bile, bu hastalar da kendi içlerinde over rezervleri açısından fark-

lılık gösteriyor olabilir. Bu çalışma, 3 aylık interval süresini geçmemek kaydı ile, aynı hasta popülasyonunda letrazolün adjuvan olarak eklenmesinin konvansiyonel protokolle karşılaştırıldığında, letrazolün over cevabına etkisinin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır. Aynı hasta popülasyonunda yapılan çalışmamızın sonuçlarına göre antagonist siklusa letrazolün eklenmesi, toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı ve klinik gebelik oranları açısından fark yaratmamıştır. Sonuçlarda sadece kullanılan total gonadotropin dozu letrazol kullanılan siklularda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

GnRH antagonist stimülasyon protokollerinin uygulanmaya başlaması özellikle kötü over rezervli olgularda, zaten kötü olan rezervin analog stimülasyon protokollerinin olası olumsuz etkilerinden korunması açısından umut verici olmuştur²¹. Bazı çalışmalarda antagonistlerin KOH da kullanılmaya başlanması ile agonist siklusa göre total gonadotropin dozunun antagonist siklularda belirgin olarak daha az olduğu vurgulanmıştır²². Ancak yine de klinik başarı oranlarına bakıldığında tedavi grubundaki zor hasta grubu olan düşük over rezervli olgularda siklus iptal oranları, implantasyon oranı ve klinik gebelik oranları antagonist kullanılan siklularda da anlamlı iyileşme sağlamamıştır²². Bu nedenle bu hasta grubunda antagonist siklusa adjuvanlar eklenerek modifiye siklularda sonuçlar iyileştirilmeye çalışılmıştır. Aromataz inhibitörlerinin kullanımı da, literatürde endojen androjenlerin erken folliküler gelişim ile yakın ilişkisini gösteren çalışmalardan yola çıkılarak KOH'da kullanılmaya başlanmıştır¹⁷. Bizim çalışmamızın anlamlı bir bulgusu olan letrazolün antagonist siklusa eklenmesinin kullanılan gonadotropin dozunu azaltması, maliyet etkinliği açısından letrazolün düşük over rezervli hastalarda tercih edilme sebebi olabilir.

Düşük over rezervli olgularda gebelik oranlarının belirgin olarak düşük olduğu gözlenmektedir. Literatürde letrazolün adjuvan olarak kullanıldığı ve klinik sonuçların farklılık gösterdiği az sayıda çalışma mevcuttur. Olumlu sonuçlar veren çalışmaların sonuçları dikkatle ele alınmalıdır²³. Kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarının hedefinin devam eden gebelik ve canlı doğum olduğu düşünülür ise, toplanan oosit sayısının artmış olmasının canlı doğumu arttırmadığı taktirde başarıyı arttırdığı yönünde yorumlamak doğru bir yaklaşım değildir. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da klinik gebelik oranları her iki grupta da literatürde verilen oranlara yakın ve gruplar arasında anlamlı fark yaratmamıştır.

Sonuç olarak, mevcut çalışmanın sonuçları ile KOH sikluslarında, antagonist siklusa letrozol eklenmesinin, toplanan oosit sayısı, matür oosit sayısı, fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı ve klinik gebelik oranlarında fark yaratmadığı, ancak anlamlı olarak daha düşük doz total gonadotropin dozu kulla-

Düşük Over Rezervinde Letrozol

nımına fayda sağlayacağı için maliyet etkinliği yapıldığında düşük over rezervli hastalarda tercih edilebilecek bir tedavi ajanı olabileceği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(5):521–527.
2. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbe-ma JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328–336.
3. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9(1):61–76.
4. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online* 2003;6 (4):439–443.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616–1624.
6. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for ‘poor responders’ to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
7. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S. Management of poor responders in IVF. *Reprod BioMed Online* 2005; 10: 235-246.
8. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20:3317–3327.
9. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2479–2485.
10. Mitwally MF, Casper RF, Diamond MP. The role of aromatase inhibitors in ameliorating deleterious effects of ovarian stimulation on outcome of infertility treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:54.
11. Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdag G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the micro-dose flare-up protocol. *Fertil Steril* 2009;92(1):231–235.
12. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011;26 (7):1768–1774.
13. Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2008;89:151–156.
14. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73:667–676.
15. Akhtar M, Njar VC, Wright JN. Mechanistic studies on aromatase and related C-C bond cleaving P-450 enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:375–387.
16. Murray AA, Gosden RG, Allison V, Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. *J Reprod Fertil* 1998;113:27–33.
17. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Guillen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84: 82–87.
18. Kapoor M, Hurwitz J, Polotsky A, Richlin S, Chi L, Leondires M. Letrozole in combination with gonadotropins decreases cancellation rates and improves ongoing pregnancy rates per transfer in poor responders. *Fertil Steril* 2007;88:100.
19. Oktay K, Cil A, Oktem O, Bang H. Continuous combined letrozole-FSH stimulation requires less FSH with similar outcomes compared to standard ovarian stimulation regimens for IVF. *Fertil Steril* 2005;84-94.
20. Mahbod Ebrahimi M.D., Firouzeh Akbari-Asbagh M.D., Mojgan Ghalandar-Attar M.D. Letrozole + GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. *Int. J. Reprod BioMed*.2017; 15:101-108.
21. Xiao J, Chang Sh, Chen Sh. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100: 1594-1601.
22. Fasouliotis SJ , Laufer N, Sabbagh-Ehrlich Sh, Lewin A, Hurwitz A, Simon A. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)-Antagonist Versus GnRH-Agonist in Ovarian Stimulation of Poor Responders Undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 455-460.
23. Sekhon L, Lee JA, Whitehouse M, Copperman AB, Grunfeld L. Letrozole as an adjunct in GnRH antagonist cycles improves IVF outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2014; 102: 221.

