Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2016, 69 (3)
DOI: 10.1501/Tıpfak_000000949

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ/*SURGICAL SCIENCES*
Davetli Derleme / Invited Paper

Ovülasyon İndüksiyonunda Ek Ajanlar

Additional Agents in Ovulation Induction

Yavuz Emre Şükür[1], Korhan Kahraman[1], Cem Somer Atabekoğlu[1]

[1] *Ankara Universitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye*

Ovaryen stimülasyon programlarında ve laboratuar tekniklerinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, yardımlı 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, yardımlı üreme tekniklerinde alternatif bazı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine gerek duyulmuştur. Bu tedaviler günümüzde yaygın olarak anovulatuar 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, dehydrepiandrosterone, androgens, growth hormone, corticosteroids, and antioxidants.

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

Ovaryen stimülasyon (OS) programlarında ve laboratuar tekniklerinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, yardımlı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı günümüzde hala sınırlı düzeydedir ve infertilite tedavisi gören çiftlerin azımsanmayacak bir kısmında gebelik elde edilememektedir. Günümüzde uygulanan OS programları, anovulatuar 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 anovulatuar 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 aldığının gösterilmesi ile metforminin PKOS'lu hastalarda kullanımı 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 intoloransı olan ve CC dirençli hastalarda metforminin tedaviye eklenmesi CC'a duyarlılığı arttırarak 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 kullanılmasının daha düzgün foliküler gelişim sağlayıp multifoliküler gelişim, stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu ve ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranlarını azalttığı bildrilmiştir (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 sınırlayıcı basamağında rol alan C19 steroidlerin (androstenedion ve testosteron) östrojenlere (estron ve estradiol) dönüşümünü katalize eden bir sitokrom P450 enzimidir. Ovülasyon indüksiyonunda 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 arttırır (13). Tüm bu etkilerin ortak sonucu foliküler gelişimin artmasıdır. Günümüzde ovülasyon indüksiyonu amacıyla oral yoldan kullanılan Aİ'leri 3. kuşak olan letrozol ve anastrazol'dür ve yarılanma zamaları 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'nda 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 yanıtlı 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 hastalarda 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 ile karşılaştırmış ve ortalama östradiol düzeyini letrozol kullanan 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 anovulatuar 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 yanıtlı 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 sonuçlar 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 östradiole çevrilen zayıf bir androjendir ve böbrek üstü bezinin zona retikülaris tabakası ve overde teka hücrelerinde sentezlenir. Reprodüktif hayatta kadınlarda serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken yaşla seviyesi azalır (27). DHEA'nın ovülasyon indüksiyonunda 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 rezerve 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 yanıtlı hastalarda toplanan oosit sayısını, fertilizasyon oranlarını, ve elde edilen embriyo sayısını arttırdığı tespit edilmiştir (31). Zayıf yanıtlı 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 tek 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 preantral/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 arttırarak da etkili olabilirler. DHEA tedavisi yaşlanan 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 yanıtlı 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 indüksiyonuna kötü yanıtlı hastalarda bir umut olabileceğini ve bu tür hastaların en azından bir kısmında faydalı olabileceğini öne sürebiliriz. DHEA'nın kullanımı 4 ay boyunca 3x25 mg şeklinde önerilmektedir. Yüksek dozlarda minimal düzeyde akne, hirşutizm, seste kalınlaşma ve nöbet gibi yan etkiler gözlenebilir (37).

Testosteron

İn vitro çalışmalarda ve deneysel hayvan modellerinde testosteron ve dihidrotestosteronun folikülogenez, östrojenez 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 arttırır ve primordial foliküllerin gelişimini uyarır. Balasch ve ark. (41). 2006 yılında kötü over yanıtlı 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 yanıtlı 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 yanıtlı 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 yanıtlı 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 peptidtir ve günümüzde sentetik olarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilebilmektedir. 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 yanıtlı 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 yanıtlı hastaların sikluslarına düşük doz BH eklenmesiyle güvenli bir şekilde daha yüksek klinik gebelik oranları elde edilmektedir (53). Bu olumlu sonuçlara karşın eldeki sonuçların toplamda çok az hastayı içermesinden, çalışmaların gücünün yetersizliğinden ve maliyetin çok yüksek olmasından dolayı Oİ'nda BH kullanımının günümüzde sadece klinik çalışmalarla sınırlı olması daha uygun görünmektedir.

Antioksidanlar

Aerobik metobolizma 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 hücresel aerobik metobolizma ROS oluşumu ile sonuçlanır. Normalde pro-oksidanlarla antioksikanlar arasında hücresel 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). Folikuler sıvıda zengin olarak bulunan antioksidan enzimler superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz ve glutatyon redüktaz oositin oksidatif hasardan korunmasına yardımcı olur (55). Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda folikuler 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 folikuler 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 indüksiyonun 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 gonadotropininduced 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 ofovulation 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-oöstrojens 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, Ozmen 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 gonadotropinstimulated 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, AndoM, 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. MasonHD, MartikainenH, 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, Ménézo 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. Gynecol Endocrinol 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.