

İN VİTRO FERTİLİZASYON SÜRECİNDE GERÇEKLEŞEN SIKLUS İPTALLERİ KLİNİĞİMİZE AİT VERİLER VE SINIFLAMA

M. Bulent ERGUN, Serhat SEN, Oguzhan KURU, Aslı NEHIR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Giriş: Modern hayat tarzı ve kadınların iş hayatında etkin olarak rol almalarının sonucu; fertil yaşlılık olarak tanımlanan geç çocuk sahibi olma isteği yardımcı üreme teknikleri uygulayıcılarının önemli bir sorunudur. Gonadotropinlere zayıf yanıt alınan olgular, ayrıca kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sürecinde hasta uyumsuzluğu veya yanlış tedavi seçimleri, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmesi ya da embriyo transferi ile ilgili sorunların ortaya çıkması halinde hekim ve hasta için zaman, moral ve ekonomik kayıplara yol açan siklus iptalleri infertilitenin kritik başlıklarından biridir.

Amaç: Kliniğimizde çeşitli nedenlerle IVF siklusu iptal edilen olgulara ait klinik ve biyokimyasal verileri analiz etmek, bu konuda standardizasyon sağlamak üzere bir sınıflama geliştirmektir.

Gereç ve yöntemler: 2002-2009 yıllarında kliniğimizde IVF planlanan çeşitli nedenlerle KOH, ovum pick-up (OPU) ve embriyo transfer iptalleri yapılan olgular üç ana gruba ayrılıp veritabanı oluşturularak kaydedildi. Bu olgulara ait veriler demografik veriler; yaş, infertilite süresi ve türü, siklus öncesi menses 3.gün FSH, E2 ve antral folikül düzeyleri, IVF sürecine ait veriler; uygulanan protokol, gonadotropin türü ve toplam dozu, antagonist protokollerde antagonist uygulama süre ve dozu alt başlıklarında analiz edildi. Değerlendirmenin ana kriteri iptal endikasyonu ve zamanlaması olarak belirlendi. Ortalama, üst ve alt değerler sunuldu. Kıyaslamalı tablolar oluşturuldu.

Sonuç: Kliniğimizde embriyo transferi aşamasına ulaşamayan 175 siklusun en çok KOH sırasında iptal edildiğini (%69.7), bu grupta en büyük dilimi %60 ile düşük over yanıtı hastaların oluşturduğunu görmekteyiz. OPU iptalleri 12 olguda (%6.8) görülmüş olup, bu grupta ilk sırada %4.5 ile testiküler sperm ekstraksiyonunda (TESE) sperm bulunamaması yer almıştır. Embriyo transfer iptali %23.5 oranında olup bu bölümde en önemli oranı %16.5 ile fertilizasyonun gerçekleşmemesi ile sonuçlanan grup oluşturmuştur. IVF siklus iptallerinde önerdiğimiz sınıflamanın rutin uygulanması ile IVF siklus başarısızlıklarının değerlendirilmesi ve istatistiksel analizinde standardizasyon sağlanabilecektir.

Anahtar sözcükler: IVF siklus iptali, siklus iptallerinin sınıflaması

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 3 Sayfa: 188- 94

CANCELLATIONS OF PROGRESS OF IN VITRO FERTILIZATION TREATMENT CYCLES DATA OF OUR CLINIC AND CLASSIFICATION

SUMMARY

Introduction: A major problem of practitioners of assisted reproductive techniques (ART) is fertile aging, which is defined by the desire to have children in later years of life as a result of most women take an active role in the modern way of life and business life. One of the critical titles of infertility treatment is controlled ovarian hyperstimulation cycle cancellations are related with poor response to gonadotropins, patient incomppliance, choosing wrong treatment technique, ovarian hyperstimulation syndrome, embryo transfer procedure problems. This issue also causes money, motivation and time lose for both patients and physicians.

Aim: To analyze the clinical and biochemical data of patients for various reasons of canceled IVF cycle in our clinic and to ensure standardization in this regard is to develop a classification.

Material and methods: Between the years 2002 and 2009 in our infertility clinic, patients whom are enrolled to IVF treatment and cancelled during KOH, ovum pick-up (OPU) or embryo transfer process were seperated in three main groups by creating a database. The selected datas were; patient age and infertility etiology and during interval as demographic datas, selected gonadotropin regimen and total dose administrated. The main criteria was obtained as the indication of cancellation and timing of the cancellation. Mean, highest and lowest values were shown in the created tables.

Outcome: Most of the 175 patients whom were failed to reach the embryo transfer stage were in the group of KOH process (69,7 %). In this particular group the most common indication was poor response to gonadotropins (60 %). In 12 cases (6,8 %) OPU cancellation was done, 8 of the male couple suffered from aspermia. Embryo transfer failure was observed in 23,5 % of patients, in this subgrup the main problem was fertilization failure. The routine implementation of classification system of IVF cycle cancellation which we propose will help evaluating ART failure and the standardization will be provided.

Key words: classification of cycle cancellations, IVF cycle cancellation

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 3 Pages: 188- 94

GİRİŞ

Yardımcı üreme tekniklerinin hızla gelişmesi infertil çiftler ve hekimlerde büyük heyecan uyandırmış, otuz yıl kadar öncesinde gebelik şansı olmayan olgularda bugün yüzgüldürücü sonuçlar alınabilmesi ileriki zamanlar için daha büyük hedefler geliştirilmesini öngörmüştür. Modern hayat tarzının yaygınlaşması ve kadınların meslek hayatında etkin roller üstlenmesi gebelik planlarını ertelemelerine yol açmış, yardımcı üreme tekniklerine gereğinden fazla bir güven duymalarına zemin hazırlamıştır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve endometriozis sıklığında artışa bağlanan tuboperitoneal faktör ve erkek faktöründe artan oranlar göz önüne alındığında, ileri yaştan bağımsız olarak in vitro fertilizasyon (İVF) başarısızlığı ihtimali ortaya çıkmaktadır. Uzun, masraflı ve anksiyete uyandıran bir süreç olarak İVF

denemeleri henüz embriyo transferi aşamasına geçilemeden sonlanabilmekte, buna bağlı olarak; zaman, para ve moral kaybı olabilmektedir. İVF’de siklus iptalleriyle çeşitli nedenlerle karşılaşılabilir. Bu da İVF başarısızlığında rol alan önemli bir etmendir. Her ne kadar siklus iptali terimi kullanılmaktaysa da terminolojide bir belirsizlik ya da boşluk bulunmaktadır. Esas olarak İVF siklus iptali bir tanımı içermektedir. İVF sürecinin hangi aşamasında iptalin yapıldığı hakkında net bir fikir vermemektedir. Dolayısıyla bu terminolojinin doğru olarak kullanılabilmesi için bir sınıflamaya ihtiyaç vardır. İVF siklusu iptalinde önerdiğimiz sınıflama Tablo I’de sunulmuştur. İptal oranları çeşitli kliniklerde demografik verilere bağlı değişmekle birlikte erkek faktörü dışlandığında over yanıtı önem kazanmaktadır⁽¹⁾. Biz de bu tanımlayıcı çalışma eşliğinde literatür bilgileri gözden geçirilerek infertilite

tedavisinin önemli handikaplarından siklus iptallerinin kliniğimizdeki etyolojik spektrumu ve olgulara ait verilerin detaylı analizini sunuyoruz.

Tablo I: İVF siklus iptal sınıflaması.

1. KOH ¹ iptali	HCG günü öncesinde yapılan siklus iptallerini kapsar
2. OPU ² iptali	HCG gününden sonra ovum aspirasyonunun yapılamaması
3. ET ³ iptali	Embriyo transferi yapılamaması

¹: kontrollü ovaryan hiperstimülasyon, ²: ovum pick-up, ³: embriyo transferi

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2002-2009 yılları arasında kliniğimizde uygulanan 1848 İVF siklusu retrospektif olarak tarandı. 163 hastada embriyo transferi yapılamayan 175 siklus belirlendi ve stimülasyon sürecinde durdurulan olgular siklus iptali, stimülasyonu tamamladığı ve oosit aspirasyonu yapıldığı halde embriyo transferi aşamasına ulaşamayan olgular durdurulan İVF süreci olarak tanımlandı. Demografik ve İVF sürecine ait ana başlıklarda veriler toplandı. Buna göre demografik verilerde; yaş, infertilite etyolojisi ve süresi, cerrahi anamnez, İVF sürecine ait verilerde stimülasyon protokolü, gonadotropin ajanı ve toplam uygulama dozu, stimülasyon süresi ve siklus iptal zamanlaması kaydedildi. Ana sonuç iptal endikasyonu olarak belirlendi ve taranan veriler siklus iptali ve durdurulan İVF süreci ana gruplarında, bu endikasyonlara ait alt gruplarda analiz edildi. Buna göre alt gruplar siklus iptallerinde düşük over yanıtı, hasta uyumsuzluğu, anatomik nedenler, OHSS gelişimi, durdurulan İVF sürecinde fertilizasyon başarısızlığı, erkek faktörü olarak belirlendi. Düşük over yanıtı için Garcia ve ark. tanımladığı kriterler kullanıldı (bkz. Tartışma)^(2,3). Düşük over yanıtı olguların büyük çoğunluğu oluşturduğu görülerek

bu gruba ait veriler kendi içerisinde tablolarla özetlendi.

Buna göre KOH iptalleri; düşük over yanıtı, gonadotropin protokollerine uyulmaması (hasta uyumsuzluğu), OHSS, OPU iptalleri; TESE' de sperm yokluğu, HCG uygulama hataları (yanlış ilaç, ilaç yapılmaması gibi hasta uyumsuzlukları), oosite veya teknik yetersizliklere bağlı embriyo elde edilememesi veya transfer gerçekleştirilememesidir.

SONUÇLAR

Kliniğimizde 2002-2009 yılları arasında toplam 1848 sikludan 175' de (%9.4) siklus iptaline gidilmiş veya embriyo transferi yapılamamıştır. 122 (%69.7) olguda kontrollü ovaryan stimülasyon aşamasında siklus iptali yapılmıştır. Bunların 105 olguluk bölümünde (%60) düşük over yanıtı olduğu bulunmuştur. Diğer endikasyonlar sırasıyla hasta uyumsuzluğu 7 (%4), uterin patolojiler (endometriyal polip, gros myomlar) 7 (%4), ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) 3 (%1.7) olguda saptandı. OPU iptali yapılan 12 (%8.5) olgudan sekizinde (%4.5) testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE veya micro TESE) sperm elde edilememesi (erkek faktörü), üçünde hastanın HCG'sini yaptırmaması ve birinde kontrole gelmeyerek spontan ovulasyon olmak üzere 4 olguda (%4) hasta uyumsuzluğu görüldü. Embriyo transfer iptali yapılan 41 olgunun (%23.2) otuzbirinde (%17.7) fertilizasyon oluşmamış, sekiz olguda boş (blighted) ovum görülmüş, bir vakada (%0.5) servikal stenoz, diğer vakada kavite pasajını bozmuş 7 cm'lik myom görüldüğü için transfer yapılmamış. Olguların ortalama yaşları 34.25 (20-44), fertilizasyon başarısızlığı olan grupta ortalama yaş 36(28-43), düşük over yanıtı grupta 35.7 (25-44), diğerlerinde 32.1 (20-38) olarak hesaplandı. İnfertilite etyolojilerine göre 74 olgu (%42) açıklanamayan infertilite, 67 olgu

Tablo II: İVF süreci iptal sebeplerine göre olguların yüzdesel dağılımı.

KOH* sırasında siklus iptali		OPU** iptali		Embriyo transfer iptali	
Düşük over yanıtı	105 % 60	TESE' de sperm çıkmaması	8 %4.5	Fertilizasyon başarısızlığı	31 %17.7
Hasta uyumsuzluğu	7 % 4	Hasta uyumsuzluğu	4 %2.3	Boş folikül	8 %4.5
Uterin patolojiler	7 % 4			Servikal stenoz	1 %0.5
OHSS	3 % 1.7			Uterin patoloji	1 %0.5
Toplam	122 % 69.7		12 %6.8		41 %23.5

*: kontrollü ovaryan hiperstimülasyon, **: ovum pick up

Tablo III: En geniş olgu alt gruplarında demografik ve İVF sürecine ait verilerin özeti.

Sebepler*	Ort ¹ yaş	İnf ² .etyoloji**	İnf.süre	Stm ³ .protokol			Stm.süre	Ort.St doz	Ort.iptal günü ⁴
				Ant%	Kısa %	Uzun%			
Düşük over yanıtı	35.7	Açıklanamayan (%47)	8.6	64	6.6	28.5	11.2	4200	13.5
Fertilizasyon başarısızlığı	36	Açıklanamayan (%39)	7.5	66	8	26	9.1	3683	-
Hasta uyumsuzluk	31	Açıklanamayan	2.3	68	6	26	8.6	2355	9.8
OHSS	32	Ovulatuvar(%66)	4.1	33	-	66	7.0	2053	7.6
Diğer	33.5	Male (%72)	6.8	61	10	29	9.4	3024	11.1

*: siklus iptal endikasyonu, **: en sık etyoloji belirtilmiştir ¹: ortalama, ²: infertilite, ³: standart, ⁴: ortama iptal gün

(%38) erkek faktörü, 18 olgu (%10) tubal faktör, 13 olgu ovulatuvar faktör (%7.4), 3 olguda (%1.7) mikst olarak sıralanmaktaydı. Bu sınıflama siklus öncesi yapılan birincil değerlendirilmede tetkik edilen üçüncü gün hormon profili, sperm analizi ve androloji konsültasyonu, transvaginal ultasonografi ve histerosalfingografiye göre yapıldı. Olguların ortalama infertilite süresi 8.6 yıl (1-20) olup, 24 (%13) olguda pelvik bölgede cerrahi öyküsü, 16 (%9.1) olguda histeroskopi anamnezi bulundu. Pelvik cerrahi öyküsü olan 19 hastanın (%79) düşük over yanıtı olan grupta olduğu görüldü.

İVF sürecinde; 116 siklusta antagonist (%66), 47 siklusta (%26) uzun agonist, 12 siklusta (%6.8) kısa agonist stimülasyon protokolu uygulandı. Düşük over cevaplı olgularda benzer oranlarda, 68 antagonist (%64.4), 30 uzun agonist (%28.5), 7 kısa agonist (%6.6) protokol uygulandığı görüldü. Ortalama indüksiyon süresi 9.06 gün⁽³⁻¹⁸⁾, ortalama stimülasyon dozu rekombinant FSH(rFSH) kullanılan 101 olguda 3100 İÜ (650-6750), human menopozal gonadotropin (HMG) kullanılan 54 olguda 2760 İÜ (900-4700), kombine ajan kullanılan 20 olguda 2000 İÜ (800-3100) rFSH, 1800 İÜ (600-2100) HMG uygulanmıştır. Ortalama siklus iptal süresi 11 gün⁽³⁻²²⁾ olarak saptanmıştır. Fertilizasyon başarısızlığı olan otuzbir olgunun yirmidokuzunda(%93) oositlerin grade 2 ve altında olduğu ve bu olguların ortalama yaşlarının 36⁽²⁸⁻⁴³⁾ olduğu görülmüştür.

Over yanıtını predikte etmek için uygulanan testlerden rutinde en sık kullanılan siklusun 3. gününde bakılan estradiol (E2) ve FSH, antral folikül sayıları (AFS) ve aspire edilen oosit sayıları(AOİ) siklus iptali yapılan grup içinde düşük over yanıtı olgu grubu ve diğerlerinde kıyaslamak üzere iki grup halinde Tablo IV'te özetlendi. Hasta uyumsuzluğu olarak bildirdiğimiz gruplarda üç olgu HCG'sini, üç olgu antagonistini

yaptırmamış, dört olgu gonadotropinlerini tek seferde yaptırmış, son olarak bir olgu kontrol zamanında gelmeyerek spontan ovule olmuştur.

Tablo IV: Grup 1: düşük over yanıtı olgular, grup 2: fertilizasyon başarısızlığı diğer etyolojik alt gruplar.

	E2	FSH	AFS	AOİ
Grup1	53,63pg/dl	11.836mlU/ml	1.6	0.8
Grup 2	45,27pg/dl	9.47mlU/ml	4.1	9

TARTIŞMA

İVF sikluslarında global iptal oranına ilişkin literatürde bildirilmiş benzer bir veriyle karşılaşmadık. Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizdeki İVF siklus iptali yapılan olgulara ait karakteristikler irdelendi. Benzer çalışmalarda düşük over yanıtı %9 ile %24 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir⁽³⁾. Oranlardaki değişkenliği açıklayan en temel faktör; düşük over yanıtı konsepti üzerinde tanımlamada konsensus oluşmamasıdır. Bu terim ilk kez 1983'te Garcia ve ark. tarafından; standart stimülasyon rejimi olarak uygulanan 150 İÜ/gün HMG'ye cevaben pik E2 konsantrasyonunun <300 pg/ml olması, az sayıda folikül gelişmesi ve aspirasyonda yetersiz oosit elde edilmesi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde de çeşitli kriterler ile değişik tanımlamalar yapılmakla birlikte temel kriterler; gelişen folikül sayısı veya elde edilen oosit miktarıdır. Bazı otörler gelişen 5 folikül altını^(4,5), bazıları da aspire edilen 5 oositin altını⁽⁶⁻⁸⁾ overin zayıf yanıtı olarak nitelendirmişlerdir.

Etyolojide üzerinde en çok vurgulanan etken, çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak bulunan, ileri anne yaşıdır (Tablo I). Uygulanan bir

İVF siklusunda stimülasyona yanıt alınamaması düşük over yanıtını göstermekle birlikte aynı olgular bir başka siklusta %64'lere varan oranlarda normal yanıt verebilirler⁽¹¹⁾. Bu durum göz önüne alındığında düşük over yanıtına standart yaklaşım oluşturulması mümkün gözükmemekle birlikte bu olguları önceden predikte edebilmesi ve uygun stratejiler geliştirilmesi daha önceden değinilen sorunları önlemek açısından oldukça önem taşımaktadır. Bu amaçla son 20 yıl içinde birçok over revervi prediksyon testi geliştirilmiştir. Son zamanlarda moleküler düzeydeki analizlerden GnSAF üretimi ve bioaktivitesi⁽¹²⁾ ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)⁽¹³⁾ prediktif değer bağlamında öne çıkmaktadır. Tüm bu biokimyasal analizler bir yana oldukça basit ve non-invazif yöntem olarak ultrasonografi prediktif yöntemler arasında sensitivite ve spesifite oranları ile daha kıymetli prediksyon sağlamaktadır. Tarihsel gelişimine bakıldığında 1997'de over hacmi ölçümü⁽¹⁴⁾, 1998'de basal antral folikül sayımı⁽¹⁵⁾ ve 1999'da over stromasının kan akımı doppler analizi⁽¹⁶⁾ önerilen tekniklerdir. Diğer tüm prediktif testlerle kıyaslandığında uygulama kolaylığı ve doğruluk oranları ile bir adım önde görünmektedir^(17,18). Bu bağlamda over rezervi testlerinin bir kadının kendi yaş grubuna göre over yanıtını ölçmeyi hedeflediğini ve bu durumun aslında over rezervi değerlendirmesinde kronolojik yaşın değerlendirilecek ilk basamak olduğunu telkin etmektedir. Burada detaylandırılan testlerin en büyük katkısı da genç bir kadındaki over cevabının az olabileceği, yaşlı bir kadında da beklenmedik şekilde normal olabileceğini öngörmeye yardımcı olabilesidir.

Bir diğer konu bu hastalara uygulanacak stimülasyon protokolleridir. Zayıf over yanıtı olgularda kliniğimizin yaklaşımı %64 oranıyla antagonist protokol uygulanması eğilimindedir. GnRH antagonist ile stimülasyonda amaç prematür LH salınımını engellemek ve folikülleri gonadotropinlere hazırlayarak GnRH analoglarının ovar reseptörlerini suprese edici özelliğini ortadan kaldırmaktır⁽¹⁹⁾. Bu hipotezi destekleyen ve flare-up agonist protokollere üstünlüğünü göstermiş bir prospektif⁽²⁰⁾, gebelik sonuçlarını geliştirdiğini gösteren biri randomize⁽²¹⁾ diğeri retrospektif olgu kontrollü⁽²²⁾ iki çalışma yayınlanmıştır. Buna göre bu grup hastalarda en sık kullanılan yüksek doz gonadotropin verilmesi ve GnRH agonisti ile flare-up rejimine göre daha az siklus iptali olduğu,

daha çok oosit elde edildiği ancak gebelik oranlarında belirgin bir iyileşme olmadığı kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda normal over yanıtı bir kontrol grubu oluşturulmadığı için bu yönde bir sonuca varamamakla birlikte kliniğimizin düşük over yanıtı olgulara yaklaşımda antagonist protokolü ağırlıklı olarak benimsediği görülmektedir. Diğer nedenlerle İVF süreci tamamlanamayan olgularla kıyaslandığında düşük over yanıtı olgularda toplam indüksiyon dozu, hastaların yaş ortalaması ve indüksiyon sürelerindeki fazlalık literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Siklus iptali yapılan OHSS gelişmiş olgulara bakıldığında aynı yıllar arasında orta ve ağır OHSS nedeniyle hospitalize edilen 32 olgumuzun olduğunu, bunların 3 tanesinde siklus iptaline gidildiğini görmekteyiz. OHSS'li olguların karakteristikleri başka bir makalede detaylı olarak analiz edilmişti, burada uygun vakaların seçilmesi ve gereği halinde coasting yapılarak siklusa devam edilebileceğini düşünüyoruz.

İVF sürecinin uzun ve yerine göre meşakkatli olduğunu belirtmiştik. Olgular İVF sürecinde aktif olarak rol almakta bu nedenle belki diğer pekçok tedavi modalitesine göre daha detaylı bilgilendirilmeyi ve rolünü algılayana dek hemşire ve hekim başta olmak üzere tedavi yürüten tüm personelin tekrarla açıklama yapması gerekebilmektedir. Kliniğimizde yirmi yılın üzerinde mesleki deneyimi olan hemşire, hekimler ve uzmanlı öğrencilerin bu misyonu eksizsiz yerine getirdiğini düşünmekle birlikte hasta uyumsuzluğuna bağlı %6'lık iptal oranı hasta ileşimine daha da dikkat etmek gerektiği gerçeğini göstermektedir. Diğer önemli nokta endometriyal polip nedeniyle siklus iptali yapılan üç olguda da siklus başında endometriyumları doğal görünmekteydi. Stimülasyon esnasında farkedildiği veya geliştiği düşünülürdü. Bu bağlamda özellikle kavitesi düzensiz görünen olgular başta olmak üzere İVF öncesi ofis histeroskopik değerlendirme bu nedenle oluşabilecek siklus iptallerinin ve İVF başarısızlıklarının önüne geçmeye yardımcı olabilir.

Kliniğimizde öğretim üyeleri İVF olgularının yönetimini rotasyonlarla sürdürmekte olması ve infertilite tedavisinde myomlara yaklaşımda genel olarak fikir birliği olmaması nedeniyle siklusa başlanan beş olguda diğer öğretim üyesi siklus iptaline gitmeyi uygun görmüştür. Bir vakada da servikal stenoz nedeniyle embriyo transferi yapılamamıştır.

Fertilizasyon başarısızlıklarında en önemli sebep yine ovaryan yaşlanmayla ilintili olduğu literatür

bilgileri ile uyumlu bulunan oosit kalitesinde azalma olarak görülmüş, labaratuvar hataları anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak oosit kalitesizliği nedeniyle fertilize olamayan 29 olgu ve düşük over yanıtı 113 olgu İVF süreci transfer aşamasında bozulan 175 olgunun %81 ile önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve gebeliğin geciktirilmesine yönelik seküler trend önlemediği sürece bu olgulara ait tedavi alternatifini geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Zhen & J. Qiao & R. Li & L. N. Wang & P. J. The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples X. M. Assist Reprod Genet (2008) 25:17-22 DOI 10.1007/s10815-007-9187-9.
- Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. HMG/HCG follicular maturation for oocytes aspiration: phase II, 1981. Fertil Steril. 1983; 39: 174- 1791.
- Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J Obstet Gynaecol. 1997; 14(5): 521- 7.
- 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(5): 961- 5.
- Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bollina 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.
- Cheung LP, Lam PM, Lok IH, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocols in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2005; 20: 616- 21.
- Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. Fertil Steril. 2000; 73: 667- 76.
- Pellicer, A., Ballester, M.J., Serrano, M.D., Mir, A., Serra-Serra, V., Remohi, J. and Bonilla-Musoles, F.M. (1994) Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal FSH levels. Hum. Reprod., 1994; 9: 906- 11.
- Klinkert ER, Broekmans FJ, Billman CW, Te Velde ER. A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. Fertil Steril 2004; 81: 1247- 53.
- Martinez, F., Barri, P.N., Coroleu, B., Tur, R., Sorsa-Leslie, T., Harris, W.J., Groome, N.P., Knight, P.G. and Fowler, P.A. (2002) 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.
- Oosterhuis, G.J.E., Vermes, I., Lambalk, C.B., Michgelsen, H.W. and Schoemaker, J. (1998) Insulin like growth factor(IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in fluid from human stimulated follicles. Hum. Reprod., 1998; 13: 285- 9.
- Lass, A., Skull J., McVeigh, E., Margara, R. and Winston, R. (1997) Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. Hum. Reprod., 1997; 12: 294- 7.
- Chang, M., Chiang, C., Hsieh, T., Soong, Y. and Hsu K. (1998) Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil. Steril., 1998; 69: 505- 10.
- Engmann, L., Sladkevicius, P., Agrawal, R., Bekir, J.S., Campbell, S. and Tan, S.L. (1999) Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. Fertil. Steril., 1998; 71: 22- 9.
- Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA and Scott RT (2000) Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2000; 74: 512- 7.
- Erdem M, Erdem A, Gursoy R and Biberoglu K (2004) Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. J Assist Reprod Genet 2004; 21: 37- 45.
- Kenigsberg, D., Littman, B.A., Williams, R.F. and Hodgen, G.D. (1984) Medical hypophysectomy II: Variability of ovarian response to gonadotrophin therapy. Fertil. Steril., 1984; 42: 116- 26.
- Akman, M.A., Erden, H.F., Tosun, S.B., Bayazit, N., Aksoy, E. and Bahceci, M. (2001) Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. Hum. Reprod., 2001; 16: 868- 70.
- Craft, I., Gorgy, A., Hill, J., Menon, D. and Podsiadly, B.(1999) Will GnRHantagonists provide new hope for patients considered difficult responders' to GnRH agonist protocols? Hum. Reprod., 1999; 14: 2959- 62.

22. Akman, M.A., Erden, H.F., Tosun, S.B., Bayazit, N., Aksoy, E. and Bahceci, M. (2000) Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum. Reprod.*, 2000; 15: 2145- 7.