



ÜREME TIBBİ ve CERRAHİSİ DERNEĞİ

TJOD ŞANLIURFA ŞUBESİ

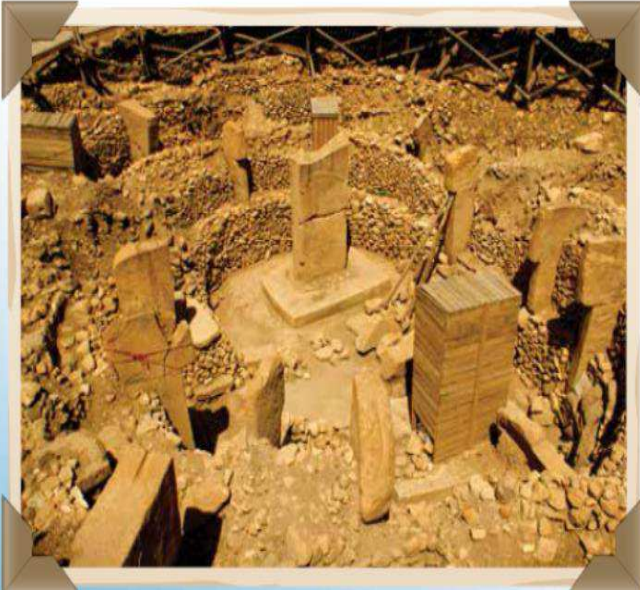
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HAST. VE DOĞUM AB. DALI

## İnfertilitede Güncel Yaklaşımlar Kursu

18 Şubat 2018, Pazar, Saat 10.00 – 15.45

Hilton Garden Inn Otel, ŞANLIURFA

Karakoyunlu Mahallesi, 11 Nisan Fuar Cd. No:54, 63100 Eyyübiye/Şanlıurfa



**PKOS'da ovulasyon indüksiyonu: Gonadotropinler**  
**Prof. Dr. Bülent Gülekli**

# Ovulasyon İndüksiyonu Öncesi Testler

- **Semen analizi**
- **Fallop tüplerinin değerlendirilmesi**
- **Basal hormonlar**
- **Basal ultrason**

# Tedavi öncesi sağlanması gerekli koşullar

- **BMI 20 – 25 arasında olmalı**
- **Folik asit alımı provake edilmeli**
- **Teratojenik etki gösterebilecek ilaçlardan uzak durulmalı**
- **Rubella bağışıklığı kontrol edilmeli**
- **Var olan medikal durumlar kontrol altına alınmış olmalı**

# Tedavinin Amaçları

- Ovulasyonu gebelikle sonuçlanacak tarzda indüklemek
- Gebelik kayıpları insidansını en aza indirmek
- Hasta konforunu artırmak (tedavi için harcanan süre ve para)  
*“hasta dostu tedavi protokolleri”*
- Maliyeti dikkate almak
- Komplikasyonları önlemek / en aza indirmek
  - Çoğul gebelik
  - OHSS

## **Üçüz ve daha fazla sayıdaki çoğul gebeliklerin üçte ikisi gonadotropin tedavisi sonucu oluşur**

- **Perinatal morbidite ve mortalite oranlarını artırır**
- **Obstetrik komplikasyonların insidansını artırır**
- **Aile ve toplum üzerinde önemli duygusal ve maddi yük oluşturur**

# Perinatal mortalite

**İkizde tekile göre X 3** 

**Üçüzde tekile göre X 5** 

# Çoğul doğum riskini nasıl en aza indirebiliriz?

- **hCG uygulaması için kesin kriter**
- **Uygun folliküler gelişim?**

# monitörizasyon

- Transvajinal ultrasonografi ile yapılır
- Folikül çapı  $>10$  mm ve üzeri olduğunda iki, üç gün aralıklar ile hasta ultrasonografi takibi için çağırılır

# Ultrasonografi

Monofoliküler gelişim hedeflenen sikluslarda 15 mm ve üzeri 3 ve daha fazla folikül var ise:

- Stimülasyon durdurulmalı !!!
- hCG askıya alınmalı !!!
- Bariyer yöntem ile korunma önerilmeli !!!

**Amaç:** Çoğul gebelik ve OHSS'nin önlenmesidir

# Ovulasyon tetiklenmesi

- Folikül çapı 18 mm'ye ulaştığında veya serum östradiol konsantrasyonu dominant folikül başına 200 pg/ml olduğunda folikülün matür olduğu düşünülür ve ovulasyon trigger planlanır

# Embryo redüksiyonu

Abortus	4-5 %
Prematur eylem	75 %



**Traymatik bir tecrübedir !!!**

# Hiperinsülinemik PCOS 'lu hastalarda yaklaşım

- Kilo verme: diet, egzersiz, yaşam biçimini değiştirme
- İnsülini azaltan ajanlar
- Ovulasyon indüksiyonu

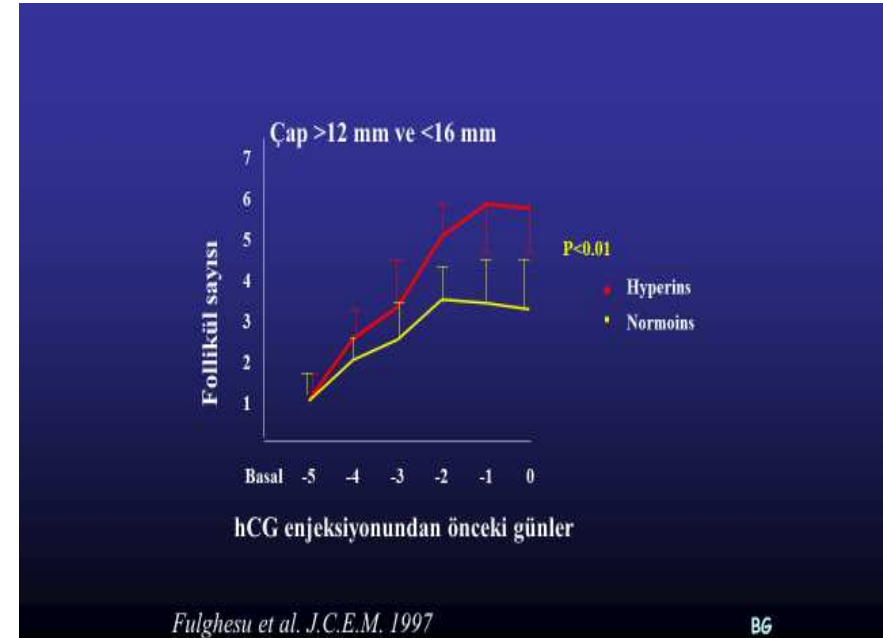


Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Review)

Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, Van der Veen F, Tso LO, Mol BWJ, van Wely M

# PCOS'da gonadotropin ile indüklenen ovulasyon üzerine metforminin etkileri

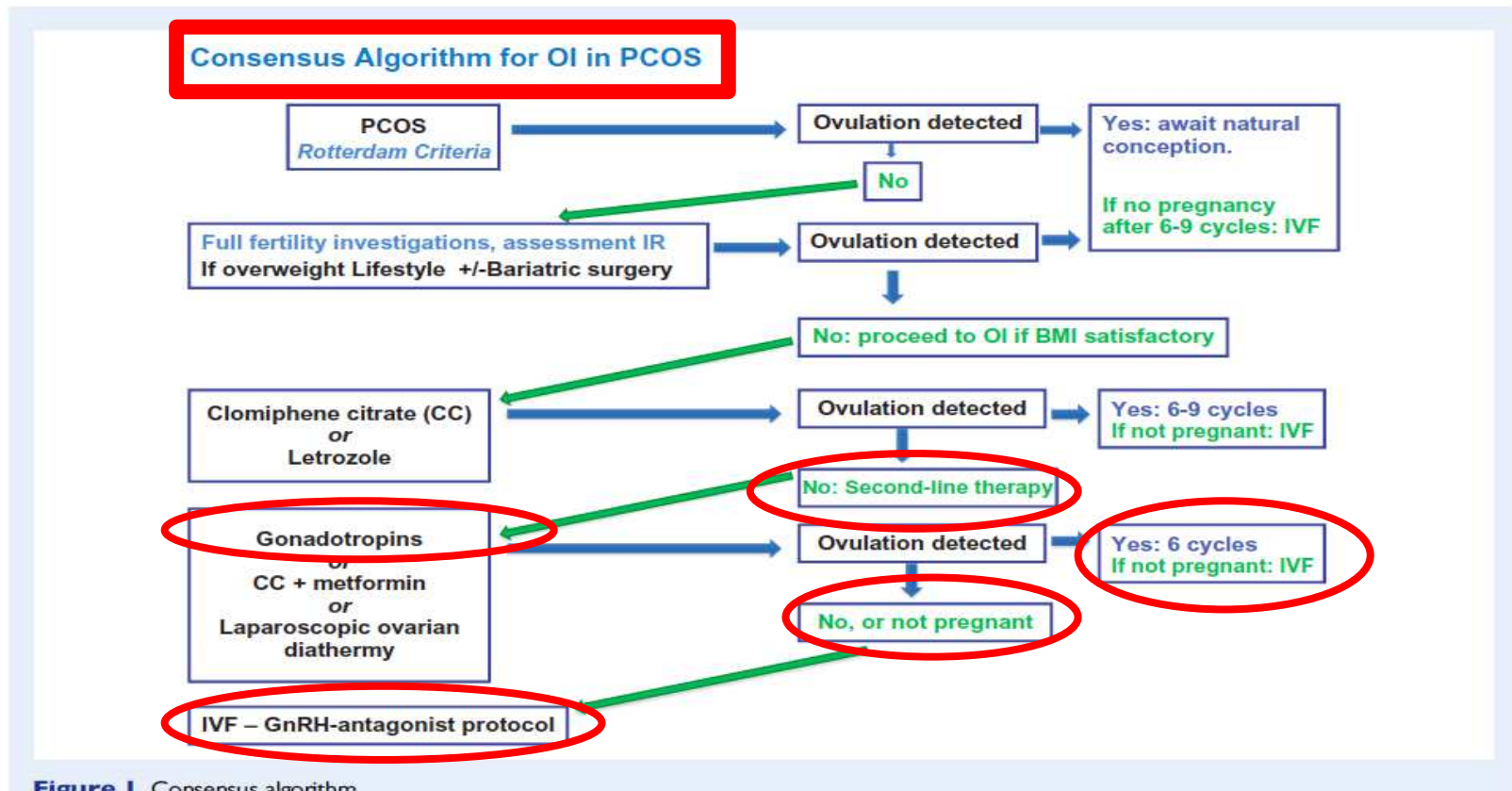
- Ara (intermediate) folliküllerde azalma
- hCG gününde östrojen düzeyinde azalma
- Siklus iptalinde azalma
- OHSS insidansında azalma



# Sonuç

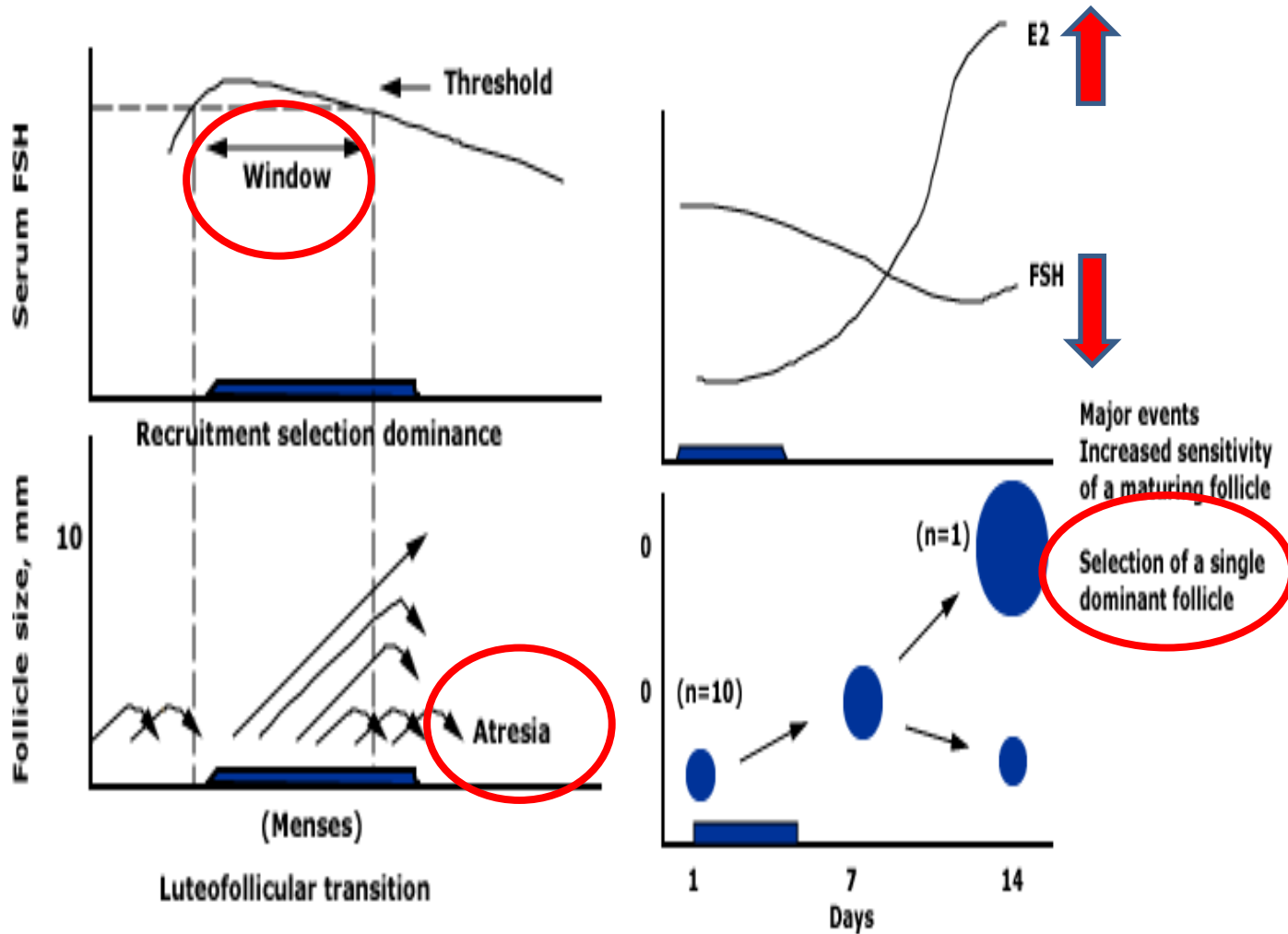
**İnsülin rezistansı kötü  
prognoz için önemli bir işaret  
olabilir ve ovarian  
hiperstimülasyon sendromu  
için yüksek risk oluşturur.**

# PKOS-Oi algoritma



The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Balen AH et al, Hum Reprod Update 2016

# Folikül Gelişimi



# Klomifene dirençli anovulasyon - PKOS

- Nispeten daha düşük dozlarda **gonadotropinlere** yanıt verirler
- Tedavide yakın takip !!!
- OHSS riski yüksek !!!
- Çoğul gebelik riski yüksek
- Amaç monofoliküler gelişim

**Siklus  
fekundite oranı  
%5-15,  
Kümülatif  
gebelik oranı  
%30-60**

# Klomifene dirençli anovulasyon - PKOS

- **Tedavinin dozu ve süresi** hastalar arasında hatta aynı kadının siklusları arasında değişkenlik gösterebilir
- **Vücut ağırlığı ve doz ihtiyacı** arasında direkt bir ilişki vardır
- Buna rağmen **obezlerde** hastanın tedaviye yanıt verecek dozunu öngörececek bir tanı yöntemi yok !!!

# **Gonadotropin Oİ - Obezite – insülin direnci (WHO Grup II)**

- **Düşük başarı oranları ile birlikte**

High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2).

Eijkemans MJ et al, Hum Reprod. 2003

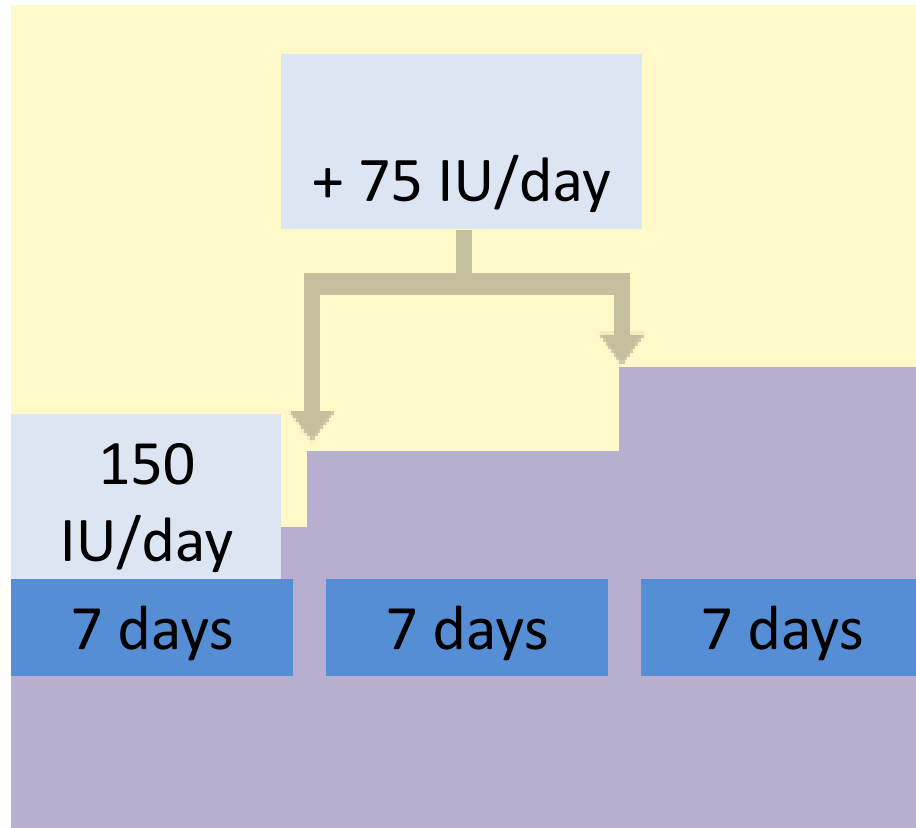
Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility.

Mulders AG et al Reprod Biomed Online 2003

# gonadotropin Doz Seçimi WHO GRUP II

- Step-up protokol
  - Konvansiyonel step-up
  - Standart
  - Intermediate
  - Low-dose step-up
- Step-down protokol

# Konvensional (standart) step-up



Thompson and Hansen, 1970; Dor et al., 1980; Wang and Gemzell, 1980

# Konvansiyonel (standart) step up

- Gebelik (46%)
- Multifoliküler gelişim riski yüksek
  - Çoğul gebelik (%36)
  - Abortus (%23)
  - OHSS (%14)

Common problems in induction of ovulation

Hamilton-Fairley and Franks, Clin Obstet Gynaecol 1990

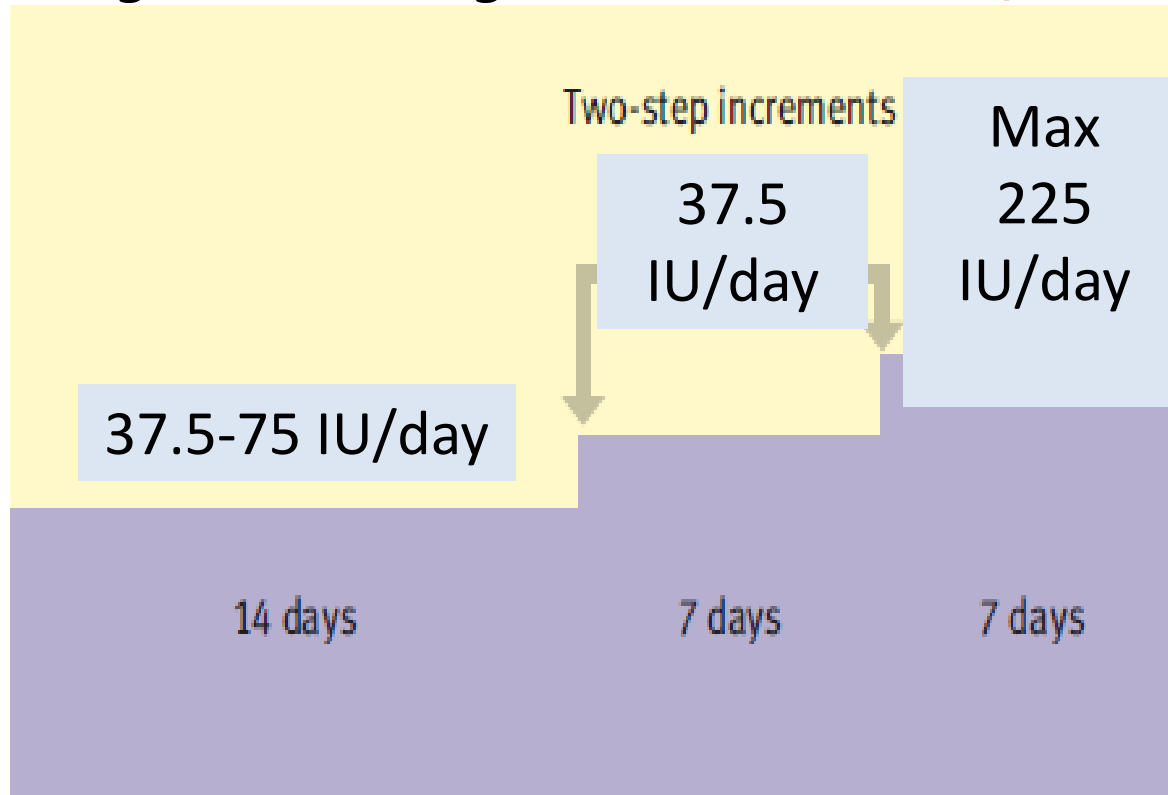
# LOW DOSE STEP UP PROTOKOL

- **Amaç:**
  - Overlerin monofoliküler gelişim ile cevap verdiği eşik FSH düzeyini yakalamak.
- **Avantajları:**
  - Çoğul gebeliğin önlenmesi
  - OHSS'nin önlenmesi
- **Dezavantajı:**
  - Tedavi süresi uzun
  - Daha fazla gonadotropin?
  - Yüksek LH'nin olumsuz etkileri?

# Low dose step-up protokol

*Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group mentioned above recommends one the following low-dose regimens*

*Hum Reprod. 2008 Mar;23(3):462-77*



Seibel et al., 1984; Polson et al., 1987; Sagle et al., 1991; Dale et al., 1993

# Low dose step-up protokol

- Monofoliküler gelişim (~%70)
- Çoğul gebelik (~%6) ve OHSS oranları daha düşük (%1),
- Gebelik oranları iyi (%20/siklus ve %40/hasta)

Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome  
Homburg R. Hum Reprod Update 1999

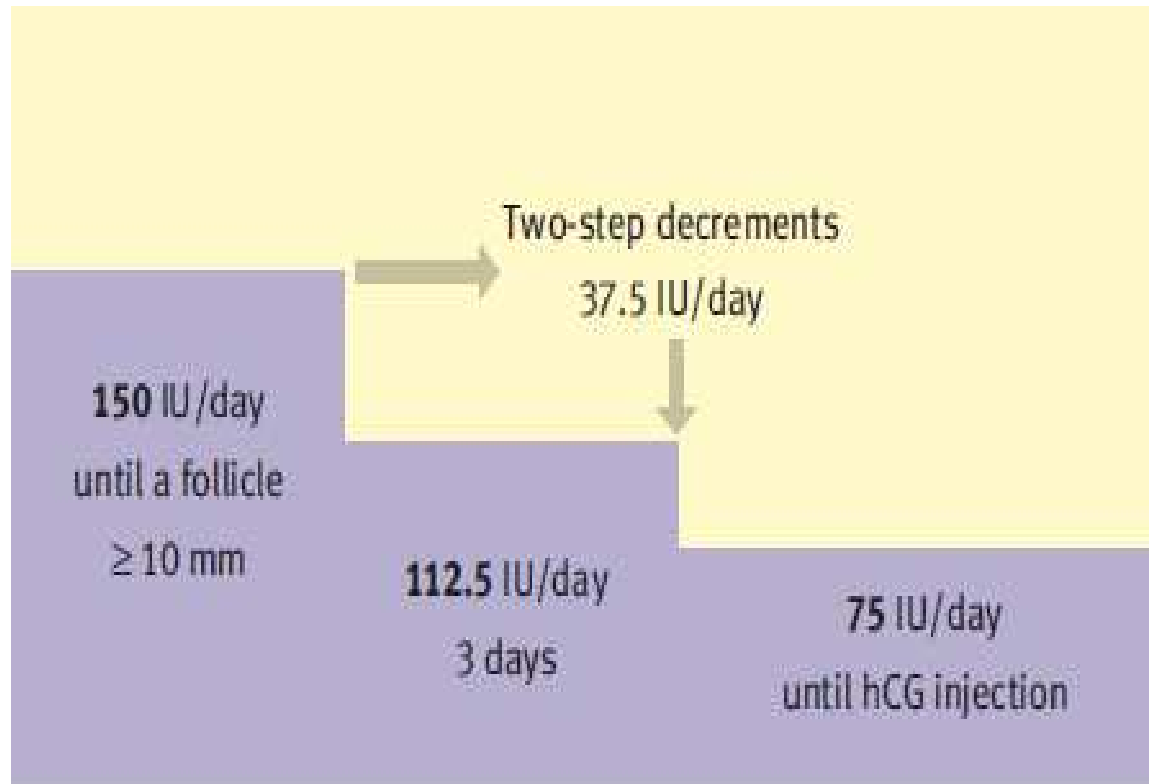
# STEP DOWN PROTOKOL

## Amaç:

FSH'nın normal fizyolojik feed-back mekanizmalarını taklit etmektir

- Başlangıçtaki yüksek FSH seviyeleri multi-foliküler gelişimi uyarır
- Dominant folikül seçildikten sonra yükselen östrojen düzeyi FSH'yi düşürür, diğer foliküller atreziye uğrar.

# Step-down protokol



Schoot et al., 1992; van Dessel et al., 1996; Fauser and Van Heusden, 1997

# Step-down protokol

Genellikle önceki siklus ya da siklularda elde edilen foliküler cevaba göre saptanan eşik doz (**response threshold**) step-down protokolün başlangıç dozu olarak kullanılabilmektedir

# Step-up vs Step-down protokol

	Step-up protokol (n = 85 cycles)	Step-down protokol (n = 72 cycles)	P
Duration of treatment (days)	15.2 ± 7	9.7 ± 3.1	< 0.001
Total amount of rFSH (IU)	951 ± 586	967 ± 458	NS
Rate of monofollicular development (%)	68.2	32	< 0.0001
Rate of bifollicular development (%)	15.3	23.6	NS
Rate of multifollicular (>3) development (%)	4.7	36	< 0.0001
Estradiol plasma value at hCG (pg/ml)	454 ± 465	849 ± 1115	< 0.05
hCG administration (%)	84.6	61.8	0.001
Rate of hyperstimulation (%)	2.25	11	0.001
No response (%)	11.8	8.33	NS
Progesterone > 8ng/ml (%) in luteal phase	70.3	61.7	0.02
Pregnancy/cycle (%)	18.7	15.8	NS

A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome  
Christin-Maitre S et al, Hum Reprod 2003

## PKOS (WHO GRUP II)- sonuç

- Gonadotropin ile Oİ - komplikasyon riski yüksek
- Bu nedenle konvansiyonel protokol bu hastalarda terk edilmiştir
- **Low dose step-up** protokol tercih edilmelidir
- Bu protokolde FSH eşiğine yavaş yavaş ulaşılmakta, aşırı stimülasyon minimize edilmektedir

Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women.

White DM et al, J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):3821.

# Gonadotropinler – preperat seçimi?

Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists, for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility (Review)

Cantinea AEP, Collea BJ



- **Meta-analiz (14 çalışma)**
- Toplam 1726 hasta
- 10 çalışmada rFSH ile hpFSH ya da hMG karşılaştırılmış
- 4 çalışmada pFSH ile hMG ya da hpFSH karşılaştırılmış

Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Weiss NS et al., Cochrane Database Syst Rev. 2015



# Gonadotropinler – preperat seçimi?

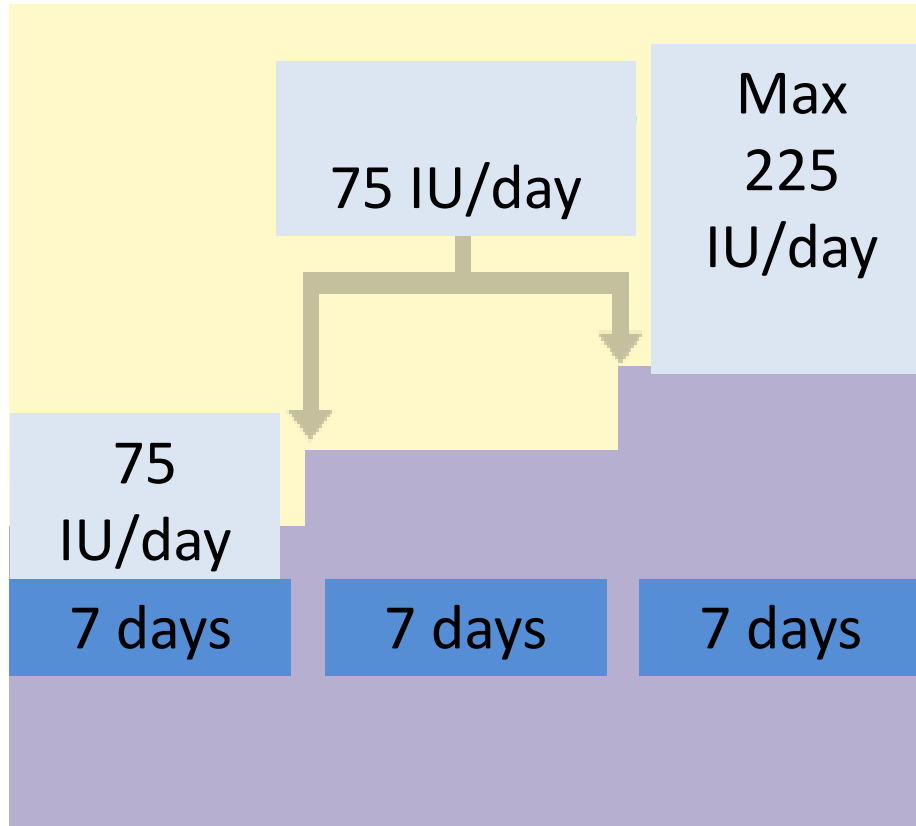
- **rFSH ve uFSH arasında klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı fark YOK !!!**
- **pFSH ile hMG preperatları arasında anlamlı fark YOK !!!**
- **rFSH ile uFSH arasında OHSS oranları açısından anlamlı fark YOK !!!**

***The evidence for all outcomes was of very low quality***

ilginiz için teşekkürler



# Konvansiyonel (intermediate) step-up



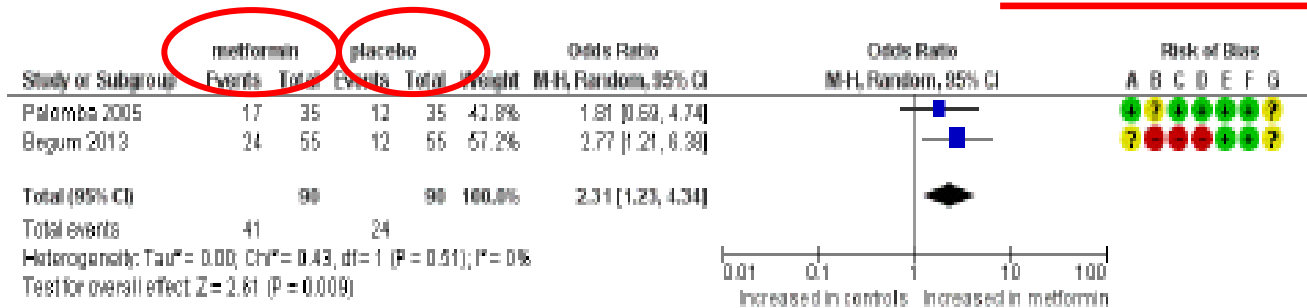
White et al., 1996; Hayden et al., 1999; Balasch et al., 2000; Calaf et al., 2003



Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Review)

Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, Van der Veen F, Tso LO, Mol BWJ, van Wely M

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 dichotomous outcome, outcome: 1.1 live birth rate (per woman).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Gonadotropin + IUI'a metformin eklenmesi kümülatif canlı doğum oranlarını artırmakta (%27 vs %32-60)

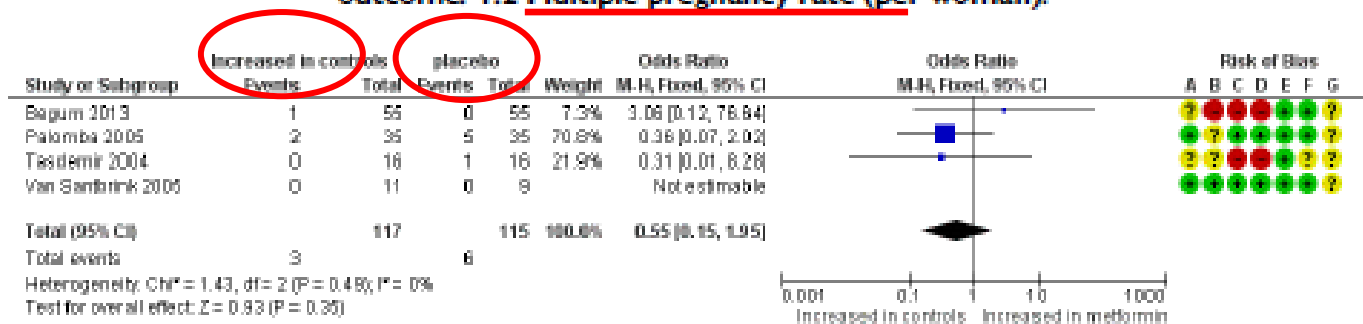
Metformin plus FSH was associated with a higher cumulative live birth rate when compared with FSH (odds ratio (OR) 2.31, 95% confidence interval (CI) 1.23 to 4.34; two RCTs, n = 180; I<sup>2</sup> = 0%; low-quality evidence). This suggests that if the chance of live birth after FSH is assumed to be 27%, then the chance after addition of metformin would be between 32% and 60%.



Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Review)

Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, Van der Veen F, Tso LO, Mol BWJ, van Wely M

Figure 5. Forest plot of comparison: 1 Metformin versus placebo co-treatment for assisted reproduction, outcome: 1.2 Multiple pregnancy rate (per woman).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Çoğul gebelik açısından bir fark yok

Results showed no evidence of a difference in multiple pregnancy rates between metformin plus FSH and FSH (OR 0.55, 95% CI 0.15 to 1.95; four RCTs, n = 232;  $I^2 = 0%$ ; low-quality evidence) and no evidence of a difference in rates of miscarriage or OHSS.

# Gonadotropinler

- 1950 hMG, IM, 75ü FSH+75ü LH
- 1980 pFSH IM, <1ü LH
- 1993 hpFSH , SC, <0.1ü LH
- 1995 rFSH-Follitropin  $\alpha$ , SC, LH  
aktivitesi içermez
- 1996 rFSH-Follitropin  $\beta$ , SC, LH  
aktivitesi içermez

# Gonadotropinler

2000'li yıllarda

- rLH (**Luveris**) sadece LH aktivitesi içerir
- rhCG (**Ovitrelle**) sadece hCG aktivitesi içerir
- rFSH +rLH (**Pergoveris**) 150 ü FSH +75 ü LH
- rFSH corifolitropin  $\alpha$  (**Elonva**) depo form 1 hafta boyunca etki

# **Rekombinant gonadotropinler- üstünlükleri**

- Yüksek saflık oranı nedeniyle alerjik reaksiyon riski azdır
- Farklı üretim serileri arasında etkinlik ve doz açısından fark yoktur
- Spesifik etkinliğe sahiptirler

# Gonadotropinler – preperat seçimi?

- **Uzun etkili rFSH** preperatları **IVF** tedavisinde kullanıma girmiştir
- IUI' da ovulasyon indüksiyonu için kullanımları **önerilmemektedir.**

and recombinant FSH during stimulation using a GnRH antagonist protocol. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa the first seven days of ovarian  
Devroey P et al,  
Hum Reprod. 2009

# Ovulasyon trigger-seçenekler

## hCG

- Üriner
- Rekombinant

250 mcg rekombinant hCG = standart doz  
5000-10000 ü üriner hCG' ye eşdeğer

Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction.  
Ludwig M et al, Fertil Steril. 2003