

## Bölüm 21

# DÜŞÜK OVER YANITLI HASTALARA KLİNİK YAKLAŞIM

Erkan ELÇİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Over stimülasyonuna zayıf yanıt; genellikle stimülasyona karşı foliküler yanıtın yeterli olmamasına bağlı elde edilen oosit sayısının az olmasıdır. Zayıf over yanıtı hastalar ART döngülerinin% 9-24'ünü oluşturur (1). 40 yaş üstü kadınlarda oran% 50 olarak bildirilmektedir. FSH, menopozdan 13 yıl önce artmaya başlar. Artan FSH ile; foliküller, oositler, embriyolar, implantasyon oranları azalır ve döngü iptal oranları artar. ART'taki gelişmelere rağmen, yanıtı kötü olan hastaların yönetimi konusunda fikir birliği yoktur. Artan FSH seviyeleri, hCG gününde düşük E2 seviyeleri (300-660 pg / ml), düşük oosit sayısı (4-6'nın altında), ileri yaş, zayıf ovaryan yanıtı tanımlamak için kullanılır. 2011'de Bologna'da düzenlenen ESHRE toplantısında zayıf overyan yanıtını (POR) tanımlamak için yeni bir fikir birliğine varıldı.

- i. POR için ileri anne yaşı (> 40) veya diğer risk faktörleri,
- ii. Daha önce konvansiyonel stimülasyon ile  $\leq 3$  oosit elde edilmesi,
- iii. Anormal yumurtalık rezerv testleri (AFC <5-7 veya AMH <0.5-1.1 ng / ml).

Yaştan bağımsız olarak, bir hasta maksimum döngüde <4 oosit üretebilmekte ve 40 yaşın üzerindeki hastalarda stimülasyon kullanmadan zayıf yumurtalık rezerv testlerine sahip ise POR kabul edilmektedir (2).

Bu bölümde Düşük Over Yanıtlı (POR) hastalara klinik yaklaşım tartışılacaktır.

POR etyolojisinde ; ileri anne yaşı, düşük FSH reseptör sayıları, FSH reseptörlerinin pleomorfizmi, turner sendromu, Fragyl X sendromu, önceki radyoterapi

<sup>1</sup> Uzman Doktor, TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, drerkanelci@gmail.com

rülmüştür. Ayrıca intraovarian androjen seviyesinin artışı granüloza hücrelerinde FSH reseptör konsantrasyonlarında artışına neden olduğu bildirilmiştir. DHEA ayrıca, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)'in foliküldeki seviyesini de arttırarak, follikül regresyonunu azaltır ve gonadotropinlerin folikül gelişimini sağlar (43, 44).

DHEA'nın over rezervi önemli ölçüde azalmış IVF tedavisi uygulanan kadınlarda, peak estradiol (E2), embiryo sayı ve kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu, kümülatif gebelik oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (45, 46). Yapılan başka bir meta-analizde; IVF/ ICSI tedavisi öncesi DHEA kullanımının, toplanan oosit sayısını, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı, düşük oranlarını azalttığı gösterilmiştir. DHEA'nın endometrial kalınlığını ise değiştirmedığını ifade edilmiştir. Çalışma sonucunda, DHEA kullanımının poor responder'lı olgularda olumlu sonuçlarının olduğu ifade edilmiştir (47).

Yapılan çalışmalarda, DHEA 75 mg/gün dozunda IVF tedavisi öncesi 6,8 veya 12 hafta boyunca kullanılmış ve over stimülasyonu boyunca devam edilmiştir. Düşük over yanıtı kadınlarda DHEA kullanımı ile ilgili meta-analizler incelendiğinde farklı sonuçlar vardır. DHEA kullanımı ile klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı ifade edilmekle birlikte (48), başka randomize kjonrollü çalışmalarda ise, DHEA kulanımı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, oosit sayısı ve gebelik sonuçlarını değiştirmedğini belirten çalışmalar da vardır (49, 50).

ESHRE, Düşük over yanıtı kadınlarda over stimülasyonu öncesi veya sırasında DHEA kullanımını rutin olarak önermemektedir (24).

**Anahtar Kelimeler:** Düşük Overyan Yanıt, POR, Zayıf Overian Yanıt

## REFERANSLAR

1. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in 1-Garcia J, Jones GS, Acosta AA, Wright GL Jr. Corpus luteum function after follicle aspiration for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1981; 36(5): 565-572. doi:10.1016/s0015-0282(16)45852-8.
2. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26(7): 1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092.
3. Martinez F, Barri PN, Coroleu B, et al. Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles. *Hum Reprod* 2002; 17(3): 634-640. doi:10.1093/humrep/17.3.634.
4. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online*. 2003;6(4):439-443. doi:10.1016/s1472-6483(10)62164-5.
5. Hofmann G, Toner J, Muasher S, Jones G. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1989; 6: 285-289.

6. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S. The routine use of gonadotropin releasing hormone agonists prior to in-vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 1992; 58: 888–896.
7. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD001299.
8. McKenna KM, Foster P, McBain J, Martin M, Johnston WI. Combined treatment with gonadotropin releasing hormone agonist and gonadotrophins in poor responders to hyperstimulation for in vitro fertilization (IVF): clinical and endocrine results. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1989; 29(4):428-32.
9. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2011; 26(10):2742-9.
10. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 101: 147–153. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.035.
11. Surrey ES. Management of the poor responder: the role of GnRH agonists and antagonists. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24(12): 613–619.
12. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 826-30.
13. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, Martínez-Salazar FJ, Landazábal A, Remohí J, Pellicer A, Simón C. High doses of gonadotrophins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15(11): 2292-6.
14. Garcia J, Padilla S, Bargati J, Baramki T. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins (a better alternative for in vitro fertilization). *Fertil Steril.* 1990; 53: 302–305.
15. Toth T, Awwad J, Veeck L, Jones H, Muasher S. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist (use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program) . *J Reprod Med.* 1996; 41: 321–326.
16. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1994; 61: 880–885.
17. Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, Sonmezer M, Cetinkaya E, Aytac R, Satiroglu H. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle. *Fertil Steril.* 2009 Jun;91(6):2437-44. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.057. Epub 2008 Jun 13.
18. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bollere P, Coshigano K, Kopchick JJ, Kelly PA, Binart N. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology* 2002; 143: 4104-4112.
19. Hsu CJ, Hammond JM. Concomitant effects of growth hormone on secretion of insulin-like growth factor I and progesterone by cultured porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1987; 121: 1343-1348.
20. Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA. Insulin-like growth factor-I regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 716-724.
21. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2009; 15(6): 613–622.
22. Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y, Zhang XM. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96: e6443.

23. Choe SA, Kim MJ, Lee HJ, Kim J, Chang EM, Kim JW, Park HM, Lyu SW, Lee WS, Yoon TK et al. Increased proportion of mature oocytes with sustained-release growth hormone treatment in poor responders: a prospective randomized controlled study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2018;297: 791-796.
24. ESHRE Reproductive Endocrinology Guidline Group. Ovarian stimulation for IVF/ ICSI. *Human Reproduction*, October 2019.
25. Coccia ME, Comparetto C, Bracco GL, Scarselli G: GnRH antagonists. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2004, 115 Suppl 1:S44-56.
26. Kenigsberg D, Littman, BA, Hodgen GD. Medical hypophysectomy. I. Dose-response using a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril.* 1984; 42: 112-115.
27. Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, Engel J, Comaru-Schally AM, Schally AV. Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: an overview. *Hum Reprod* 1995; 10: 1974-1981.
28. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 773-788.
29. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006(3):Cd001750 10.1002/14651858.CD001750.pub2.
30. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J et al.: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(5):Cd001750 10.1002/14651858.CD001750.pub3.
31. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016, 4:Cd001750 10.1002/14651858.CD001750.pub4.
32. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update* 2017;23: 560-579.
33. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2013;100: 1594-1601.e1591-1599.
34. 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.
35. Tolunay EH. Treatment modalities in poor responder patients undergoing assisted reproductive techniques. *Obstet Gynecol Int J.* 2018;9(6):458-463. DOI: 10.15406/ogij.2018.09.00386.
36. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):29. Published 2018 Mar 27. doi:10.1186/s12958-018-0343-0.
37. Fevold HL. Synergism of the follicle stimulating and luteinizing hormones in producing estrogen secretion. *Endocrinology* 1941; 28: 33-36: doi: 10.1210/endo-28-1-33.
38. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(8): 2951-6.
39. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy C. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2328-32.
40. Polyzos NP, De Vos M, Corona R, et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1254-1260. doi:10.1093/humrep/det045.
41. Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, Copt S, Tarlatzis B. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:17.

42. Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod Oxf Engl* 2017; 32: 544–555. doi: 10.1093/humrep/dex208.
43. Wisner A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod.* 2010; 25(10):2496-500.
44. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, Okafor J, Bondy CA. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;7: 2479-2485.
45. 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.
46. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24:629-634.
47. Zhang M, Niu W, Wang Y, Xu J, Bao X, Wang L, Du L, Sun Y. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33(8): 981-91.
48. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd009749.
49. Narkwichean A, Maalouf W, Baumgarten M, Polanski L, Raine-Fenning N, Campbell B, Jayaprakasan K. Efficacy of Dehydroepiandrosterone (DHEA) to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): A proof of principle double blinded randomized placebo controlled trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2017;218: 39-48.
50. Yeung T, Chai J, Li R, Lee V, Ho PC, Ng E. A double-blind randomised controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve markers, ovarian response and number of oocytes in anticipated normal ovarian responders. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123: 1097-1105.