

# LÜTEAL FAZADA ZƏİF CAVABLI YUMURTALIQLARIN STİMULYASIYASI VƏ DUOSTİM PROTOKOLU

**I.I. Hüseynova**

Caspian International Hospital, Bakı, Azərbaycan

**Açar sözlər:** zəif yumurtalıq cavabı, yumurtalıqların stimulyasiyası, canlı doğum tezliyi, lüteal faza stimulyasiyası

Sonsuzluq təqribən hər altı cütlükdən birinin rastlaşdığı bir problemdir. Tam bir il ərzində hamilə qalma cəhdlərində uğursuz olan cütlüyə sonsuzluq diaqnozu qoyulur. 20-44 yaşlı qadınlar arasında birincili sonsuzluq 2% və ikincili sonsuzluq 10,5 %-dir (Mascarenhas 2012). [1] İVF-ə məruz qalanlar arasında zəif stimulyasiyaya cavablı xəstələr 9-24% təşkil edir (Ubaldi 2005). [2] Bunu əvvəldən təyin etmək üçün keyfiyyətli test və ya skrining testi yoxdur. Yardımçı Reprotktiv Texnologiyalar Cəmiyyətinin (Society for Assisted Reproductive Technology SART ) və Amerika Reprotktiv Tibb Cəmiyyəti (American Society for Reproductive Medicine ASRM) nəticələrinə əsasən zəif yumurtalıq cavablı xəstələrdə 50% tsiklin dayandırılması müşahidə olunur. [3]

Avropa İnsan Reprotduksiya və Embriologiya Cəmiyyəti (The European Society for Human Reproduction and Embriology ESHRE) Boloqna kriteriyalarına əsasən zəif yumurtalıq cavabını belə xarakterizə edir:

- 1) Qadının yaşın 40-dan çox olması və başqa risk faktorları
- 2) Anamnezdə zəif yumurtalıq cavabı (uzun aqonist protokolla 3-dən az oosit toplanması)
- 3) Qeyri/normal yumurtalıq rezerv testləri (antral follikul sayı (AFS) < 5-7), AMH < 1 nq/ml

Yuxarıdakı əlamətlərdən minimum 2-si olmalıdır. Belə xəstələr 10,3% təşkil edir. Proqnoz qənaətbəxş deyil. Səbəbləri yumurtalıq rezervinin azalması ilə bağlıdır. Müxtəlif protokollar yumurtalıq cavabını artırma bilər və bu xəstəyə görə dəyişir.

Ənənəvi minimal stimulyasiya erkən follikulyar fazada başlanır. Digər vaxtlarda başlanan yumurtalıqların stimulyasiyası erkən follikulyar fazada başlananlara nisbətən nadirdir. Duostim protokolla yumurtalıqların stimulyasiyası qısa zamanda oosit sayını və zəif cavablı qadınlarda ümidləri artırır. [4]

Follikulogenez haqqında 3 nəzəriyyə vardır: 1) davamlı böyümə, 2) tək böyümə epizodu və 3)

dalğavari böyümə. Lüteal stimulyasiya dalğavari böyümə nəzəriyyəsini təsdiq edir. [1]

Yeni fikirlərə əsasən follikul böyüməsinin bir tsikl içərisində bir neçə dalğası olduğu üçün lüteal faza stimulyasiyasından istifadə etmək məntiqlidir. Ənənəvi fikirlərdə gec lüteal fazadan növbəti ay üçün antral follikulların seçilməsi bunu təsdiqləyir. Follikulyar stimulyasiyada aqonist triqgerin təyini yüksək səviyyədə AMH-u stimula edir. Duostim protokolda müalicəsi gecikdirilə bilməyən onkoloji xəstələrdə (von Üolff, 2009; Sonmezer, 2011; Nayak və Üakim, 2011; Cakmak 2013), qısa vaxt-bir tsikl içərisində daha çox oosit toplanıb sonradan istifadə olunmasına imkan yaradılır. Lüteal stimulyasiya həm də follikulyar stimulyasiya nəticəsində oosit toplana bilməyən hallarda xəstəni növbəti tsikli gözləmək stressində qurtarır. Lüteal fazada effektivlik daha artır. Oosit həssaslıq indeksi (toplanan oosit sayının AMH-a nisbəti) yüksək olur. [1,5,6]

Stimulyasiya protokolunun növü oositin keyfiyyətinə təsir edə bilər (Meldrum 2016), qadının yaşı da çox önəmlidir (Hassold və Hunt 2001; Heffner, 2004) [1]. Tədqiqatda pasientlər 2 il ərzində (2013-2014 il) izlənərək stimulyasiyaya zəif cavablı xəstələr üçün Boloqna kriteriyası seçilmişdir. 40 yaşdan yuxarı və digər risk faktorlar; daha öncəki stimulyasiyada toplanan oosit sayının 3-dən az olması; q/normal ovarial rezerv testləri (AFS <5-7, AMH <0,5-1.1 nq/ml ) daxildir [4,5].

Lüteal faza yumurtalıqların stimulyasiyası oositlərin və embrionların sayının artmasına səbəb olur. Zəif stimulyasiyaya cavablı 446 xəstə 292 tsikl üzrə follikulyar fazada və 215 tsikl üzrə lüteal faza stimulyasiyasında izlənməmişdir. Bütün pasientlərin ilk müalicə tsikli olmuşdur. Yalnız follikulyar stimulyasiya 231 xəstəyə, yalnız lüteal stimulyasiya 154 xəstəyə, 61 xəstəyə isə eyni tsikldə ikiqat stimulyasiya aparılmışdır. Follikulyar faza stimulyasiyası əvvəl, yumurtalar toplandıqdan sonra isə lüteal faza stimulyasiyası aparılmışdır.

Digər tədqiqat 2016-2017 illər arasında yaşları 41-dən az, zəif yumurtalıq cavablı cəmi 60 (hər qrupda 30) xəstələr arasında FSH-ın 300 BV dozasının ilə başlamaqla İspaniyada Bernabeu İnstitutunda aparılmışdır. Bütün xəstələrdə anamnezdə 4-dən az oosit toplama vardır. Yanaşı 3-4 cü dərəcəli endometrioz, uşaqlıq xəstəlikləri (adenomioz, submukozal mioma, Aşerman xəstəlikləri) istisna olunmuşdur. Xəstələr arasında ciddi yaş, BKİ, AFS fərqi olmamışdır. AMH lüteal stimulyasiya qrupunda nisbətən aşağı olmuşdur [6,7].

#### **Lüteal faza yumurtalıqların stimulyasiyası (Buendgen, 2013; Martinez, 2014; Wang, 2016; Li, 2016) [4,5]**

Buna adətən ovulyasiya və ya yumurtaların toplanmasından 2 gün sonra vaginal USM-də 2-8 mm diametrində azı 2 follikul görüldükdə başlamaq lazımdır. Adətən stimulyasiyaya yumurta hüceyrələrin toplanması (OPU) -dan 2-7 gün sonra başlanılır. Anamnezdə follikulyar fazada effektivlik varsa birbaşa stimulyasiyaya aybaşının 18-20-ci günlərindən başlamaq lazımdır. Günlük 50-100 mq klomifen sitrat və İMG 75-150 İU təyin olunur. Ovulyasiyadan sonra minimal stimulyasiya 154 xəstədə aparılmışdır. 71 xəstədə erkən follikulyar fazada stimulyasiyaya başlanmış, 122 xəstədə eyni sikldə lüteal stimulyasiya aparılmışdır. 20 mq günlük Dufaston oositlərin toplama günündən növbəti aybaşı gününədək lüteal dəstək məqsədilə verilmişdir. Aybaşı vaxtı infeksiya riskini azaltmaq məqsədilə yumurtaların toplanması tövsiyə olunmur.

Briefly protokolunda təbii tsikl ya mülayim stimulyasiyadan sonrakı ovulyasiya və ya yumurta toplandıqdan sonra növbəti gündən 10 mm-dən kiçik follikulu olan xəstələrə 225 BV ə/d İMG və oral 2,5-5 mq/gün letrazol və ya 50 mq/gün klomifen sitrat təyin olunur. Növbəti USM təyini 5-7 gün sonra və 2-4 gündən bir aparılır. Letrazol və ya klomifen sitrat follikul 12 mm-ə çatdıqda dayandırılır. Günlük 10 mq medroksiproqesteron asetat 12-ci stimulyasiya günündən follikul 14 mm olduqda təyin olunur. 3 follikul 18 mm ya dominant follikul 20 mm-i keçdikdə hCG 10,000 Bv təyin olunur.

Kuanqın tədqiqatlarında lüteal fazada İMG və letrazolun birgə tətbiqi yumurtalıq cavabına və hamiləlik nəticələrinə müsbət təsir edir [7].

27 tsikldə hər iki fazada, 23 tsikldə isə təkcə lüteal fazada oositlər toplanmışdır.

“Mülayim” stimulyasiya protokolunda siklin 2-3-cü günündən oral 2,5 mq/gün letrazol və ya 50

mq/gün klomifen sitrat 5 günlük təyin olunur və ardınca İMG 75-150 BV triqer GnRH aqonistin 0,1 ml diferelin təyini gününə qədər davam etdirilir. OPU-dan sonrakı gündən 225 BV/gün İMG ilə davam etdirilir.

2016-2017-ci il tədqiqatlarında 150 BV rekombinat FSH və 75 BV rekombinat LH sidikdə LH müsbət olduqdan 4-cü gündə təyin olunmuşdur [5].

#### **Follikulyar faza stimulyasiyası**

Aparılan başqa bir tədqiqatda 231 xəstə transvaginal USM-lə aybaşı siklinin 3-cü günü müayinə edilmişdir. Ortalama günlük 50-100 mq klomifen sitrat tsiklin 3-7-ci günü, 8-ci günündən isə günlük 75-150 mq BV triqer gününə kimi təyin edilmişdir. Serum E2, LH və proqesteron səviyyələri izlənmişdir. 1-2 follikul 18 mm-dən böyük olduqda triqer məqsədilə 250 mg rekombinat (r-HCG) Ovitrelle təyin olunmuşdur. 36 saat sonra oositlər toplanmışdır. Sperma keyfiyyətindən asılı olaraq İCSİ də aparılmışdır. Mayalanma 18 saat sonra 2 pronukleus görüldükdə təsdiq olunmuşdur. Lüteal faza stimulyasiyasından sonra embrion dondurulması aparılmışdır. Növbəti aylarda endometrimun qalınlığında və xəstənin istəyindən də asılı olaraq 3 günlük embrion köçürülmüşdür. [8]

2015-2017-ci il tədqiqatlarında siklin 2-ci günündən rec-FSH 300 BV/gün-Gonal-F və rec-LH 75 BV/gün 4 gün verilmiş, 5-ci günündən 2 gün intervalla USM təyin olunmuşdur. Follikullar 13-14 mm-ə çatdıqda triqer gününədək GnRH-antoqonist (Cetrorelix təyin olunmuş, triqer kimi buserelin 0,5 ml təyin edilmişdir. İlk oosit toplanmadan 5 gün sonra lüteoliz tamamlandıqda (Fatemi 2013) eyni dozada lüteal stimulyasiyaya başlanmışdır. Nəzərə alaq ki, təbii tsikldə dominant follikul lüteoliz tamamlandıqda seçilir [1,9].

GnRH-antoqonist qrupunda siklin 2-3-cü günündən 150-225 BV/gün 5 gün təyin olunur, sonra E2 səviyyəsinə görə davam etdirilir. hMG-in tsiklin 6-cı günündən 0, 25 mq/gün setroreliks asetat hCG təyini gününə qədər dərialtı inyeksiya edilir [8].

2016-2017-ci il tədqiqatlarında tsiklin 2-3-cü günündən 150 BV rekombinat FSH və 75 BV rekombinat LH təyin olunmuşdur. Triqer olaraq 0,1 mq triptorelin asetat təyin olunmuşdur.[6]

#### **Endometriumun hazırlanması və donmuş embrion transferi**

Embrionun dondurulub növbəti tsikldə köçürülməsi (Devroey 2011; Evans 2014 ) daha əlverişlidir.

Təbii tsikldə follikul inkişafı və endometrium qalın-  
lığı transvaginal USM-lə izlənir. Ovulyasiyadan 3  
gün sonra endometrial qalınlıq 8 mm-dən böyüxsə 3  
günlük embrion transferi edilir.

Klomifen sitrat və ya İMG ilə stimulyasiya olunan  
qeyri-requlyar tsikllərdə lüteal faza dəstəyi ovulya-  
siya günündən başlayaraq 400 mq transvaginal pro-  
qesteronun yumşaq kapsulunu günlük təyin etməklə  
aparılır.

Qeyri-requlyar tsikllərdə və ya natural tsikllərdə  
endometrium nazikdirsə və ya stimulyasiya olun-  
muş tsikllərdə əvəzedici hormonal müalicə aparılır.  
Oral estradiol valeriat tabletləri (Progynova) günlük  
2 mq-dan tsiklin 3-5-ci günləri, 4 mq 6-11-ci günləri,  
6 mq 12-16-cı günləri təyin olunur. Endometriumun  
qalınlığı 8 mm-dən çox olduqda, E2 200 pç/ml-dən  
çox olduqda günlük transvaginal proqesteron 600  
mq yumşaq kapsula və ya 40 mq/gün Progesteron  
ə/d yağda transferdən sonra 14 gün ərzində təyin  
olunur. ET-dən sonra əvəzedici hormonal tsikllərdə  
Progesteron 60 mq/gün təyin olunur. ET lüteal də-  
stəyin 5-ci günü aparılır. Eyni zamanda maksimum 2  
embrion köçürülür. ET-dən 14 gün sonra qanda hCG  
və 35 gün sonra USM təyin olunur. Hamiləlik baş  
veribsə, Proqesteron inyeksiyası hamiləliyin 8-10  
həftəsinə kimi təyin olunur. Kliniki hamiləlik USM-  
də döl kisəsi və ya 7-ci həftədən ürək döyünmə qeyd  
olunduqda təyin edilir.

#### **Luteal və follikulyar faza stimulyasiya qrupu- nun müqaisəsi**

Aparılan tədqiqata əsasən iki qrup arasında AFS,  
BKİ və hormonal profil (FSH, LH və E2) ciddi fərq  
təyin olunmayıb ( $p < 0,05$ ). Stimulyasiya müddəti,  
İMG dozası və M2 oosit sayı follikulyar stimulyasiya  
qrupuna nisbətən lüteal fazada yüksəkdir ( $p < 0,001$ ).  
Hər iki qrup arasında toplanan oosit sayı, fertillik  
tezliyi, klevaj sürəti, yüksək keyfiyyətli embrion  
sayıda ciddi fərq olmayıb ( $P < 0,05$ ).

Lüteal stimulyasiya qrupunda 109 donmuş ET  
proseduru aparılmışdır. 31 xəstədə kliniki hamiləlik  
baş vermiş, bu 28,4%-dir. 5 düşük baş vermişdir ( $16\%$ ).  
25 xəstədə doğuş, canlı doğuş tezliyi 22,9%-dir.  
Bir xəstə ektopik hamiləliyə görə laparoskopik  
əməliyyat keçirmişdir.

Follikulyar stimulyasiya qrupunda yumurtalar  
toplandıqdan sonra ET aparılmışdır. Bunların  
içərisində 31 qadında hamiləlik baş vermişdir, kliniki  
hamiləlik tezliyi 39,2%. 9 düşük baş vermişdir (29%).  
20 xəstədə doğuş olmuşdur (canlı doğuş tezliyi  
25,3%). Bir xəstə uşaqlıqdan kənar hamiləliklə əlaqəli

laparoskopik əməliyyat keçirmişdir. Bir pasientdə  
ikinci trimesterdə fetal anomaliya ilə əlaqəli doğuşun  
induksiyası aparılmışdır. 94 dondurulmuş embrion  
transferi aparılmışdır. 31 xəstədə kliniki hamiləlik -  
33,0%, 7 düşük -19,4 %, 24 canlı doğuş - 25,5% olmuş-  
dur. Bir xəstədə ektopik hamiləliklə əlaqəli laparos-  
kopiya əməliyyatı aparılmışdır.

İki qrup arasında kliniki hamiləlik tezliyi, düşük  
tezliyi və canlı doğum tezliyi arasında ciddi fərq  
təyin olunmamışdır. Follikulyar stimulyasiya qru-  
punda ET və donmuş ET tsiklləri arasında kliniki  
hamiləlik tezliyi, düşük tezliyi və canlı doğum tezliyi  
arasında ciddi fərq olmayıb.

2013-2014-ci illər tədqiqatlarında lüteal stimu-  
lyasiyalı xəstələrdə antral follikul sayı (AFS) nisbətən  
aşağı, hCG təyini günü isə LH aşağı, Progesteron  
yüksək olmuşdur. Oosit aşkarlanma nisbətən az,  
fertilizasiya tezliyi və hamiləlik tezliyi (donmuş ET-  
də daha çox) yüksəkdir. 3 və 5 günlük embrionların  
implantasiyası və düşük riskində, eyni tsikldə folli-  
kulyar və lüteal stimulyasiyada hamiləlik tezliyi ara-  
sında ciddi fərq olmayıb. Lüteal stimulyasiyada oosit  
və embrion sayı nisbətən yüksəkdir. [4,5]

2015-2017-ci illər tədqiqatları nəticəsində 188  
xəstədə 7 xəstə follikulyar faza stimulyasiyası, 11  
xəstə lütel faza stimulyasiyasına cavab verməmiş-  
dir.[1] 2016-17-ci il tədqiqatlarında donmuş embrion  
transferi və təzə embrion transferlərində nəticələr  
oxşardır.[6]

#### **Zəif stimulyasiyaya cavablı xəstələrdə hər iki protokolun müqaisəsi**

Eyni xəstələrdə stimulyasiya müddəti və İMG  
dozası arasında hər iki protokolda ciddi fərq olmayıb  
( $p=0,190$ ,  $p=250$ ). Lüteal faza stimulyasiyasında yığı-  
lan oosit sayı follikulyar stimulyasiyadakı sayə nis-  
bətən yüksəkdir ( $p=0,035$ ). Ancaq M2 oosit sayı lüteal  
faza stimulyasiyasında aşağıdır ( $p=0,031$ ). Klevaj və  
embrion keyfiyyətində ciddi fərq yoxdur ( $p=0,273$ ,  
 $p=0,923$ ).

43 xəstədə donmuş ET aparılmışdır. 29 tsikl ET  
lüteal faza stimulyasiyası ilə əlaqəlidir. 4 xəstədə  
kliniki hamiləlik baş vermişdir -13,8%. Bir xəstədə  
düşük baş vermişdi - 25,0%. 3 xəstə canlı doğum  
etmişdi -10,3%. 15 donmuş ET follikulyar faza sti-  
mulyasiyasından alınmış embrionlarla aparılmışdır.  
3 xəstədə kliniki hamiləlik baş vermişdir - 21,4%. 2  
diri uşaqla doğuş olmuşdur-14,3%. Kliniki hamiləlik  
və diri uşaqla doğuş tezliyi arasında ciddi statistik  
fərq olmayıb (13,8% və 21,4%,  $p=0,525$ ; 10,3% və  
14,3%,  $p=0,706$ ).

2015-2017-ci illər tədqiqatları nəticəsində FFS-da 684 M2 oosit toplanmış, 127 xəstədə minimum 1 blastosist alınmış, 65 xəstədə euploid olmuş, 56 xəstə tək euploid embrion transferi olunmuş, 28 xəstədə hamiləlik baş vermişdir. LFS-da 804 oosit toplanmış, 145 xəstədə minimum 1 blastosist əldə edilmiş, 85 xəstədə minimum 1 euploid blastosist alınmış, 58-xəstədə blastosist transferi aparılmış, 35 xəstədə hamiləlik baş vermişdir.[1]

Stimulyasiyanın əsas məqsədi daha çox oosit, daha keyfiyyətli embrion əldə edib, hamiləlik şansını artırmaqdır. Bunlar diri uşaqla doğuş şansını artırır. Yetişmiş oosit sayı 5-15 arasında olduqda yaxşı nəticələr almaq olur. Oosit sayı 5-dən az olduqda kliniki hamiləlik və diri uşaqla doğuş tezliyi azalır. Zəif cavablı xəstələrdə tsikl sonlanması riski yüksəkdir, hamiləlik şansı aşağıdır. Bu xəstələrdə hamiləlik şansını artırmaq üçün müxtəlif metodlar təklif olunsada hələ də yüksək nəticələr əldə olunmayıb.

Son 20 ildə GnRH aqonistləri ilə uzun protokollar standart metod kimi istifadə olunurdu. Ancaq təsiri fərdidir. 37 yaşdan yuxarı qadınlarda nəticələr oxşar kliniki nəticəli və nisbətən yüksəkdir. Embrion keyfiyyətinə görə lüteal faza stimulyasiyasından yaxşı deyil. Bu üsul qonadotropinlərin yumurtalıqlara təsirini azaldır və müalicə qiymət dəyərini artırır.

Duostim-iki fazalı stimulyasiya bəzi xəstələr üçün xilas üsulu ola bilər. Stimulyasiyada çoxlu follikul inkişafı estrogen səviyyəsini artırır, bu da müsbət əks-əlaqə ilə erkən LH pikini artırır. Proqesteron yüksək miqdarda LH- 1 mənfi əks əlaqə ilə azaldır. Bu follikulun inkişafı üçün faydalıdır. Lüteal faza stimulyasiyası nəticəsində yaranan embrionlar klinik hamiləlik və canlı doğum baxımından donmuş ET-də daha yaxşı nəticələrə malikdir. Lüteal faza stimulyasiyası qısa vaxtda daha keyfiyyətli embrionların yaranmasına səbəb olur.

Diri uşaqla doğuş tezliyi süni mayalanmada zəif cavablı xəstələr üçün mühüm göstəricidir. Yaş artımı fizioloji olaraq follikulların azalmasına səbəb olur, yumurtalıqların stimulyasiyaya cavabı azalır. Bu tədqiqatda ikiqat stimulyasiya oositlərin sayının və keyfiyyətli embrion sayının, kliniki hamiləlik və diri uşaqla doğuş tezliyinə donmuş ET-də təsiri aydınlaşır. Lüteal stimulyasiya qrupunda M2 oosit sayı artmışdır. Qısa vaxtda çoxlu oosit əldə edilməsi süni mayalanma nəticələrini artırır.

Lüteal faza protokolunda orta doza ənənəvi protokoldakinin iki qatıdır. İMG-yə qarşı yumurtalıq həssaslığı lüteal fazada azalır. Əsas faktor lüteal fazada yüksək miqdarda proqesteronla hipofizin

supresiyasıdır. Proqesteron tək endogen qonadotropinlərin pikini və oositin yekun yetişməsini induksiya etmir. Tədqiqatda lüteal stimulyasiyada müddət və İMG dozası follikulyar stimulyasiyaya nisbətən yüksəkdir. Bu əvvəlki fikri təsdiqləyir.

2013-14-cü il tədqiqatında hər iki qrupda oosit və embrion sayında ciddi fərq təyin olunmayıb. Lüteal stimulyasiya qrupunda hamiləlik tezliyi yüksəkdir. Lüteal stimulyasiya atreziya olunmayan follikulların sinxron böyüməsini təmin edir, çünki sarı cisimdən sintez edilən proqesteron və inhibin A dominant follikulu dayandırır və LH piki olmur. Sarı cisimdən sintez edilən bəzi maddələrin endometriuma mənfi təsiri nəticəsində donmuş ET-də daha yüksək nəticə əldə edilir. Tsiklin dayandırılması və embrionun olmaması hər iki qrupda eynidir.[4,5,9]

Çoxsaylı pilot tədqiqatlarda hər iki faza müqayisəsində ciddi fərq görülməsə də Duostim protokol nəticələri ənənəvi protokollar nəticələrinə nisbətən ciddi üstünlüyə malikdir. 41 yaşlı xəstələrdə 2 antral follikulun olması Duostim protokolda ümidvericidir.

2015-2017-ci il tədqiqatlarında blastosist, implantasiya, diri uşaqla doğuş tezliyi ekvivalentdir. Yüksək proqesteron səviyyəsi oositə təsir etmir. Lüteal stimulyasiya zamanı toplanan M2 oosit sayı daha yüksək olmuşdur, euploidiya tezliyi fərqlidir. Euploid blastosistlərdə transfer/doguş tezliyi hər iki xəstə qrupunda oxşardır, peri və postnatal tədqiqatlara gələcəkdə ehtiyac vardır.[1] Bu tədqiqatlarında toplanan oosit sayı, embrion sayı, euploidiya, hamiləlik, diri uşaqla doğuş tezliyi oxşar olsa da, lüteal faza stimulyasiyasında blastosist sayı daha yüksək olmuşdur. Gələcəkdə perinatal və postnatal tədqiqatlara ehtiyac var. [10,11,12]

2016-cı il tədqiqatında toplanmış oosit sayı və 3 günlük embrionların sayı arasında ciddi fərq görünməmişdir. Hamiləlik tezliyi lüteal stimulyasiya qrupunda 46,4%, antoqonist qrupda 25,8% olmuşdur. 23 pasiyentə Duostim protokol tətbiq olunmuşdur, lüteal fazada oosit və embrion sayı daha yüksək olmuşdur.

Zəif stimulyasiya cavablı 188 xəstə üzərində Duostim protokol daha effektiv qiymətləndirilmişdir. Follikulyar fazada estradiol və proqesteron yüksəkliyi qranuloza hüceyrələrində FSH reseptorlarının artmasına səbəb olur, angiogenik faktorlar da artır, gecikmədən lüteal stimulyasiyaya başladığında cavab çox effektiv olur. Aqonist triqer də follikullarda AMH-nın və 3-4 mm-lik follikulların sayının artmasına səbəb olur. [6,13]

2015 Chen LFS-la 587 diri uşaqla doğuş nəticəsini digər protokollarla müqayisə etmiş hestasiya yaşı,

doğuş çəkisi, boy, anadangəlmə qüsurlar tezliyində fərq görməmişdir. [7]

2016-17-ci ildə Bernabeu İnstitutunda aparılan tədqiqatlarda follikulyar və lüteal faza stimulyasiyaları arasında M2 oosit sayı, FSH dozası, stimulyasiya müddəti, tsiklin saxlanması, fertillik, diri uşağla doğuş, aneuploidiya, fetal qüsurlar tezliyi arasında ciddi fərq görülməmişdir. Başqa pilot tədqiqatda 60 qadın arasında M2 oosit, embrion sayı lüteal stimulyasiya qrupunda yüksəkdir. [6]

Bəzən embrionları toplamaq üçün təkrar oosit toplanması lazım olur. Tədqiqatlar göstərir ki, ovulyasiya və ya yumurta toplamasından sonra potensial antral follikullar qalır. Klomifen sitrat hipofiz FSH sekresiyasını artırır, mənfi əks əlaqə ilə estrogeni azaldır, kontrollu yumurtalıqların stimulyasiyasında geniş istifadə olunur. Klomifen sitrat 15-50% hallarda endometriyumun nazik olmasına səbəb olur. Bu antiestrogen təsiri ilə əlaqəlidir, hamiləlik tezliyi azalır. Endometriyum 7 mm-dən kiçiksə transfer ertələnir. Stimulyasiya sayı, embrion dondurma, donmuş ET protokolları implantasiyanı, hamiləlik tezliyini və diri uşağla doğuş tezliyini zəif cavablı xəstələrdə artırır. Endometriyum hazır olduqda transfer aparılır. [13,14]

Boloqna kriteriyasında antral follikul sayı (AFS) və AMH yumurtalıq rezervini qiymətləndirilməsində istifadə olunur, bunlar yüksək informativ biomarkerlərdir. AMH tək də proqnostik rol oynaya bilər. Təəssüf ki, retrospektiv tədqiqatlarda serumda AMH ölçülməyib. Bu gələcək prospektiv tədqiqatlarda detallı araşdırıla bilər. AMH hamiləlik nəticələri ilə uzlaşır, lakin aşağı AMH nəticələri embrion inkişafını dəqiq göstərmir. Zəif cavablı xəstələrdə diri uşağla doğuş tezliyi aşağıdır. [15,16]

Uzunmüddətli yüksək dozada İMG və yüksək M2 oosit tezliyi qrupda ( $p < 0,001$ ) bu iki qrupda klinik hamiləlik və diri uşağla doğuş tezliyi arasında donmuş embrion transferində ciddi fərq görülməmişdir. (28,4% və 33%  $p = 0,484$ ; 22,9% və 25,5%,  $p = 0,666$ ). İkiqat stimulyasiya qrupunda lüteal faza stimulyasiya protokolu ilə toplanan oosit sayı yüksək olmuş ( $p = 0,035$ ), baxmayaraq M2 oosit sayı

aşağı olmuşdur ( $p = 0,031$ ). Klinik hamiləlik və diri uşağla doğuş tezliyi arasında statistik fərq yoxdur (13,8 və 21,4,  $p = 0,525$ ; 10,3% və 14,3%,  $p = 0,706$ ).

Vaiarelli tədqiqatında yumurta keyfiyyəti eyni qalmış, ancaq euploid blastosistlər 42,3%-dən 65,5%-ə artmışdır. Diri uşağla doğuş tezliyi Duostim protokolda (Kuang, 2014; Ubaldi, 2016; Vaiarelli, 2017) 7%-dən 15%-ə artmışdır [1, 17].

Beləliklə, lüteal faza yumurtalıqların stimulyasiyası zəif yumurtalıq rezervli, zəif stimulyasiyaya cavablı xəstələrdə istifadə oluna bilər, hansıki başqa protokollarla və follikulyar faza stimulyasiya protokolları ilə kifayət qədər keyfiyyətli embrion əldə edilmişdir. Tədqiqatlarda tam təsdiq olunmasa da patogenetik cəhətdən lüteal fazada yüksək sayda və keyfiyyətdə oosit əldə olunması inandırıcıdır. Lüteal stimulyasiyalı xəstələrdə donmuş ET-ə üstünlük verildiyi üçün nəticələr daha yüksəkdir. Yaş, BKİ, AFS oxşar olan xəstə qrupları arasında tədqiqatlar aparılsa da göstəricilər kimi İMG dozası, stimulyasiya müddəti, toplanan oosit sayı, blastosist sayı, euploid blastosistlərin sayı, hamiləlik və diri uşağla doğuş tezliyi tədqiq olunmuşdur. M2 oosit sayında, euploid blastosist, hamiləlik tezliyi əksər tədqiqatlarda yüksək olsa da, toplanan ümumi oosit sayı, embrion, canlı doğum tezliyi arasında daha çox follikulyar stimulyasiya ilə oxşar nəticələr qeyd olunmuşdur. Hestasiya yaşı, doğuş çəkisi, boy, anadangəlmə inkişaf qüsurları tezliyində bəzi tədqiqatlarda ciddi fərq görülməsə də gələcəkdə peri və postnatal tədqiqatlara ehtiyac vardır. Daha çox üstünlük Duostim protokola verilməlidir, çünki tək tsikldə 2 qat stimulyasiyanın aparılması daha çox oosit toplanmasına və embrion əldə olunmasına səbəb olur. Lüteal fazada stimulyasiya yumurtalıq cavabını artırma bilər. [18-20]

Nəticədə lüteal faza stimulyasiyası qısa zamanda (buna onkoloji xəstələrdə də ehtiyac var) çoxlu embrion əldə etmək və digər protokollarla təkrar oosit toplanmasında və keyfiyyətli embrion əldə edilməsində problem olan xəstələrdə ümidvericidir.

## SUMMARY

### Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders and Duostim protocol

*I.I. Huseynova*  
Caspian International Hospital,  
Baku, Azerbaijan

**Keywords:** *POR-poor ovarian response, ovarian stimulation, live birth rate, luteal-phase stimulation*

Among patients with infertility, patients with low ovarian reserve and poor response to stimulation predominate. The article explains the advantages of luteal phase stimulation over follicular phase stimulation in such patients based on the literature. Twice stimulation in a single cycle in a short period of time - the results of the Duostim protocol are more promising. There is a great need to study perinatal and postnatal outcomes in the future.

## РЕЗЮМЕ

### Протоколы стимуляции яичников у пациенток с низким овариальным резервом и протокол Дуостим

*И.И. Гусейнова*  
Частная клиника «Каспиан Интернешнл  
Госпиталь», Баку, Азербайджан

**Ключевые слова:** *НОР-низкий овариальный резерв, стимуляция яичников, частота рождаемости, стимуляция лютеиновой фазы*

Среди пациенток с бесплодием преобладают пациентки с низким овариальным резервом и плохой реакцией на стимуляцию. В статье на основе обзора литературы объясняются преимущества стимуляции лютеиновой фазы перед стимуляцией фолликулярной фазы у таких пациенток. Двойная стимуляция за один цикл за короткий промежуток времени - результаты протокола Duostim более обнадеживающие. В будущем существует большая потребность в изучении перинатальных и послеродовых исходов.

## ƏDƏBİYYAT

1. Danilo Cimadomo, Alberto Vaiarelli, Silvia Colamaria et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle // Human Reproduction, Volume 33, Issue 8, August 2018, Pages 1442–1448, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey>
2. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, Greco E. Management of poor responders in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10:235–246. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60946-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1253–66.
4. Wei Zhang, Meimei Wang, Shuang Wang, Hongchu Bao, Qinglan Qu, Ning Zhang and Cuifang Hao. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders 2018
5. John Zhang. Luteal phase ovarian stimulation following oocyte retrieval: is it helpful for poor responders? 2015.
6. Joaquín Llácer, Belén Moliner, Lydia Luque, Andrea Bernabéu, Belén Lledó, Juan Carlos Castillo, Jaime Guerrero, Jorge Ten & Rafael Bernabéu. Luteal phase stimulation versus follicular phase stimulation in poor ovarian responders: results of a randomized controlled trial, 2020.
7. Kuang Y, Hong Q, Chen Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2014b; 101:105–111. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Li-HongWei1Wen-HongMa1NiTangJi-HongWei. Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study, 2016.
9. Justin Rashtian& John Zhangphase. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. *Syst Biol Reprod Med* 2018 Jun;64(3):216-21
10. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ, IMPORT study group Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013; 19:26–36. doi: 10.1093/humupd/dms041.
11. Cai QF, Wan F, Huang R, Zhang HW. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Hum Reprod*. 2011; 26:2532–2540. doi: 10.1093/humrep/der228.
12. ESHRE-the European Society for Human Reproduction and Embriology guidelines.
13. Cardoso MCA, Evangelista A, Sartório C, Vaz G, Werneck CLV, Guimarães FM, Sá PG, Erthal MC. Can ovarian double-stimulation in the same menstrual cycle improve IVF outcomes? *JBRA Assist Reprod*. 2017; 21:217–221. doi: 10.5935/1518-0557.20170042.
14. Choi B, Bosch E, Lannon BM, Leveille MC, Wong WH, Leader A, Pellicer A, Penzias AS, Yao MW. Personalized prediction of first-cycle in vitro fertilization success. *Fertil Steril*. 2013; 99:1905–1911. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.016.
15. Cohen J, Alikani M. The time has come to radically rethink assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2013; 27:323–324. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.001.
16. 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; 26:1616–1624. doi: 10.1093/humrep/der092.
17. Kryou 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*. 2007; 91:749–766. doi: 10.1016/j.fertnstert, 2007.12.077.
18. Moffat R, Pirtea P, Gayet V, Wolf JP, Chapron C, de Ziegler D. Dual ovarian stimulation is a new viable option for enhancing the oocyte yield when the time for assisted reproductive technology is limited. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29:659–661. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.08.010.
19. 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; 96:1058–1061.: e7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.048.
20. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010; 16:57–89. doi: 10.1093/humupd/dmq015.