

Over Rezervinin Değerlendirilmesi ve Kötü Over Yanıtlı Olgulara Yaklaşım

ASSESSMENT OF OVARIAN RESERVE AND CLINICAL MANAGEMENT OF POOR RESPONDER PATIENTS

Dr. Işık ÜSTÜNER,^a Dr. Murat SÖNMEZER,^a Dr. Cihat ÜNLÜ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Stimulasyon rejiminin bireyselleştirilmesi, over rezervinin analiz edilerek over yanıtının önceden belirlenebilmesi, kontrollü ovaryan hiperstimulasyon için önemli kriterlerdendir. Bir ovaryan stimulasyon rejimi sırasında kötü over yanıtı çok nadir olmayarak karşımıza çıkmakla birlikte, kötü over yanıtı için uniform bir tanımlama yoktur. Tam olarak kabul edilmese de, en objektif kriterler arasında; standart bir ovaryan stimulasyon sırasında küçük foliküllerin gelişmesi ve düşük estradiol düzeyleri yer almaktadır. Şu an için hangi hastanın ovulasyon indüksiyon rejimine kötü yanıt vereceğini belirleyen ideal bir test yoktur ve kötü yanıt veren hastanın optimal stimulasyonu hala bir sorun olarak durmaktadır. Eğer bir hastada düşük over rezervi saptanır ise, hangi stimulasyon rejimi kullanılırsa kullanılsın ovaryan yanıtın iyi olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Farklı tedavi rejimlerinin etkinliğini belirlemek için iyi düzenlenmiş, geniş kapsamlı, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Over rezervi, ovaryan stimulasyon, kötü ovaryan yanıt

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:205-213

Abstract

Individualization of stimulation regimens, analysis of ovarian reserve, and setting defined goals regarding ovarian response to stimulation are all necessary to effectively perform controlled ovarian hyperstimulation. Eventhough it is not a rare occasion to encounter with poor response during an ovarian stimulation, there is no uniform definition of a poor responder. Although not fully accepted, the most objective criterion for poor ovarian response include; small numbers of follicles developed or oocytes retrieved, and low estradiol (E₂) levels after a standard stimulation protocol. There is not yet an ideal approach to predict which patient would response poorly to ovulation induction. The most commonly used tests include increased levels of day 3 FSH and E₂ and decreased levels of inhibin B. Optimal stimulation of poor responder still remains a challenge. If decreased ovarian reserve is documented, it should be kept in mind a good outcome with IVF be not expected, no matter which stimulation protocol would be used. Future well-designed, large-scale, randomized and controlled trials are required to assess the efficacy of different management strategies.

Key Words: Ovarian reserve, ovaryan stimulation, poor response

I. Kötü Over Yanıt Tanımı

Stimulasyon rejimlerinin kişiselleştirilmesi, over rezervinin prospektif analizi ve uygulanacak protokol ve doz ile oluşacak over yanıtıyla ilgili kesin hedeflerin konulması, etkin bir kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) için gereklidir. Yardımcı üreme teknikleri amacı ile KOH uygulanan sikluslarda kötü over yanıtı prevalansı %9-24 oranındadır.¹ Kötü over yanıtı

aslında ovaryan yaşlanmanın (prematür ovaryan yetmezlik, erken menoz) ilk bulgusu olarak kabul edilmektedir.²

Standart doz over stimulasyonu ile yetersiz foliküler gelişim ve düşük gebelik oranları, kötü over yanıtı için önemli iki kriterdir. Kötü over yanıtının tanımı için farklı araştırmacılar tarafından farklı birçok kriter kullanılmaktadır (Tablo 1).³⁻⁹

II. Etyoloji

Kötü over yanıtı etyolojisinde ana faktör azalmış over rezervidir.¹⁰ İleri yaş, geçirilmiş over cerrahisi, pelvik adezyonlar ve yüksek vücut kitle indeksi diğer etyolojik faktörlerdir.¹¹ Granuloza hücrelerinde azalmış FSH reseptör sayısı,¹² FSH-

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Işık ÜSTÜNER
İlk yerleşim mahallesi, köklü 1 sitesi,
453 sk, no: 44, 06370, Batıkent, ANKARA
kustuner@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Kötü over yanıt tanımı için ortaya konmuş kriterler.

hCG günü 3-5'ten az dominant folikülün bulunması. ^{3,4}
Toplanan oosit sayısının 3-5'ten az olması. ⁵
hCG günü serum estradiol seviyesinin 300-500 pg/mL'nin altında olması. ⁶
Stimulasyonun 5. gününde serum estradiol seviyesinin 100 pg/mL'nin altında olması. ⁷
İleri yaş (>40 yaş). ⁸
Üçüncü gün serum FSH değerlerinin 7 ile 15 mIU/ml arasında olması. ⁸
Ovaryan stimülasyon için yüksek dozlarda ve uzun süreli gonadotropin kullanımı (3'ten fazla dominant folikül için >450IU gonadotropin). ⁹
Önceki IVF siklusunda veya ovulasyon indüksiyonunda yetersiz foliküler yanıt.

reseptör bağlanması sonrası defektif sinyal iletimi,¹³ foliküler sıvıda özel FSH reseptör bağlanma inhibitörü varlığı,¹⁴ granuloza hücrelerine karşı otoantikör varlığı¹⁰ ve ovaryan kan akımının azalması¹¹ diğer etyolojik faktörler arasında yer alır. Thirupathi ve ark. granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunun normal yanıt veren olgularda ve kötü yanıt veren olgularda benzer olduğunu, ancak kötü yanıt veren olgularda granuloza hücrelerindeki LH reseptör ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir.¹⁵ Kötü yanıt veren olguların granuloza hücrelerinde, geniş yuvarlak ve granuler morfolojili luteal hücreler hakimdir¹⁶ ve granuloza hücrelerinin; kültürde sağkalım oranları ve mitotik indeksleri düşmekte, insülin büyüme faktörü (IGF-1 ve 2), inhibin \square ve steroid salınımı azalmaktadır. Kötü over yanıtına sahip olan genç hastalarda ovaryan otoantikörler, artmış luteinizasyon ve FSH reseptöründe genetik polimorfizmin etyolojide rol oynadığı öne sürülmektedir. Granuloza hücrelerinde azalmış aromataz aktivitesi de bir diğer etyolojik faktördür.¹⁷

III. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Yaş, bazal ve dinamik endokrin tarama testleri ve sonografik görüntüleme yöntemleri over rezervinin değerlendirmesinde ve stimülasyona over yanıtının belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Azalmış oosit kalitesi¹⁸ ve "recruitment" için az sayıdaki folikül¹⁹ nedeniyle 40 yaş üstü kadınların over yanıtının kötü olması beklenmektedir. Yaşlanma ile birlikte; DNA fragmentasyonu, oosit kromozomal dejenerasyon, mitokondrial DNA delesyonları, aneuploid embriyolar ve oksidatif stres artmaktadır.²⁰ KOH sikluslarında <35 yaş olgularda implantasyon oranları benzer iken, >35 yaş üstündeki olgularda, yılda %2.77 kadar lineer azalma gösterilmiştir.²⁰ Ancak ileri yaşa rağmen stimülasyona iyi yanıt veren hastaların bulunması nedeni ile, yaş yerine over rezervinin diğer belirteçlerle değerlendirilmesi daha önemlidir.²¹

Menstruasyonun 2-3. gününde; yüksek FSH (> 12-15 mIU/ml),²² yüksek estradiol (> 50-75 pg/ml)²³ ve düşük serum inhibin B (< 45 pg/ml)²⁴ serum seviyeleri, azalmış over rezervini göstermektedir. Bu temel endokrin belirteçler dışında "gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF)" düzeyinin kötü over yanıtına sahip hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir.²⁵ Hammadeh ve ark. foliküler sıvıda insulin-like growth factor (IGF-I), IL-6, IL-8, epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF) ve granulocyte-macrophage-colony stimulating faktör düzeylerini (GM-CSF) değerlendirmişler ve kötü over yanıt ve iyi over yanıt hastalar arasında fark bulamamışlardır.²⁶ Over stimülasyonunda foliküler sıvıdaki sitokinlerin oosit fertilizasyonu ve implantasyon potansiyeli için belirteç olmadığını bildirmişlerdir.

Klomifen sitrat "challenge" testinde ve Lupron tarama testinde olumsuzluk yetersiz over rezervini düşündürmektedir.²⁷ Siklusun 5-9 günleri arasında 100 mg klomifen sitrat/gün alan hastanın 10.gün ile 3. gündeki iki FSH değeri toplandığında, >26 IU/L ise anormal cevap olarak kabul edilir. Anormal klomifen sitrat "challenge" testi; <30 yaş olgularda %3, 30-34 yaş arasında %7, 35-39 yaş arasında %10 ve >40 yaş olgularda >%10 oranında görülmektedir. Klomifen sitrat "challenge" testi normal olgularda gebelik oranı %43 iken anormal olgularda gebelik oranları %9 oranında bulunmuştur.²⁸ Lupron tarama testinde 1 mg triptorelin menstruasyonun 2. günü cilt altı verilmekte ve menstruasyonun 2 ve 3. günü estradiol düzeyleri

değerlendirilmektedir.²⁹ Estradiol düzeyinde erken yükselme iyi prognozu göstermektedir. Gonadotropin stimülasyon testleri (exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT),³⁰ vb.) over rezervini değerlendirmede genellikle kullanılmamaktadır.

Overlerin sonografik görüntülenmesi over rezervi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Ovaryan hacmin belirlenmesi özellikle küçük olan overlerde değerlidir.³¹ Over rezervinin belirlenmesinde; overlerdeki bazal antral folikül (2-8 mm çapında foliküller 4'den az ise ileri derecede kötü over yanıtı, 4-10 arasında ise azalmış over yanıtı) sayısı, ovaryan hacim (<3 cm³ azalmış over yanıtı), stromal alan ve ovaryan stromal kan akımı üç boyutlu sonografik görüntüleme ile değerlendirilmektedir. Hastanın kronolojik yaşı ve bazal endokrin testlerine kıyasla overin bazal antral folikül sayısı over rezervini daha iyi yansıtmaktadır.³² Bu testlerin kombine edilmesi over yanıtının tahmininde en değerli bilgiyi verecektir.

IV. Yönetim

Kötü over yanıtı hastalarda tedavi seçenekleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bunlar aşağıda açıklanmaktadır.

IV.a. Gonadotropin dozunun artırılması

KOH sikluslarında standart doz ovaryan stimülasyona (225-300 IU/gün) yetersiz yanıt alındığında, sıklıkla ilk başvuru olan alternatif tedavi

Tablo 2. Kötü over yanıtı hastalarda tedavi seçenekleri.

Gonadotropin dozunun artırılması
Rekombinant FSH kullanımı
Büyüme hormonu (GH) ilavesi
Letrozole Eklenmesi
GnRH agonist stop protokol kullanımı
Mikrodoz GnRH agonist flare protokol kullanımı
GnRH antagonist protokol kullanımı
Assisted hatching
Nitrik oksit (L-arginin) ilavesi
Kortikosteroid kullanımı
KOK ile ön tedavi
Preimplantasyon genetik tanı
In-vitro maturasyon
Sitoplazma/nükleer transfer

şekli gonadotropin dozunun artırılmasıdır. Ancak gonadotropin dozunun artırılmasının (>450 IU/gün) ovaryan yanıtı ve reproduktif sonuçlara etkisi kısıtlıdır. Karande ve ark. 34 kötü over yanıtı hastada yüksek doz gonadotropinin (450 IU/gün FSH) kullanımının reproduktif sonuçlara etkisini araştırmışlar ve toplanan oosit sayısını ortalama 2.67, transfer başına gebelik oranını %12 olarak bulmuşlardır.³³ Standart doz over stimülasyonu yapılan (300 IU/gün FSH) 22 kötü over yanıtı hasta ile karşılaştırıldığında, foliküler gelişim ve toplanan oosit sayısı her iki grupta benzer bulunmuştur. Land ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, 225 IU/gün HMG ile kötü over yanıtı geliştiren 126 hastada, bir sonraki IVF siklusunda gonadotropin dozunun artırılmasının (450 IU/gün HMG) reproduktif sonuçlara etkisi araştırılmıştır.³⁴ Yüksek doz gonadotropin kullanan grupta foliküler gelişim ve toplanan oosit sayısı anlamlı olarak yüksek bulunurken, embriyo sayısı benzer, başlanan siklus başına gebelik oranı ise daha düşük olarak bulunmuştur. Van Hooff ve ark. ovaryan stimülasyonun 5. gününde gonadotropin dozunun artırılmasının kötü over yanıtı hastalarda reproduktif sonuçlara etkisini araştırmışlardır. 22 hastada 225 IU/gün HMG ile stimülasyon yapılırken, 25 hastada doz stimülasyonun 5. günü 2 kat artırılmıştır (450 IU/gün).³⁵ Stimülasyon süresi, en yüksek estradiol düzeyi, hCG günü folikül sayısı ve siklus iptal oranları her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Bu sonuç foliküler "recruitment"ın menstrüel siklusun geç luteal ve erken foliküler fazlarında olduğunu göstermektedir.

IV.b. Rekombinant FSH kullanımı

Raga ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize bir çalışmada, 30 kötü over yanıtı hastada rFSH ile üretilen FSH (uFSH) kullanımı karşılaştırılmıştır.³ rFSH kullanan grupta, uFSH kullanan gruba göre gonadotropin dozu anlamlı olarak daha düşük, stimülasyon süresi ise daha kısa olarak bulunmuştur. Buna ek olarak daha fazla oosit ve embriyo elde edilmiş ve gebelik ve implantasyon oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın Eskandar ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada ise IVF sikluslarında kötü over yanıtı hastalarda rFSH ile hMG kullanımı

karşılaştırılmıştır.³⁶ Ovaryan stimülasyonu rFSH ile yapılan 75 hasta, ovaryan stimülasyonu hMG ile yapılan 75 hasta ile karşılaştırılmış ve siklus karakterleri, foliküler gelişim, toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları her iki grupta benzer bulunmuştur.

IV. c. Büyüme hormonu (GH) ilavesi

Büyüme hormonu, overde insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) sentezini artırarak gonadotropinlerin granüloza hücrelerindeki etkilerini güçlendirmektedir.³⁷ Harper ve arkadaşları 302 kötü over yanıtı hastayı içeren toplam 6 çalışmayı inceledikleri derlemelerinde ovaryan stimülasyona büyüme hormonu (GH) veya GH-releasing factor (GH-RF) ilavesinin etkinliğini değerlendirmişleridir.³⁸ KOH sikluslarında gonadotropinlere GH veya GH-RF ilavesinin canlı doğum oranlarına etki etmediği bulunmuştur. Geniş randomize çalışmalar kötü over yanıtı hastalarda GH ilavesinin değerini belirleyecektir.

IV. d. GnRHa stop protokol kullanımı

GnRHa stop protokolü, siklusun luteal fazının ortalarında nisbeten düşük dozda GnRHa başlaması ve menstrüasyonun başlaması ile birlikte GnRHa'nin kesilmesi ve sonrasında yüksek dozlarda gonadotropin kullanımı ile karakterizedir. KOH protokollerinde GnRH agonistleri hipofizer gonadotropin üretimini baskılayarak, prematür LH pikini önlemektedir. Kötü over yanıtı hastada GnRHa dozunun azaltılması gonadotropin ihtiyacını azaltmakta ve oosit sayısını artırmaktadır.³⁹ Bu etkinin, GnRH agonistlerinin overdeki GnRH reseptörleriyle etkileşimleri sonucu, gonadotropinlere ovaryan yanıtın azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁴⁰

Garcia-Velasco ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize bir çalışmada kötü over yanıtı hastalarda standart uzun luteal protokol ile GnRHa stop protokol karşılaştırılmıştır.⁴¹ Çalışmacılar 70 kötü over yanıtı hastayı iki gruba randomize ederek siklusun 21. günü leuprolide (1 mg s.c) başlamışlar, menstrüasyon ile birlikte çalışma grubunda agonist kesilmiş ve her iki grupta 375-450 IU/gün hMG veya rFSH ile stimülasyona başlamışlardır. Çalışma grubunda (stop protokol)

kontrol grubuna oranla daha fazla matür oosit gözlenmiş (sırasıyla: 8.7 ± 0.9 'a karşı 6.2 ± 0.7 ; $p = 0.027$) ve daha az gonadotropin kullanılmıştır (sırasıyla: 56.6 ± 2.7 'e karşı 68.0 ± 3.5 ; $p = 0.013$). Her iki grupta benzer iptal oranları, benzer gebelik ve implantasyon oranları bulunmuştur (sırasıyla: 2.7 'e karşı 5.8% , 14.3 'e karşı 18.7% , 12.1 'e karşı 8.8%). Dirnfeld ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.⁴² Çalışma grubunda (n:40) GnRHa (buserelin 1mg/gün intranasal veya triptorelin (0.1 mg/gün) siklusun 21.günü başlanmıştır ve hipofizer down regülasyon oluşunca (estradiol<140 pmol/l) GnRHa kesilerek 225-375 IU/gün hMG veya rFSH ile ovaryan stimülasyona başlanmıştır. Kontrol grubunda (n: 38) ise GnRHa foliküler faz boyunca devam etmiştir. Çalışma grubunda kontrol grubuna oranla siklus iptali anlamlı oranda fazla olmakla birlikte (sırasıyla 22.5% , 5% ; $p = 0.048$) klinik gebelik oranları her iki grupta benzerdir (sırasıyla 11% , 10.3% ; $p > 0.05$). Bu sonuçlar kötü over yanıtı hastalarda GnRHa stop protokolün reproduktif sonuçlara katkısının sınırlı olduğunu göstermektedir.

IV. e. Mikrodoz GnRHa flare protokol kullanımı

Mikrodoz GnRHa flare protokol, 21 gün süreyle monofazik oral kontraseptif tedavisi sonrası, 24. gün düşük doz GnRHa (leuprolide asetat 20 µg bid), bundan da 2 gün sonra başlanan ovaryan stimülasyon ile karakterizedir. Scott ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada kötü over yanıtı olan 32 hastada mikrodoz GnRHa flare protokol ile etkin bir şekilde prematür LH piki önlenirken, aynı zamanda daha iyi bir foliküler gelişim elde edilmiş ve daha fazla oosit toplanmıştır.⁴³ Surrey ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, standart uzun GnRHa protokolü ile kötü over yanıtı gözlenen 34 hastada, mikrodoz GnRHa flare-up protokol uygulanarak reproduktif sonuçlar karşılaştırılmıştır.⁵ Siklus iptal oranları mikrodoz grubunda anlamlı olarak daha az iken, klinik gebelik oranları anlamlı olarak artmıştır. Bu sonuçlara zıt olarak Leondires ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada, yaşları 23-39 arasındaki 132 kötü over yanıtı hastada mikrodoz

GnRHa flare-up protokol ile long luteal GnRHa protokol sonuçları karşılaştırılmıştır.⁴⁴ Kötü over yanıtı olarak, daha önceki KOH siklusunda 4'ten az matür folikül olması, maksimum östrojen değerinin <500 pg/ml olması ve daha önce iptal edilen bir stimulyasyon siklusunun bulunması kabul edilmiştir. 61 hastada menstruasyonun 21. günü 1 mg/gün GnRHa (leuprolide acetate) subkutan olarak başlanmış ve en az 10 günlük kullanım sonrası, ovaryan supresyon USG ve estradiol serum seviyesi ile kontrol edilerek 300 IU/gün FSH başlanmıştır. GnRHa dozu 0.5 mg/gün olacak şekilde azaltılmıştır. Mikrodoz GnRHa flare-up protokol kullanılan 71 hastada oral kontraseptif tablet (OKT) (50 µg ethinyl estradiol/ 500 µg norgestrel) ile 21 gün ön tedavi yapılmıştır ve 3 gün sonra 2x20 µg leuprolide acetate bundan 2 gün sonra da 300 IU/gün FSH başlanmıştır. Mikrodoz grubunda, uzun GnRHa grubuna oranla siklus iptal oranı anlamlı olarak yüksek bulunurken (sırasıyla %22.5, % 8.2) klinik gebelik oranlarında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla uzun GnRHa protokolü %54 ve mikrodoz %37; p>0.05).

Çalışmalarda kötü over yanıtı hastalarda mikrodoz GnRHa flare protokolü kullanımı ile daha iyi reproduktif sonuçlar elde edilebileceğine yönelik bulgular elde edilmekle birlikte, bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

IV. f. GnRH antagonist kullanımı

Normal ovulatuvar siklusları olan kötü over yanıtına sahip bazı hastaların standart uzun GnRHa protokolü sırasında aşırı supresyon nedeni ile gonadotropinlere yanıt vermediği gözlenmiştir. Bu hastalarda serum estradiol seviyeleri yeterli düzeylere ulaşmayabilir ve artmış gonadotropin dozuna rağmen foliküler gelişim izlenmez.⁴⁵ GnRHa kullanılan sikluslarda 3. günde FSH ve LH serum seviyeleri aşırı baskılanmış olmakla birlikte, GnRH antagonist sikluslarında ovaryan stimulyasyona başlandığında serum FSH ve LH düzeyleri sıklıkla 5-8 IU düzeylerindedir. Özellikle over rezervi azalmış hastalarda supresyon olmaksızın izlenen bu yüksek FSH ve LH düzeyleri endojen gonadotropin havuzuna katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.⁴⁵

Fasouliotis ve arkadaşları kötü over yanıtı hastalarda GnRHa flare up rejimi ile multipl doz GnRH antagonist rejimi karşılaştırmışlardır.⁴⁶ GnRHa flare up protokol ile (n= 56) devam eden gebeliği olmayan (n= 53) hastalarda, bir sonraki siklus multipl doz GnRH antagonist protokolü kullanılarak ovulasyon indüksiyonu yapılmıştır. GnRH antagonist sikluslarında transfer edilen embriyo sayısı GnRHa flare up grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 2.5 ± 1.6, 2.0 ± 1.4). Klinik gebelik oranı ve implantasyon oranı GnRH antagonist sikluslarında, GnRHa flare up grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 26.1 ve 10.7% -12.2 and 5.9%) ve transfer başına devam eden gebelik oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 23.9%, 7.3%). Kötü over yanıtı olgularda GnRH antagonistleri ile standart ve flare up GnRHa protokollerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, devam eden gebelik oranlarında ve toplanan oosit sayısında herhangi bir azalma olmadan GnRH antagonistlerinde siklus iptal oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

GnRH antagonistlerinin kullanıldığı protokollerin kötü over yanıtı hastalarda reproduktif sonuçlara olumlu katkısı günümüzde net değildir ve bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

IV. g. Gonadotropinlere Letrozole Eklenmesi

Üçüncü kuşak selektif bir aromataz inhibitörü olan letrozole ovulasyon indüksiyonunda ilk olarak gonadotropin dozunun azaltılması amacı ile kullanılmıştır. Kötü over yanıtına sahip olan hastalarda aromataz enzim inhibisyonunun FSH'a karşı foliküler yanıtı arttırdığı gösterilmiştir.⁴⁸ Healey ve arkadaşları gonadotropinlere Letrozole (5 mg/gün) eklenmesi ile gonadotropin dozunun düşerken, preovulatuvar folikül sayısının arttığını göstermişlerdir. Letrozole grubunda endometrium kalınlığı düşük olarak bulunmakla birlikte gebelik oranları sadece gonadotropin alan grup ile, gonadotropin ve letrozole alan grup arasında benzer olarak bulunmuştur.⁴⁹ Goswami ve ark. ise kötü over yanıtına sahip 13 hastaya siklusun 3-7. günleri arasında 2.5 mg/gün letrozole ile birlikte siklusun 3 ve 8. günle-

rinde 75IU/gün FSH vermiş ve bu grubu uzun dönem GnRH analog kullanan ve 300-450IU/gün FSH ile indüklenen 25 hasta ile karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da ovulasyon indüksiyonu 10.000 IU hCG ile sağlanmıştır. Letrozole grubunda toplam FSH dozu daha düşük olmakla birlikte gebelik oranları benzer bulunmuş ve letrozole'ün daha düşük maliyetli bir stimülasyon protokolü olduğu öne sürülmüştür.⁵⁰

IV. i. Assisted hatching

Zona pellusida (ZP) glikoproteinlerden oluşan bir tabakadır. Döllenme sırasında akrozom reaksiyonu başlamış sperm, ZP reseptörlerine bağlanır ve oluşan bir dizi reaksiyon polispermik döllenmeyi önler. Döllenme sonrası ZP'nin esas fonksiyonu genital sistemden geçiş sırasında embriyonun korunması ve bütünlüğünün sağlanmasıdır. Uterusa gelindiğinde blastosist zonasının yarıklanması ve trofoektoderm hücrelerinin endometrium ile ilişkiye geçip implantasyonun oluşması gerekir. Döllenme sonrası ZP'da in vitro kültür ortamlarının etkisiyle sertleşme ve elastisite kaybı oluşabilir ve yarıklanma oluşması engellenir. Bunu önlemek için "assisted hatching" denen zonayı yapay olarak yarıklama işlemi üremeye yardımcı tedavide laboratuvar tekniği olarak kullanılmaktadır. Edi-Osagie ve arkadaşlarının yaptıkları 23 randomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, assisted hatching tekniğinin kullanılmasının kontrol grubuna oranla canlı doğum oranlarında fark yaratmadığı gösterilmiştir.⁵¹ Ancak bu teknik daha önceki IVF tedavisinde kötü prognoz gösteren, özellikle de tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olanlarda, implantasyon ve devam eden gebelik oranlarını artırmaktadır.⁵² Kötü over yanıtı hastalarda assisted hatching tekniğinin reproduktif sonuçlara etkisini değerlendirmek için iyi düzenlenmiş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

IV. j. Kortikosteroid kullanımı

Deksametazon 11 β hidroksisteroid dehidrogenaz tip1 enzimi için substrattır ve bu enzim luteinize insan granuloza hücrelerinde ve oositlerde gösterilmiştir. Bu enzimin ekspresyonu preovulatuvar folikülde artar ve en son oosit maturasyonu için gerekli olan maddelerin üreti-

minde görev alır. Deksametazon buna ek olarak serum GH ve IGF-1 seviyesini ve foliküler sıvı IGF-1 seviyesini artırmaktadır. Hipofizer desensitizasyon sonrası düşük serum IGF-1 seviyesi gonadotropin stimülasyonuna kötü cevap ile ilişkilidir. Deksametazonun immün supresif etkisiyle endometrial çevreyi düzelterek implantasyon oranlarını artırabileceği öne sürülmüştür. Kötü over yanıtı hastalarda deksametazon kullanımı ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Keay ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada 290 normal over yanıtı hastada standart uzun GnRHa protokol kullanımına ek olarak 1 mg/gün deksametazon eklenmesinin siklus iptal oranlarını azalttığı bildirilmiştir.⁵³

IV. k. Kombine Oral Kontraseptifler ile ön tedavi

Kombine oral kontraseptif ön tedavisi endojen gonadotropinleri suprese etmekte ve içindeki östrojen komponentine bağlı olarak östrojen reseptörlerini sensitize etmektedir. Lindheim ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada kombine OKT ön tedavisinin kötü over yanıtı olan olgularda siklus iptal oranlarını azalttığı ve yüksek gebelik oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁵⁴ Kötü over yanıtı hastalarda kombine OKT ön tedavisinin değeri geniş randomize çalışmalarla ortaya konmalıdır.

IV. l. Preimplantasyon genetik tanı, In-vitro maturasyon ve sitoplazma/nükleer transfer

Üremeye yardımcı tedavi yöntemlerinde laboratuvar teknikleri hızla gelişmektedir. Laboratuvar ortamında geliştirilen embriyolar üzerinde genetik inceleme yapılmasına ve seçilmiş olan sağlıklı embriyoların anne adayına transferine gebelik öncesi genetik tanı (preimplantasyon genetik tanı-PGT) adı verilmektedir. Kutup cisimciği biyopsisi teknik olarak blastomer biyopsisi ile aynıdır. I. Mayoz sırasında I. kutup cisimciği veya fertilizasyondan sonra II. mayoz bölünmedeki II. kutup cisimciği incelemesi kromozomal ayrılmama ve tek gen hastalıklarının tanısı için kullanılabilir. Verlinsky ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 831 oositin preimplantasyon gelişimi değerlendirilmiştir.⁵⁵ İyi ve kötü over yanıtı hastalarda I. kutup cisimciği morfolojisinin; embryo

kalitesi, blastokist ömrü ve embriyo transfer sonuçları için tahmin değerinin olmadığı bulunmuştur.

İn vitro maturasyon işleminde kadınların immatür oositleri toplanmakta ve bunlar in vitro olgunlaştırılarak sperm ile döllendirilmekte ve ICSI uygulanmaktadır. Böylece hasta uzun süreli ilaç tedavisinden, tekrarlayan ultrason ve hormon tetkiklerinden ve OHSS riskinden kurtulacaktır. Günümüzde rutin pratikte kullanılmayan ve araştırma aşamasında olan bu yöntem ile kötü over yanıtı hastalarda kortikal ovaryan doku biyopsisi ile daha fazla oosit toplanacak ve in vitro ortamda daha iyi bir foliküler gelişim sağlanabilecektir.

Keefe ve arkadaşları, ileri yaştaki kadınların oositlerinde, genç hastaların oositlerine göre daha sık mitokondriyal DNA delesyonları gözlemişlerdir.⁵⁶ Azalan enerji üretimi; intrasellüler transport mekanizmalarını etkilemekte ve reaktif oksijen ürünlerini artırarak mitotik hücre bölünmesine olumsuz etki etmektedir. Sitoplazmadaki bu değişimler aneuploidi oranını artırmaktadır. Bu nedenle sağlıklı donör oosit sitoplazmasının mikroenjeksiyon yöntemiyle kötü prognozlu oosite transferi ve nukleusu çıkarılmış sağlıklı oosite defektif oositin germinal vezikülünün transferi gündeme gelmiştir. Kötü over yanıtı hastalarda oosit kalitesini artıracığı umulan bu teknik beraberinde etik ve güvenlik sorunlarının da taşımaktadır.

V. Sonuç

Kötü over yanıtı hastalarda canlı doğum oranlarına etki eden ana faktör oosit kalite bozukluğudur. Oosit rezervini (oosit sayısı ve kalitesini) %100 güvenilirlik ile gösteren bazal ve dinamik bir test yoktur. Over yanıtının gerçek tek göstergesi stimulusya karşı verilen yanıt, implantasyon ve gebeliktir. Oosit kalite ve sayısını artırmaya yönelik birçok stimulusyon rejimi önerilse de, optimal stimulusyon protokolü henüz tam olarak belirlenmiş değildir. Prospektif çalışmalarda kanıtlanmasa da, flare-up protokoller daha yararlı gibi gözükmektedir. Geniş katılımlı, kontrollü, randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bunun sağlanabilmesi için kötü over yanıtının net olarak tanımlanması ve over rezervinin stimulusyon öncesinde doğru değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521-7.
2. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Fauser BC. 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;78:291-7.
3. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1431-4.
4. Fridstrom M, Akerlof E, Sjoblom P, Hillensjo T. Serum levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones in normal and poor-responding patients undergoing ovarian stimulation with urofollitropin after pituitary downregulation. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:25-8.
5. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419-24.
6. Brzyski RG, Muasher SJ, Drosch K, Simonetti S, Jones GS, Rosenwaks Z. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988;50:917-21.
7. 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;67:93-7.
8. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:900-3.
9. Dor J, Seidman DS, Ben-Shlomo I, Levran D, Karasik A, Mashiach S. The prognostic importance of the number of oocytes retrieved and estradiol levels in poor and normal responders in in vitro fertilization (IVF) treatment. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:228-32.
10. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998;70:671-5.
11. Pellicer A, Ballester MJ, Serrano MD, Mir A, Serra-Serra V, Remohi J, Bonilla-Musoles FM. Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone levels. *Hum Reprod* 1994;9:806-11.
12. Zelnick AJ, Schuler HM, Reichert LE Jr. Gonadotropin-binding sites in the rhesus monkey ovary: role of the vasculature in the selective distribution of human chorionic gonadotropin to the preovulatory follicle. *Endocrinology* 1981;109:356-62.

13. Hernandez ER, Hurwitz A, Vera A, Pellicer A, Adashi EY, LeRoith D, Roberts CT Jr. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors and their receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:419-25.
14. Lee DW, Grasso P, Dattatreymurthy B, Deziel MR, Reichert LE Jr. Purification of a high molecular weight follicle-stimulating hormone receptor-binding inhibitor from human follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:163-8.
15. Thiruppathi P, Shatavi S, Dias JA, Radwanska E, Luborsky JL. Gonadotrophin receptor expression on human granulosa cells of low and normal responders to FSH. *Mol Hum Reprod* 2001;7:697-704.
16. Luborsky JL, Thiruppathi P, Rivnay B, Roussev R, Coulam C, Radwanska E. Evidence for different aetiologies of low estradiol response to FSH: age-related accelerated luteinization of follicles or presence of ovarian autoantibodies. *Hum Reprod* 2002;17:2641-9.
17. Hurst BS, Zacur HA, Schlaff WD, Berkovitz GD. Use of granulosa-luteal cell culture to evaluate low and high clinical responses to menotropin stimulation. *J Endocrinol Invest* 1992;15:567-72.
18. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GJ, Hofmann GE. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril* 1994;61:97-101.
19. Muasher SJ. Treatment of low responders. *J Assist Reprod Genet* 1993;10:112-4.
20. Spandorfer SD, Chung PH, Kligman I, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. An analysis of the effect of age on implantation rates. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:303-6.
21. Roest J, van Heusden AM, Mous H, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The ovarian response as a predictor for successful in vitro fertilization treatment after the age of 40 years. *Fertil Steril* 1996;66:969-73.
22. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784-91.
23. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991-4.
24. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-4.
25. Martinez F, Barri PN, Coroleu B, Tur R, Sorsa-Leslie T, Harris WJ, Groome NP, Knight PG, Fowler PA. Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles. *Hum Reprod* 2002;17:634-40.
26. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Georg T, Rosenbaum P, Schmidt W. Comparison between cytokine concentration in follicular fluid of poor and high responder patients and their influence of ICSI-outcome. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:131-6.
27. 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;9:61-76.
28. Scott RT Jr. Evaluation and treatment of low responders. *Semin Reprod Endocrinol* 1996;14:317-37.
29. Padilla SL, Smith RD, Garcia JE. The Lupron screening test: tailoring the use of leuprolide acetate in ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991;56:79-83.
30. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-11.
31. Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril* 1995;64:1167-71.
32. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema 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;77:328-36.
33. Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SJ. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low-responder patients. *Fertil Steril* 1990;53:486-9.
34. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961-5.
35. van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ, Zeilmaker GH, Leerentveld RA. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod* 1993;8:369-73.
36. Eskandar M, Jaroudi K, Jambi A, Archibong EI, Coskun S, Sobande AA. Is recombinant follicle-stimulating hormone more effective in IVF poor responders than human menopausal gonadotrophins? *Med Sci Monit* 2004;10:6-9.
37. Adashi EY. Intraovarian regulation: the proposed role of insulin-like growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 1993;28;687:10-2.
38. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000099.
39. Olivennes F, Righini C, Fanchin R, Torrisi C, Hazout A, Glissant M, Fernandez H, Frydman F. A protocol using a low dose of gonadotrophin-releasing hormone agonist might be the best protocol for patients with high follicle-stimulating hormone concentrations on day 3. *Hum Reprod* 1996;11:1169-72.
40. Kowalik A, Barmat L, Damaro M, Liu HC, Davis O, Rosenwaks Z. Ovarian estradiol production in vivo. Inhibitory effect of leuprolide acetate. *J Reprod Med* 1998;43:413-7.

41. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, Martinez-Salazar FJ, Landazabal A, Remohi J, Pellicer A, Simon C. High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2000;15:2292-6.
42. Dirnfeld M, Fruchter O, Yshai D, Lissak A, Ahdut A, Abramovici H. Cessation of gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRH-a) upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:406-11.
43. 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;61:880-5.
44. Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, Scott RT Jr, Miller BT. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1018-23.
45. Ünlü C, Üstüner I, Sönmezer M. GnRH antagonistlerinin kontrollü ovaryan hiperstimulasyonunda kullanımı. *Review. Artemis* 2003;4:15-27.
46. Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, 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;20:455-60.
47. Prough S, Blackwell JL, Mc Nichol MW, Thibodeaux JK, Green H. Effect of GnRH antagonist on cancellation rates in IVF cycles. *Fertil Steril* 2003;80(suppl 3):182.
48. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:776-80.
49. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9.
50. 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;19:2031-5.
51. Edi-Osagie EC, Hooper L, McGinlay P, Seif MW. Effect(s) of assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001894.
52. Sallam HN, Sadek SS, Agameya AF. Assisted hatching--a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:332-42.
53. Keay SD, Lenton EA, Cooke ID, Hull MG, Jenkins JM. Low-dose dexamethasone augments the ovarian response to exogenous gonadotrophins leading to a reduction in cycle cancellation rate in a standard IVF programme. *Hum Reprod* 2001;16:1861-5.
54. Lindheim SR, Barad DH, Witt B, Ditkoff E, Sauer MV. Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:745-7.
55. Verlinsky Y, Lerner S, Illkevitch N, Kuznetsov V, Kuznetsov I, Cieslak J, Kuliev A. Is there any predictive value of first polar body morphology for embryo genotype or developmental potential? *Reprod Biomed Online* 2003;7:336-41.
56. Keefe DL, Niven-Fairchild T, Powell S, Buradagunta S. Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletions in oocytes and reproductive aging in women. *Fertil Steril* 1995;64:577-83.