

## ZAYIF OVER YANITLI HASTALARDA MİKRODOZ GnRH AGONİST PROTOKOL İLE GnRH ANTAGONİST/LETRAZOL PROTOKOLUN KARŞILAŞTIRILMASI

Yiğit ÇAKIROĞLU, Şule Yıldırım KÖPÜK, Orkun BAŞARIR, Serdar FİLİZ, Birol VURAL

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yardımla Üreme Teknikleri Merkezi, Kocaeli

### ÖZET

**Objektif:** Zayıf over yanıtı hastalarda mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrazol (AL) protokolünün karşılaştırılması.

**Planlama:** Randomize klinik çalışma.

**Ortam:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımla Üreme Merkezi.

**Hastalar:** Zayıf over yanıtı (ZOY) tanısı konulan toplam 55 hasta rastgele randomize edilerek MDL ya da AL protokolu uygulandı.

**Girişim:** ZOY, ESHRE Bologna kriterlerine göre üç kriterden ikisinin mevcut olması halinde konuldu. MDL grubunda (n=27) siklusun birinci gününde 40µg/0.2 cc subkutan leuprolid asetat günde iki kez uygulandı. Siklus 2. gününde gonadotropin stimülasyonu 450-600 IU ve/veya 150 IU insan menapozal gonadotropin (hMG) leuprolid ile eş zamanlı uygulandı. AL grubunda (n=28) spontan menstrüasyonun 2. gününde 5 mg letrozol 5 gün süre ile ve siklusun 5. gününden itibaren gonadotropin stimülasyonu 450-600 IU ve/veya 150 IU hMG uygulandı.

**Değerlendirme Parametreleri:** Zayıf over yanıtı hastalarda mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrazol (AL) protokolünün sonuçlarını karşılaştırmak.

**Sonuç:** Stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu (IU), pik E2 (pg/ml) ve OPU günü endometrial kalınlık AL grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. MDL grubunda siklus iptali belirlenmezken, AL grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla oranda (%35.7, p<0.001) siklus iptali belirlendi. Toplam oosit sayısı (3.7±2.9'a karşılık 2.7±2.2), transfer edilen embryo sayısı (1.4±0.5'e karşılık 1.4±1.9), gebelik oranları (3/27'e (%11.1) karşılık 2/28 (%7.1)) ve implantasyon oranları (3/36'e (%8.3) karşılık 2/22 (%9.1)) arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

**Yorum:** Zayıf over yanıtı hastalarda AL protokol, MDL protokole belirgin üstünlüğü olmamasına karşılık alternatif olarak uygulanabilir.

**Anahtar kelimeler:** letrozol, mikrodoz, zayıf over yanıtı

**Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 3, Sayfa: 132- 7**

## COMPARISON OF MICRODOSE GnRH AGONIST PROTOCOL WITH GnRH ANTAGONIST/LETRAZOLE PROTOCOL IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESPONSE

### SUMMARY

**Objective:** To compare microdose GnRH agonist (MDL) protocol with GnRH antagonist/letrazole (AL) protocol in patients with poor ovarian response.

**Design:** Randomised clinical trial.

**Setting:** Kocaeli University Assisted Reproductive Centre.

**Patients:** Fifty-five patients with the diagnosis of poor ovarian response (POR) were randomized and performed either MDL or AL protocol.

**Interventions:** POR was diagnosed according to ESHRE Bologna criteria in case of presence of 2 out of 3 criteria. In the MDL group (n=27), 40µg/0.2 cc subcutaneous leuprolid acetate was given two times a day starting on the first day of menstrual cycle. On the second day of the cycle, gonadotrophin stimulation was started at 450-600 IU and/or 150 IU human menopausal gonadotrophin (hMG) along with leuprolid. In the AL group (n=28), 5 mg letrozole was given for 5 days starting on the second day of the spontaneous cycle and after the 5th day of the cycle, 450-600 IU and/or 150 IU hMG was given.

**Main Outcome Measures:** To compare the outcomes of MDL protocol with AL protocol in patients with poor ovarian response.

**Results:** Stimulation days, total gonadotrophin dose (IU), peak E2 (pg/ml) levels, and endometrial thickness were found to be statistically significantly lower in the AL group. While no cases of cycle cancellation was detected in the MDL group, statistically significantly higher rates of cycle cancellation (%35.7, p<0.001) was detected in the AL group. No statistically significant differences were detected in total oocyte numbers (3.7±2.9 vs 2.7±2.2), number of transferred embryos (1.4±0.5 vs 1.4±1.9), pregnancy rates (3/27 (%11.1) vs 2/28 (%7.1)) and implantation rates (3/36 (%8.3) vs 2/22 (%9.1)) in between the groups.

**Comment:** Although AL protocol is not superior to MDL protocol in poor ovarian response patients, it may be used as an alternative protocol.

**Key words:** letrozole, microdose, poor ovarian response

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 3, Pages: 132- 7*

### GİRİŞ

Zayıf over yanıtı hastalar yardımıyla üreme teknikleri merkezlerinde önemli bir hasta grubunu oluşturmakta olup %9-24 oranında prevalansa sahiptir<sup>(1)</sup>. Zayıf over yanıtı en son olarak ESHRE Bologna kriterlerinde tanımlanmıştır<sup>(2)</sup>.

Zayıf over yanıtı hastalarda çeşitli tedavi stratejileri uygulanmakta olup, tedavi protokollerinin birbiri üzerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır<sup>(3-5)</sup>. Bu bağlamda, FSH dozunun artırılması, mikrodoz GnRH agonist protokol, stop GnRH agonist protokol, GnRH antagonist/letrazol protokol, agonist-antagonist protokol ve tedavi rejimlerine büyüme hormonu, transdermal testosteron eklenmesi önerilmiş olup benzer gebelik oranları bildirilmiştir<sup>(6-8)</sup>.

Letrozol, bir aromataz inhibitörü olup estradiol

sentezini engelleyerek negatif feedback'i azaltır ve endojen gonadotropin salgılanmasını artırır<sup>(9)</sup>. Ayrıca letrozol, over içi androjen düzeyini ve granuloza hücrelerindeki FSH reseptör ekspresyonunu artırarak FSH'ya over yanıtının artmasına yardımcı olur<sup>(10)</sup>. Letrozol uygulananın hem over içerisinde hem de endometrium üzerinde etkileri mevcuttur<sup>(11,12)</sup>. Letrozol, over içi hiperandrojenik ortam oluşumu ve FSH uyarımı neticesinde daha fazla oosit elde edilmesini sağlarken, diğer yandan da endometrial P450 aromataz enzimini baskılayarak endometrial reseptiviteyi artırabilir.

Çalışmamızda, zayıf over yanıtı hastalarda mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrazol (AL) protokolünün karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2011- Temmuz 2012 tarihleri arasında zayıf over yanıtı (ZOY) tanısı konulan toplam 55 hasta rastgele randomize edilerek MDL ya da AL protokolu uygulandı. Lokal etik kurulu tarafından onaylan çalışmada, alınan yazılı onam sonrası hastalar başvuru sıralarına göre 2 gruptan birine kapalı zarf usulü rastgele randomize edildi. Tedavi protokolü yönetiminde yer alan doktorlar ve embryologlar çalışma grupları hakkında bilgi sahibi değillerdi.

ZOY, ESHRE Bologna kriterlerine göre aşağıdaki üç kriterden ikisinin mevcut olması halinde konuldu (1): ileri yaş ( $\geq 40$ ) ya da ZOY açısından risk faktörü, en az 150 IU FSH/gün uygulanmasına karşılık siklus iptali (3'den az folikül gelişmesi halinde) ya da 4'den az oosit elde edilmesi ya da anormal over rezerv testi varlığı (AMH  $<0.5-1.1$  ng/ml ya da AFS'nın  $<5-7$  folikül olması). MDL grubunda (n=27) siklusun birinci gününde 40µg/0.2 cc subkutan leuprolid asetat (Lucrin; Abbott, Fransa) günde iki kez uygulandı. Siklus 2. gününde gonadotropin stimülasyonu 450-600 IU (rastgele randomize edilerek Gonal F; Merck Serono, İsviçre ya da Puregon; MSD, Hollanda) ve/veya 150 IU hMG (Menogon; Ferring, Almanya) leuprolid ile eş zamanlı uygulandı. AL grubunda (n=28) spontan menstruasyonun 2. gününde 5 mg letrozol (Femara; Novartis, ABD) 5 gün süre ile ve siklusun 5. gününden itibaren gonadotropin stimülasyonu 450-600 IU ve/veya 150 IU hMG uygulandı. Dominant folikül 14 mm boyuta ulaştıncaya, rastgele randomize edilerek subkutan cetrotireks/ganireks 0.25/gün (Cetrotide; Merck Serono, İsviçre ya da Orgalutron; MSD, Hollanda) uygulandı.

Hastalar serum E2, LH ve progesteron düzeyleri ile ve seri transvajinal ultrasonografik ölçümler ile takip edildi. Ultrasonografik ölçümlerde ortalama 18 mm'ye ulaşan en az iki folikül ya da 17 mm'ye ulaşan en az 3 folikül belirlendiğinde, 250 mcg subkutan rekombinant koriogonadotropin alfa (rHCG) (Ovitrelle; Merck Serono, İsviçre) uygulandı. Monofoliküler gelişim ( $>17$  mm tek folikül gelişmesi) halinde ya da hCG günü serum progesteron düzeyi 1.5 ng/ml'nin üzerinde olması halinde siklus iptali önerildi.

Oosit toplama işlemi (OPU) transvajinal ultrasonografi eşliğinde rHCG uygulamasından 34-36 saat sonra gerçekleştirildi. İntrastoplazmik sperm injeksiyon (ICSI) işlemi tüm olgulara uygulandı. En yüksek morfolojik kalitede embryolar OPU sonrası 2-

3. günde ultrasonografi eşliğinde uterin kavite içerisine transfer edildi. OPU günü başlamak kaydıyla vajinal progesteron (Crinone Jel %8; Merck Serono, İsviçre) luteal destek amacıyla uygulandı. Embryo transferinden 12-14 gün sonrasında serum ( $\beta$ -hCG) tayini yapıldı. Luteal destek ( $\beta$ -hCG negatif olan hastalarda kesilirken, pozitif saptanan hastalarda 10. gebelik haftasına kadar devam edildi. Klinik gebelik tanısı ultrasonografik incelemede gestasyonel kese içerisinde fetal pol ve kardiyak aktivitenin belirlenmesi ile konuldu.

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

## SONUÇLAR

Hastalara ait özellikler Tablo I'de karşılaştırılmıştır. Yaş, vücut kütle indeksi, 3. gün hormon profilleri, AMH düzeyleri ve daha önceki denemeleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık izlenmedi.

**Tablo I:** Hasta özelliklerinin mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrozol (AL) protokolu uygulanan gruplar arasında karşılaştırılması.

Hasta Özellikleri	MDL (n=27)	AL (n=28)	P
Yaş (yıl)	36.1±5.3	34.4±5.4	0.25
VKİ	21.3±2.8	24.7±4.4	0.45
3. gün FSH (mIU/ml)	11.4±6.2	10.4±4.5	0.52
3. gün LH (mIU/ml)	6.0±2.8	5.5±2.8	0.53
3. gün E2 (pg/ml)	58.7±34.5	49.4±30.3	0.32
AMH (ng/ml)	0.7±0.1	0.6±0.1	0.64
Daha önceki deneme sayısı	1.4±0.7	1.4±0.6	0.86

Kontrollü over hiperstimülasyon (KOH) yanıtı, mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrozol (AL) protokolu uygulanan gruplar arasında Tablo II'de karşılaştırılmıştır. Stimülasyon süresi (10.2±2.3 vs 7.6±2.2; p=0.001), toplam gonadotropin dozu (IU) (4589±1416 vs 3088±1289; p=0.001), pik E2 (pg/ml) (1093±916 vs 373±192; p=0.004) ve OPU günü endometrial kalınlık (12.6±0.9 vs 9.3±1.5; p=0.002) AL grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. MDL grubunda siklus iptali belirlenmezken, AL grubunda istatistiksel anlamlı

olarak daha fazla oranda (%35.7,  $p<0.001$ ) siklus iptali belirlendi.

**Tablo II:** Kontrollü over hiperstimulasyon (KOH) yanıtının mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrazol (AL) protokolu uygulanan gruplar arasında karşılaştırılması.

KOH yanıtı	MDL (n=27)	AL (n=28)	P
Stimulasyon süresi (gün)	10.2±2.3	7.6±2.2	0.001*
Toplam gonadotropin dozu (IU)	4589±1416	3088±1289	0.001*
Pik E2 (pg/ml)	1093±916	373±192	0.004*
OPU günü endometrial kalınlık	12.6±0.9	9.3±1.5	0.002*
Siklus iptal oranı (%)	0	35.7 (10/28)	<0.001*
Siklus iptal nedeni			
Zayıf over yanıtı	0	14.2 (4/28)	<0.001*
Oosit toplanması sonrası	0	21.4 (6/28)	<0.001*

\* $p<0.05$ : istatistiksel anlamlı.

Gruplar arasında IVF sonuçları Tablo III'de karşılaştırılmıştır. Toplam oosit sayısı (3.7±2.9'a karşılık 2.7±2.2), transfer edilen embryo sayısı (1.4±0.5'e karşılık 1.4±1.9), gebelik oranları (3/27'e (%11.1) karşılık 2/28 (%7.1)) ve implantasyon oranları (3/36'e (%8.3) karşılık 2/22 (%9.1)) arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo III:** Invitro fertilizasyon (IVF) yanıtının mikrodoz GnRH agonist (MDL) protokol ile GnRH antagonist/letrazol (AL) protokolu uygulanan gruplar arasında karşılaştırılması.

IVF Sonuçları	MDL (n=27)	AL (n=28)	P
Toplam oosit sayısı	3.7±2.9	2.7±2.2	0.21
Matür oosit sayısı	2.8±2.1	2.1±2.0	0.27
2PN oosit sayısı	3.0±2.0	2.1±2.4	0.32
Fertilizasyon oranı (%)	80.1	66.2	0.34
Transfer edilen embryo sayısı	1.4±0.5	1.4±1.9	0.98
Klinik gebelik oranı/siklus (%)	3/27 (11.1)	2/28 (7.1)	0.60
İmplantasyon oranı (%)	3/36 (8.3)	2/22 (9.1)	0.92

## TARTIŞMA

Bu çalışmamızda görüldü ki, ZOY tanıli olgularda her ne kadar stimulasyon süresi ve toplam gonadotropin dozu AL protokol ile MDL protokole kıyasla daha düşük olsa dahi gebelik oranları üzerinde farklılık izlenmemiştir. Aynı şekilde, AL protokol ile endometrial kalınlığın daha düşük olmasının gebelik

oranları üzerinde belirgin farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir.

Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun inhibisyonu dolaşımdaki östrojen düzeylerini azaltarak östrojenin hipotalamo-hipofizer düzeyde negatif geribildirici etkisini azaltır<sup>(13)</sup>. Böylece FSH salgılanması artmakta ve aynı zamanda foliküllerin FSH'ya duyarlılığı artmaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizmadan yola çıkılarak IVF sikluslarında aromataz inhibitörlerinin kullanılması gündeme gelmiştir. Goswami ve ark. agonist protokol ile AL protokol karşılaştırılmasında, Garcia-Velasco ve ark. ve Özmen ve ark. antagonist protokol ile AL protokol karşılaştırmalarında letrozol eklenmesinin siklus iptal oranlarını azalttığını ve gebelik oranlarını arttırabileceğini savunmuşlardır (14-16).

Schoolcraft ve ark., zayıf over yanıtli toplam 534 hastada mikrodoz flare (MF) protokol ile AL protokolü karşılaştırmışlar<sup>(17)</sup>. AL protokolünde, siklusun 3-7. günleri arasında 2.5 mg letrozol uyguladıkları çalışmalarında ortalama yaş, fertilizasyon oranı, transfer edilen embryo sayısı ve embryo skorları arasında iki grup arasında fark belirlemediler. Pik E2 düzeylerini AL grubunda daha düşük oranda saptarken, devam eden gebelik oranlarını ML grubunda daha yüksek olarak belirlediklerini ifade etmişlerdir (%52'ye karşılık %37).

Yaralı ve ark. antagonist/letrazol protokol ile MF protokolü karşılaştırmışlar<sup>(18)</sup>. Çalışmalarında, toplam gonadotropin dozu, stimulasyon süresi, hCG günü E2 düzeyleri ve toplanan oosit sayısı AL protokol ile MF protokole göre belirgin olarak daha düşük saptamışlar. Ancak, AL grubunda fertilizasyon oranları ve en az bir iyi kalite embryo oranlarını daha yüksek saptamışlar. İmplantasyon oranlarını ise AL grubunda daha yüksek olarak belirlemişlerdir (%14.5'e karşılık %9.8).

Davar ve ark. GnRH antagonist/letrazol protokol ile mikrodoz GnRH agonist protokolu karşılaştırmışlar<sup>(19)</sup>. Stimulasyon süresi, ortalama gonadotropin dozu, matür oosit sayısı, metafaz II oosit sayısı, hCG günü serum estradiol düzeyi ve iyi kalite embryo sayısını çalışmamızdan farklı olarak MDL grubunda daha yüksek saptamışlardır. İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte implantasyon ve klinik gebelik oranlarını MDL grubunda daha yüksek saptarken siklus iptal oranlarını GnRH antagonist/letrazol grubunda daha yüksek olarak saptamışlardır.

Mohsen ve Din, zayıf over yanıtli toplam 60

hastada MF protokol ile AL protokolu karşılaştırmışlar (20). AL protokolde 2-6. günler arasında 2.5 mg letrazol uygulaması sonrası siklusun 7. gününde purifiye insan menopozal gonadotropini (HMG) uygulamışlar ve gruplar arasında hormonal özellikler ve klinik gebelik oranları arasında fark saptamamışlar (%13.3'e karşılık %16.6). Ancak kullanılan gonadotropin dozu ve stimulyasyon süresi AL grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmış.

Sonuç olarak, zayıf over yanıtı hastalarda AL protokol, MDL protokole belirgin üstünlüğü olmamasına karşılık alternatif olarak uygulanabilir. AL protokol ile endometrial kalınlığın daha düşük olması gebelik oranları üzerinde belirgin farklılık oluşturmamasına karşılık, uzun dönem çalışmalarda, daha geniş olgu serilerinde araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. 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.
2. 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 Jul; 26(7): 1616- 24. Epub 2011 Apr 19.
3. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel? *Fertil Steril*. 2011 Nov; 96(5): 1058- 61.e7.
4. Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzi TB, Tarlatzis BC. Evidence-based management of poor ovarian response. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep; 1205: 199- 206. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05665.x. Review.
5. Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Bontis J, Tarlatzis BC. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009 Mar; 91(3): 749- 66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.077. Epub 2008 Jul 21. Review.
6. Vollenhoven B, Osianlis T, Catt J. Is there an ideal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age? *J Assist Reprod Genet*. 2008 Nov-Dec; 25(11-12): 523- 9. doi: 10.1007/s10815-008-9274-6. Epub 2008 Nov 4.
7. Fábregues F, Peñarrubia J, Creus M, Manau D, Casals G, Carmona F, Balasch J. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Hum Reprod*. 2009 Feb; 24(2): 349- 59. Epub 2008 Dec 3.
8. de Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril*. 2011 Nov; 96(5): 1069- 76.
9. 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.
10. Jovanovic VP, Kort DH, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Does the addition of clomiphene citrate or letrazole to gonadotropin treatment enhance the oocyte yield in poor responders undergoing IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2011 Nov; 28(11): 1067- 72. Epub 2011 Oct 12.
11. Garcia-Velasco JA. The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Dec; 98(6): 1356- 8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.042. Epub 2012 Oct 11. Review.
12. Miller PB, Parnell BA, Bushnell G, Tallman N, Forstein DA, Higdon HL 3rd, Kitawaki J, Lessey BA. Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Hum Reprod*. 2012 Mar; 27(3): 881- 8. doi: 10.1093/humrep/der452. Epub 2012 Jan 13.
13. 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. doi: 10.1093/humupd/dmn033. Epub 2008 Sep 23.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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 Jan;89(1):151-6. Epub 2007 May 4.
18. Yarali H, Esinler I, Polat M, Bozdog G, Tiras B. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. Fertil Steril. 2009 Jul; 92(1): 231- 5. Epub 2008 Aug 3.
19. Davar R, Oskouian H, Ahmadi S, Firouzabadi RD. GnRH antagonist/letrozole versus microdose GnRH agonist flare protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010 Sep; 49(3): 297- 301.
20. Mohsen IA, El Din RE. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. Gynecol Endocrinol. 2013 Feb; 29(2): 105- 8. doi: 10.3109/09513590.2012.730569. Epub 2012 Nov 7.