

Ovülasyon İndüksiyonunda Ek Ajanlar

Additional Agents in Ovulation Induction

Yavuz Emre Şükür¹, Korhan Kahraman¹, Cem Somer Atabekoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ovaryen stimülasyon programlarında ve laboratuvar tekniklerinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, yardımcı üreme tekniklerinin başarısı günümüzde hala sınırlıdır. Günümüzde standart olarak kabul edilen temel stimülan ajanlar klomifen sitrat ve gonadotropinlerdir. Bu iki ajanın kullanıldığı stimülasyon protokollerinde bazı hastalarda yeterli folikül gelişimi sağlanamamakta veya yeterli sayıda ve/veya kalitede oosit elde edilememektedir. Bu nedenle, yardımcı üreme tekniklerinde alternatif bazı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine gerek duyulmuştur. Bu tedaviler günümüzde yaygın olarak anovulatuvar infertil ve kötü over yanıtı gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastalarda hem elde edilen oositin sayısını ve kalitesini arttırmak için hem de tedavi maliyetini düşürmek için bazı ek ajanlar kullanılmaktadır. Bu bağlamda, bu ajanlardan en iyi bilinenleri metformin, aromataz inhibitörleri, dehidroepiandrosteron, androjenler, büyüme hormonu, kortikosteroidler ve antioksidanlardır.

Anahtar Sözcükler: *Aromataz İnhibitörleri, Metformin, Ovülasyon İndüksiyonu, Yardımlı Üreme Teknikleri*

Despite all advancement in ovarian stimulation programmes and laboratory techniques, the success of assisted reproductive techniques remains limited. Today, the primary stimulating agents adopted as standard are clomiphene citrate and gonadotrophins. In some patients treated with stimulation protocols using those two agents, adequate follicular development cannot be maintained or adequate amount and/or quality of oocytes cannot be achieved. Hence, development of some alternative treatment strategies in assisted reproductive technologies has been needed. Nowadays, those treatment methods are used in anovulatory infertile patients and poor responders. Some additional agents are used in those patients in order to increase the amount and quality of achieved oocytes while decreasing treatment costs. In this sense, the best known additional agents are metformin, aromatase inhibitors, dehydroepiandrosterone, androgens, growth hormone, corticosteroids, and antioxidants.

Key Words: *Aromatase inhibitors, Metformin, Ovulation Induction, Assisted Reproductive Technologies*

Ovaryen stimülasyon (OS) programlarında ve laboratuvar tekniklerinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı günümüzde hala sınırlı düzeydedir ve infertilite tedavisi gören çiftlerin azımsanmayacak bir kısmında gebelik elde edilememektedir. Günümüzde uygulanan OS programları, anovulatuvar kadınlardaki ovülasyon indüksiyonunu (Oİ), intrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarındaki stimülasyon protokollerini ve in-vitro fertilizasyon (IVF)/ intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) öncesinde uygulanan kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) protokollerini kapsamaktadır. Sıralanan tüm bu tedavi protokollerinde kullanılan ve günümüzde artık standart kabul edilen temel stimülan ajanlar klomifen sitrat (CC) ve gonadotropinlerdir. Bu iki ajanın kullanıldığı tedavi protokollerinde bazı hastalarda yeterli folikül gelişimi sağlanamamakta veya yeterli sayıda ve/veya kalitede oosit elde edilememektedir. Ek

olarak, gonadotropinlerin kullanıldığı tedavi protokollerinde çoğu zaman tedavi maliyeti yüksek olmaktadır. Bu nedenlerle, YÜT'nde alternatif bazı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine gerek duyulmuştur. Bu tedaviler günümüzde yaygın olarak anovulatuvar infertil ve kötü over yanıtı gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastalarda kullanılan tedavi protokolü ne olursa olsun çoğu zaman göreceli olarak daha yüksek dozda gonadotropin kullanılmakta ve tedavi siklusunun sayısı artmaktadır. Bu durum tedavinin maliyetini arttırırken başarısını yeterli ölçüde değiştirmemektedir. Bu nedenlerle, bu hastalarda hem elde edilen oositin sayısını ve kalitesini arttırmak için hem de tedavi maliyetini düşürmek için bazı ek ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlardan en iyi bilinenleri aromataz inhibitörleri (letrozol), dehidroepiandrosteron (DHEA), büyüme hormonu (BH) ve kortikosteroidlerdir (deksametazon).

Geliş Tarihi : 25.07.2016 • Kabul Tarihi: 28.09.2016

İletişim

Uz. Dr. Yavuz Emre Şükür

E-mail: yesukur@yahoo.com, yesukur@gmail.com

Tel: 0 (312) 595 64 05

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Dikimevi / Ankara

Metformin

Metformin biguanid grubu bir oral hipoglisemiktir. Metformin'in ana etki mekanizması, hücresel düzeyde insülin duyarlılığını arttırmaktır. Glukoz düşürücü ana etkisi, hepatik glukoz üretimini (glukoneogenez) baskılayarak aşırı glukoz üretimini azaltmaktır. Polikistik over sendromunda (PKOS) insülin rezistansının patofizyolojik süreçte rol aldığı gösterilmesi ile metforminin PKOS'lu hastalarda kullanımını gündeme gelmiştir. Metforminin kullanımının PKOS'lu hastalarda ovülasyonu sağlamada başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1-4). Her ne kadar aksini iddia eden çalışmalar mevcut olsa da ovülasyon indüksiyonunda CC'a metformin eklenmesi ovülasyon ve gebelik oranlarını yaklaşık 3-4 kat arttırmaktadır (5-8). Bu bilgiler doğrultusunda glukoz intoleransı olan ve CC dirençli hastalarda metformin tedavisi etkili olabilir. Ancak bu grup hastalarda ek tedavi ajanı olarak kullanılmalıdır (8).

Metforminin CC dirençli hastalarda gonadotropine ilavesi de tartışmalıdır. Bir ay süre ile metformin kullanımının daha düzgün foliküler gelişim sağlayıp multifoliküler gelişim, stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu ve ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranlarını azalttığı bildirilmiştir (9-11). Ancak, daha yakın bir meta-analizde YÜT öncesi metformin kullanımının klinik gebelik oranını arttırsa da canlı doğum sonuçlarında iyileşme yapmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, OHSS riskini azalttığı (OR 0.27, 95% CI 0.16 - 0.47) tespit edilmiştir. Toplanan oosit sayısı, gonadotropin dozu, stimülasyon süresi gibi siklus parametrelerinde de farklılık bulunamamıştır (12).

Aromataz İnhibitörleri (Aİ)

Aromataz, östrojen biyosentezinin hız sınırlandırıcı basamağında rol alan C19 steroidlerin (androstenedion ve testosteron) östrojenlere (estron ve estradiol) dönüşümünü katalize eden bir sitokrom P450 enzimidir. Ovülasyon in-

düksiyonunda etki mekanizması serum östrojenlerinde azalmanın sonucunda hipotaloma-hipofiz aksının negatif-feedback'inin ortadan kalkması ve gonadotropinlerin sentez ve salınımında artış olmasıdır. Diğer yandan akut östrojen çekilmesinin neden olduğu aktivin artışı FSH düzeylerinin artmasına katkı sağlar. Ek olarak foliküler mikroçevredeki androjen birikimi ovaryen FSH reseptör ekspresyonunu artırır (13). Tüm bu etkilerin ortak sonucu foliküler gelişimin artmasıdır. Günümüzde ovülasyon indüksiyonu amacıyla oral yoldan kullanılan Aİ'leri 3. kuşak olan letrozol ve anastrozol'dür ve yanılma zamanları yaklaşık 48 saattir. Letrozol kullanımı PKOS'lu hastaların %75'inde ovülasyonu sağlar ve %25'inde gebelik elde edilir (14). Özellikle CC dirençli PKOS'lu hastaların Oİ'nde etkilidir. Yakın zamanlı bir meta-analizde CC ile karşılaştırıldığında PKOS'lu hastalarda daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranları elde edildiği tespit edilmiştir ancak kanıt kalitesinin düşük olduğu da belirtilmiştir (15). Günümüzde Aİ'leri OS ve KOH sikluslarında gonadotropin miktarının azaltılması ve kötü over yanıtı hastaların KOH sikluslarının desteklenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Kötü over yanıtı gösteren hastalarda letrozol eklenmesinin kullanılan gonadotropin miktarını azaltmanın yanında, tedavi sonuçlarında belirgin oranlarda iyileşme sağlayabileceği bilinmektedir (16,17). IVF hastalarında endometrium kalınlığı azalmaksızın letrozol eklenen grupta pik östrojen değerleri önemli oranda düşmektedir (18). Kötü over yanıtı gösteren hastalarda protokole letrozol eklenmesinin intraovaryen androjen düzeylerinde yükselmeye yol açtığı, bunun da intraovaryen FSH reseptörlerinin artmasıyla ovaryen cevabın artışına yol açtığı ve hatta siklus iptal oranlarını azalttığı ileri sürülmüştür (19). Ayrıca, kötü over yanıtı olan hastalarda siklusa letrozol eklenmesi ile gebelik oranı artarken gebelik başına maliyet azalmaktadır (20). Özellikle meme kanserli hastalarda ovülasyon indüksiyonu planlandığında daha düşük pik östrojen seviyelerinde foliküler gelişim elde etmek istenen hasta-

larda kullanılması faydalı olabilir. Oktay ve ark (21). meme kanserli hastalarda embriyo ve oosit dondurmak için yaptıkları stimülasyon protokolüne 5 mg/gün letrozol eklenen 47 siklusu tubal faktör nedeniyle tedavi edilen 56 hasta ile karşılaştırmış ve ortalama östradiol düzeyini letrozol kullanılan meme kanserli grupta ortalama 483.4 ± 278.9 pg/ml olarak bulurken diğer grupta 1464.6 ± 644.9 pg/ml olarak bulmuşlardır. Gonadotropin gereksinimi de %44 azalmıştır (21).

Kortikosteroidler

Steroidlerin overler üzerine etkisi direkt olarak over üzerinde veya indirekt olarak adrenal androjenlerin süpresyonu ile gerçekleşebilir. Overlerde glukokortikoid reseptörleri olduğu ve adrenal steroidlerin over fonksiyonlarına etkili olduğu gösterilmiştir. Kortizolün in vitro granuloza hücre kültürlerinde ve diğer dokularda aromataz aktivitesini stimüle ettiği, farklı glukokortikoid düzeylerinin gonadotropinlerin, östrojen ve progesteron düzeylerine etkisi insan ve hayvanlarda belirtilmiştir. Üçüncü bir mekanizma olarak ise steroidlerin gonadotropin düzeylerine santral etkisi öne sürülmüştür. Stres durumlarında menstrüel regülasyonun bozulması ve anovuluar siklusların oluşması bu durumun bir sonucu olarak düşünülmüştür. Günümüzde YÜT'de glukokortikoid kullanımıyla ilgili veriler daha çok peri-implantasyon dönemine aittir. Bunun nedeni glukokortikoidlerin implantasyon sürecinde rol aldığı düşünülen immünolojik kaskatları immünsupresif etkisi nedeniyle etkilemesidir (22). CC dirençli hastalarda ek tedavi olarak 0.5 mg/gün deksametazon kullanımının ovülasyon oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (23,24). Yakın zamanlı bir meta-analize göre PKOS'lu hastalarda ovülasyon indüksiyonuna deksametazon ilavesi ovülasyon ve gebelik oranlarını arttırmaktadır (OR 9.46, %95 CI 5.05-17.7; $P < .001$) (25). Bider ve ark (22). yaptıkları randomize çalışmada düşük yanıtı IVF hastalarında ovülasyon indüksiyonuna steroid ilavesinin gebelik oranları, östrojen düzeyi, kullanılan gonadotropin süre ve miktarı ve elde edilen oosit sayısı gibi parametre-

lerde bir iyileşmeye yol açmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca PCOS'lu hastalarda da ek tedavi olarak kullanımının sonuçları üzerine etkisi olmadığını ifade etmişlerdir (22). Ancak, Keay ve ark (26). ek tedavi olarak düşük doz deksametazon verilen hastalarda kötü yanıt nedeniyle iptal oranlarının plasebo verilen gruba göre azaldığını (%2.8'e karşı %12.4) ve her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($P=.07$) klinik gebelik oranını arttırdığını bildirmişlerdir (% 26.9'e karşı %17.2). Kullanılan gonadotropin miktarı, süresi, elde edilen oosit, embriyo sayısı, implantasyon ve fertilizasyon oranları gibi parametreler ise benzer bulunmuştur(26).

Dehidroepiandrosteron (DHEA)

İlk olarak 1939'da izole edilen DHEA periferik dokularda testosteron ve östradiol çevrilen zayıf bir androjen ve böbrek üstü bezinin zona retikularis tabakası ve overde teka hücrelerinde sentezlenir. Reprodüktif hayatta kadınlarda serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken yaşla seviyesi azalır (27). DHEA'nın ovülasyon induksiyonunda ek tedavi olarak kullanımıyla ilgili ilk sunumlar 2000 yılından sonra başlamıştır. Oİ'na DHEA eklenmesiyle elde edilen oosit sayısının arttığı öne sürülmüştür (28,29). Vaka kontrollü bir çalışmada, ciddi azalmış ovaryen rezervde sahip 25 hastaya en az 4 aylık DHEA tedavisi (25 mg günde 3 kez) uygulanmış ve elde edilen oosit sayısı ve embriyo kalitesinin arttığı, siklus iptal oranının azaldığı izlenmiştir (30). Yakın zamanlı bir prospektif kohort çalışmada siklus öncesi 4 ay günde 3 kez 25 mg DHEA tedavisinin kötü over yanıtı hastalarda toplanan oosit sayısını, fertilizasyon oranlarını, ve elde edilen embriyo sayısını arttırdığı tespit edilmiştir (31). Zayıf yanıtı hastalar ile yapılan çalışmalarda DHEA ek tedavisi ile siklus iptali ile düşük gelişiminin azaldığını ve elde edilen oosit sayısı ile gebelik oranlarının arttığı tespit edilmiştir (32-34). Ayrıca, DHEA kullanım süresi arttıkça pik östradiol ve transfer edilen embriyo skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (35). DHEA, steroidogenez için önemli bir substrattır. DHEA düşükse, androstenedion, testosteron ve E2

hormonları düşük olacaktır. Ancak etki mekanizması bu değildir. Androjenler FSH'la birlikte foliküler farklılaşmayı stimüle ederler. Primat overlerinde androjenlerin gen ekspresyonu ile foliküler büyüme ve granüloza hücre proliferasyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Primat overlerinde androjenlerin steroidogenezisi, foliküler kurtarılmayı uyardıkları ve pre-antral/antral folikül sayısında artışa yol açtıkları saptanmıştır. Androjenlerin Rhesus maymunlarında IGF-1 düzeyini ve IGF-1 reseptörü mRNA'sını primordial foliküllerde arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca gonadotropin supresyonuna rağmen testosteron tedavisi ile artmış sayıda gelişen folikül izlendiği ve androjenlerin erken folikül maturasyonunu gonadotropinlerden bağımsız olarak uyardığı gösterilmiştir. Androjenlerin gonadotropinlerin granüloza hücreleri üzerine olan etkisini cAMP aracılı post-reseptör sinyal sistemini etkileyerek arttırdığı da düşünülmektedir. Yine androjenler folikülogenezde granüloza hücrelerinde eksprese olan FSH reseptör sayısını artırarak da etkili olabilirler. DHEA tedavisi yaşanan overde PKOS benzeri gelişime neden olabilir. Gebelik elde edilen hastalarda anti mülleryan hormon (AMH) seviyelerinin DHEA kullanım süresi ile paralel olarak arttığı tespit edilmiştir (36). Yakın zamanlı bir meta-analizde de kötü ovaryen yanıtı hastalarda DHEA veya testosteron ile tedavinin canlı doğum oranlarını arttırabileceği savunulmuştur (37). Buna göre, DHEA'nın henüz primordial ve primer oosit stoğu tükenmemiş tam olarak menopoza girmemiş ovülasyon induksiyonuna kötü yanıtı hastalarda bir umut olabileceğini ve bu tür hastaların en azından bir kısmında faydalı olabileceğini öne sürebiliriz. DHEA'nın kullanımını 4 ay boyunca 3x25 mg şeklinde önerilmektedir. Yüksek dozlarda minimal düzeyde akne, hirsütizm, seste kalınlaşma ve nöbet gibi yan etkiler gözlemlenebilir (37).

Testosteron

İn vitro çalışmalarda ve deneysel hayvan modellerinde testosteron ve dihidrotestosteronun folikülogenez, östroje-

nez ve oosit matürasyonunda rol oynadığının gösterilmiş olması, bu hormonların terapötik etkinliğini gündeme getirmiştir (38-40). Testosteron FSH ile sinerjik etki gösterir, granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerini artırır ve primordial foliküllerin gelişimini uyarır. Balasch ve ark. (41). 2006 yılında kötü over yanıtı hastalarda testosteron patch ön tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada siklus iptal oranının %20'ye düşürüldüğünü, ortalama toplanan MII oosit miktarının arttırıldığını, klinik gebelik oranlarının başlanan siklus başına %24 ve embriyo transferi yapılan siklus başına %30 olduğunu tespit etmişlerdir. Fabregues ve ark. (42). 2009 yılındaki randomize kontrollü çalışmalarında, zayıf over yanıtı hastalarda testosteron ilavesinin kontrol grubu olan mini-doz GnRH agonist protokolü ile kıyaslandığında, istatistiksel anlamlı olarak stimülasyon süresini kısalttığını, kullanılan gonadotropin miktarının azaldığını ve düşük over yanıtı görülme oranının azaldığını tespit etmişlerdir (42). Bunun aksine, iki prospektif randomize çalışmada ise kötü over yanıtı ve azalmış over rezervli hastalarda stimülasyon öncesi 12-20 gün boyunca uygulanan testosteronun plaseboyla kıyaslandığında plazma testosteron seviyelerini arttırdığı, ancak ovaryen yanıt parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (43,44). Yakın zamanlı bir meta-analize göre OS öncesi transdermal testosteron uygulaması kötü over yanıtı hastalarda canlı doğum oranlarını arttırırken ve rFSH dozunu azaltmaktadır (45). Ancak, Oİ'na ek olarak testosteron uygulanmasının faydalı olabileceği hasta grubunun tespiti için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Büyüme hormonu

Büyüme hormonu ön hipofizden sentez edilen, depolanan ve salınan bir peptittir ve günümüzde sentetik olarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. BH'nun granüloza hücrelerindeki FSH etkisini IGF-1'in lokal sentezini arttırarak modüle ettiği gösterilmiştir (46). IGF-1'in hem granüloza hem de teka hücrelerinde go-

nadotropin etkinliğini arttırdığı ve bunun sonucunda folliküler gelişimi, östrojen üretimini ve oosit matürasyonunu uyardığı bilinmektedir (47). Granüloza hücre kültüründe gonadotropinlere IGF-1 eklenmesinin overde gonadotropin aktivitesini çeşitli yollarla arttırdığı gösterilmiştir. Bu aktiviteden sorumlu mekanizmalar; aromataz aktivite artışı, 17-β östradiol ve progesteron seviyelerinde artış ve LH reseptör oluşumundaki artıştır (48). Yakın zamanlı bir meta-analize göre BH'nun rutin kullanımı IVF sonuçlarını iyileştirmede etkin gözükmemektedir (49). Buna karşın kötü over yanıtı hastalarda BH kullanımı canlı doğum oranlarında istatistiksel anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır (49). Bu metaanalizin yayınlanmasından sonra yapılan çalışmaların birinde Tesarik ve ark. (50), >40 yaş hastaların IVF programlarında BH'nun doğum oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir (50). Küçük ve ark. (51). ise, GnRH agonist uzun protokol ile birlikte BH kullanımının KOH maliyetini yaklaşık iki kat arttırdığını, östradiol düzeyini, MII oosit sayısını, 2PN sayısını ve transfer edilen embriyo sayısını arttırdığını bildirmişlerdir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu çalışmada BH grubunda gebelik oranlarında iyileşme izlenmiştir. Hazout ve ark. (52). da BH tedavisinin 2. gün embriyo sayısı ve gebelik oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir. Yeni yayınlanan prospektif bir çalışmaya göre de kötü over yanıtı hastaların sikluslarına düşük doz BH eklenmesiyle güvenli bir şekilde daha yüksek klinik gebelik oranları elde edilmektedir (53). Bu olumlu sonuçlara karşın elde edilen sonuçların toplamda çok az hastayı içermesinden, çalışmaların gücünün yetersizliğinden ve maliyetin çok yüksek olmasından dolayı OI'nda

BH kullanımının günümüzde sadece klinik çalışmalarla sınırlı olması daha uygun görünmektedir.

Antioksidanlar

Aerobik metabolizma serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) olarak adlandırılan hidroksil radikalleri, süperoksit anyon, hidrojen peroksit, nitrik oksit pro-oksidanların meydana gelmesine yol açar. ROS başlıca mitokondriyal membrandan elektron kaçağı ile oluşur. Normal hücrel aerobik metabolizma ROS oluşumu ile sonuçlanır. Normalde pro-oksidanlarla antioksidanlar arasında hücrel seviyede bir denge vardır. Minimal düzeyde ROS sinyal yolağında rol alır ve diğer bölgelerde olduğu gibi kadın genital organlarında da fizyolojik role sahiptir. Eğer pro-oksidanların seviyesi ile antioksidanların seviyesi arasında dengesizlik olursa oksidatif stres başlar. Oksidatif stres gerçekleşirse patolojik etki lipid hasarı, protein sentez inhibisyonu, ATP tüketimi ile gerçekleşir. Oksidatif stresin tubal infertilite, endometriozis, açıklanamayan infertilite, PKOS gelişiminde, ART'de kötü oosit kalitesi ve kötü embriyonel gelişimde, abortus ve embriyopatilerde rolü olduğu ileri sürülmüştür (54). Foliküler sıvıda zengin olarak bulunan antioksidan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz ve glutatyon redüktaz oositin oksidatif hasardan korunmasına yardımcı olur (55). Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda foliküler sıvıda azalmış glutatyon peroksidaz düzeyleri bildirilmiştir (56). Endometriozisli hastalarda ise artmış lipid peroksidasyonu tespit edilmiştir (57). Ayrıca, antioksidan düzeylerinin

açıklanamayan infertilitede azaldığını ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeylerinin arttığı izlenmiştir (55). Antioksidanların kültür ortamına ilavesiyle blastokist gelişim oranlarının, implantasyon ve gebelik oranlarının arttığı, dejenere blastokist oranlarının azaldığı gösterilmiştir (58). Vitamin takviyesi alan IVF hastalarında gerek serum gerekse de foliküler sıvıda vitamin düzeylerinin arttığı ve ilişkili olarak da lipid peroksidasyon oranının azaldığı gösterilmiştir (59). Savita ve ark. (60). da infertil kadınlarda vitamin E ve bazı çoklu doymamış yağ asitlerinin azaldığını göstermişler ve omega 3 ve antioksidan vitamin C ve E ilavesi ile üreme fonksiyonunun düzeltilebileceğini iddia etmişlerdir. Benzer şekilde sigara kullanan hastaların idrarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı ve daha düşük gelişim potansiyelli embriyo elde edilen hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiş ve genel olarak yüksek kan antioksidan seviyelerinin gebelik elde etmek için avantajlı olacağı bildirilmiştir (61). Ancak, antioksidanların kullanımının faydasını kanıtlamak için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, ovaryen stimülasyon ve laboratuvar tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen YÜT'nin başarısı sınırlıdır. Ovülasyon indüksiyonunun başarısını arttırmak amacıyla bazı ek ayarlar kullanılabilir. Her ne kadar bu ek ayarların tedavi başarısını arttırdığı düşünülse de bu olumlu etkilerin geniş ve randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 25; 338: 1876-1880.
2. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril*. 2001 ;75:310-315.
3. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 124-127.
4. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002; 77: 101-106.
5. Sturrock ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 469-473.
6. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485.
7. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD003053.
8. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 959-968.
9. De Leo V, la Marca A, Ditto A, et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-285.
10. Palomba S, Falbo A, Orio F jr, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pretreatment and co-administration in nonobese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian hyperstimulation plus timed intercourse or intra-uterine insemination. *Hum Reprod* 2005; 20: 2879-2886.
11. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, et al. Impact of metformin therapy on ovarian stimulation and outcome in 'coasted' patients with polycystic ovary syndrome undergoing in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 112-116.
12. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD006105.
13. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:289-294.
14. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-309.
15. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD10287.
16. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*. 2002; 77: 776-780.
17. Yarali H, Esinler I, Polat M, et al. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. *Fertil Steril* 2009; 92: 231-235.
18. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, et al. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 166-172.
19. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco 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.
20. Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoglu CS, et al. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 478-485.
21. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces östrojen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885-3890.
22. Bider D, Blankstein J, Levron J, et al. Gonadotropins and glucocorticoid therapy for "low responders"--a controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 328-331.
23. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, et al. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41: 844-848.
24. Trott EA, Plouffe L Jr, Hansen K, et al. Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase. *Fertil Steril* 1996; 66: 484-486.
25. Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-östrojens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD002249.
26. Keay SD, Lenton EA, Cooke ID, et al. *Hum Reprod* 2001; 16: 1861-1865.
27. Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 306-308.
28. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15: 2129-2132.
29. Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005; 84: 756.
30. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 2845-2849.
31. Zangmo R, Singh N, Kumar S, et al. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 743-747.
32. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Asist Reprod Genet* 2007; 24: 629-634.

33. Sönmezer M, Özmen B, Cil AP, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian response and cycle outcome in poor responders. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 508-513.
34. Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, et al. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 108.
35. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009; 91: 644-646.
36. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 360-365.
37. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD009749.
38. Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2951-2956.
39. Zeleznik AJ, Littler-Ihrig L, Ramasawamy S. Administration of dihydrotestosterone to rhesus monkeys inhibits gonadotropin-stimulated ovarian steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 860-866.
40. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101: 2622-2629.
41. Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006; 21: 1884-1893.
42. Fábregues F, Peñarrubia J, Creus M, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 349-359.
43. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, et al. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique--a prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1204-1211.
44. Sipe CS, Thomas MR, Stegmann BJ, et al. Effects of exogenous testosterone supplementation in gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod* 2010; 25: 690-696.
45. González-Comadran M, Durán M, Solà I, et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 450-459.
46. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985;6: 400-420.
47. Yoshimura Y, Ando M, Nagamatsu S, et al. Effects of insulin-like growth factor-I on follicle growth, oocyte maturation, and ovarian steroidogenesis and plasminogen activator activity in the rabbit. *Biology of Reproduction* 1996; 55: 152-160.
48. Mason HD, Martikainen H, Beard RW, et al. Direct gonadotrophic effect of growth hormone on oestradiol production by human granulosa cell in vitro. *Journal of Endocrinology* 1990; 126: R1-R2.
49. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000099.
50. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian costimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005; 20: 2536-2541.
51. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 123-127.
52. Hazout A, Junca A, Ménéz Y, et al. Effect of growth hormone on oocyte competence in patients with multiple IVF failures. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 664-670.
53. Lattes K, Brassesco M, Gomez M, et al. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing in vitro fertilisation - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online* 2015 Jul 21: 1-4. [Epub ahead of print]
54. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 641-650.
55. Carbone MC, Tatone C, Delle Monache S, et al. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 639-643.
56. Polak G, Koziol-Montewka M, Tarkowski R, et al. Glutathione peroxidase concentration in the peritoneal fluid from infertile women. *Ginekol Pol* 2000; 71: 1017-1021.
57. Liu Y, Luo L, Zhao H. Levels of lipid peroxides and superoxide dismutase in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *J Tongji Med Univ* 2001; 21: 166-167.
58. Bedaiwy MA, Mahfouz RZ, Goldberg JM, et al. Relationship of reactive oxygen species levels in day 3 culture media to the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 2037-2042.
59. Ozkaya MO, Nazıroğlu M. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 2465-2466.
60. Mehendale SS, Kilari Bams AS, Deshmukh CS, et al. Oxidative stress-mediated essential polyunsaturated fatty acid alterations in female infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2009; 12: 28-33.
61. Velthut A, Zilmer M, Zilmer K, et al. Elevated blood plasma antioxidant status is favourable for achieving IVF/ICSI pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 345-352.