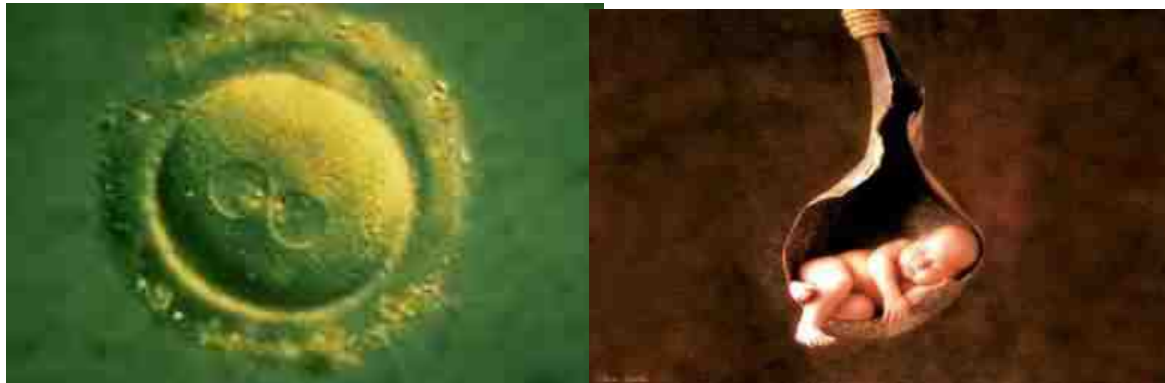




Ovulasyon İndüksiyonunun Dünü, Bugünü ve Geleceği

Prof.Dr.Erol TAVMERGEN

E.Ü. Aile Planlaması-İnfertilite Merkezi Bilimsel Direktörü
E.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD





29 EKİM
CUMHURİYET
BAYRAMINIZ
KUTLU OLSUN

İlk IVF Bebeği



- 26/07/1978 Louise Brown
- Doğal siklus
- İdrarda LH monitorizasyonu ⇒ 26 h sonra OPU
- Sol overe laparoskopik ponksiyon
- 1 ET (8 blastomerli) gece saatlerinde !

1978 de ilk kez uygulanan YÜT günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan infertilite tedavileri arasında yerini almıştır.

Endikasyonları giderek genişlemiş olup tubal faktör, endometriosis, idiopatik infertilite ve androlojik faktöre bağı infertilitenin tedavilerini kapsamaktadır.

YÜT'ün kanıtlanmış başarı oranları ve yararlarına rağmen, YÜT'ler halen birçok çift tarafından ulaşılabilir olmaktan uzaktır. Tedavi maliyetlerinin yüksekliği , tedavi sürelerinin uzunluğu ve karmaşıklığı da çiftlerin tedaviye başlamasını olumsuz yönde etkileyen faktörler arasındadır.

YÜT'lerin artan tedavi etkinliği için, bilhassa daha agresif ovulasyon indüksiyonu protokollerinin uygulanması ile daha çok oosit elde edilerek daha kaliteli embryolar elde edileceği inancı, beraberinde bazı komplikasyonları da getirmiştir

Bu sorunlar arasında tedavi maliyetlerinin artışı, çoğul gebelik oranlarının yüksekliği ve OHSS gibi sorunları sayabiliriz.

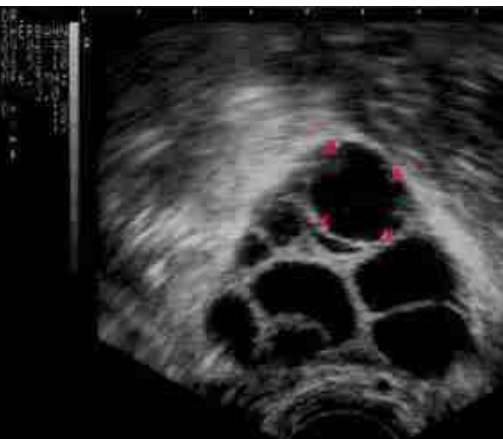


Figure 1 The cut surface of the right ovary. Macroscopic examination revealed formation of multiple follicles in both ovaries. Light tan mucus filled the inside of these cysts, but no hemorrhagic lesion was detected on any cut surface. Several corpora lutea were detected.

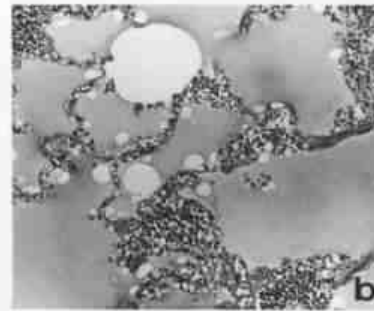


Figure 2 Histological findings of the right lung. (a) Massive plasma leakage and intra-alveolar hemorrhage into alveoli was observed in both lungs. There was no evidence of thrombotic lesions. (b) Leakage of erythrocytes and eosinophilic plasma into alveoli. Dilatation of alveolar capillary vessels was significant.



Çoğu YÜT Merkezinde çok sayıda oosit elde etmenin ana amacının embryoloji laboratuvarı ile ilgili düşük standartların ve sonucunda oluşan düşük implantasyon oranlarını kompanse etmek olduğu ortaya çıkmaktadır. Günümüzde 37 yaş altında %20-30'larda olması gereken implantasyon oranları dikkate alındığında ovulasyon indüksiyonu stratejilerimizin tekrar gözden geçirilmesi zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Modern infertilite tedavilerinde amaç, olguya yönelik tedavi planlarının yapılması ile, uygun gebelik oranları hedeflemek ve sağlıklı tekil bir gebeliğin doğumunu sağlamaktır.

GnRH Analog Tedavileri İle İlgili Gerçekler

- LH kaçakları ovulasyon indüksiyonu yapılan siklusların ~%20 sinde ortaya çıkar (Edwards 1996, Jannsen 2000)

- LH kaçaklarının engellenmesi oosit elde edilmesini arttırır

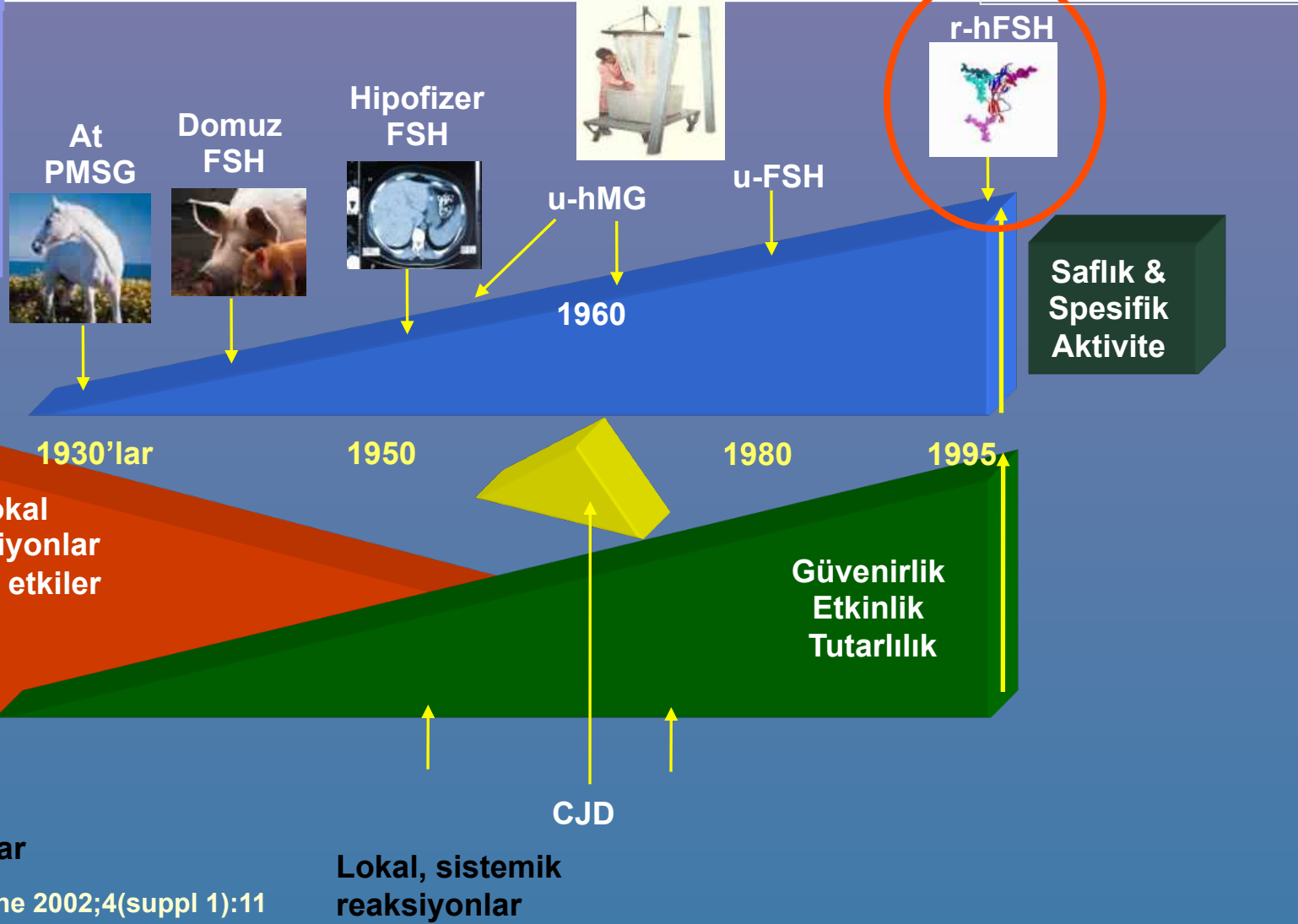
daha fazla embryo → daha kaliteli embryo seçimi

gebelik oranlarında artış

ART'de İdeal Ovulasyon İndüksiyonu Protokolü

- **Yüksek oranda embryo transfer oranını sağlamalı**
- **Siklus iptali oranlarını azaltmalı**
- **Yüksek gebelik oranları sağlamalı**
- **Düşük girişim oranları olmalı**
- **Düşük risk ve az yan etkileri olmalı**
- **Düşük maliyetli olmalı**
- **Gerek hasta gerekse ART ekibine kolaylık sağlamalı**

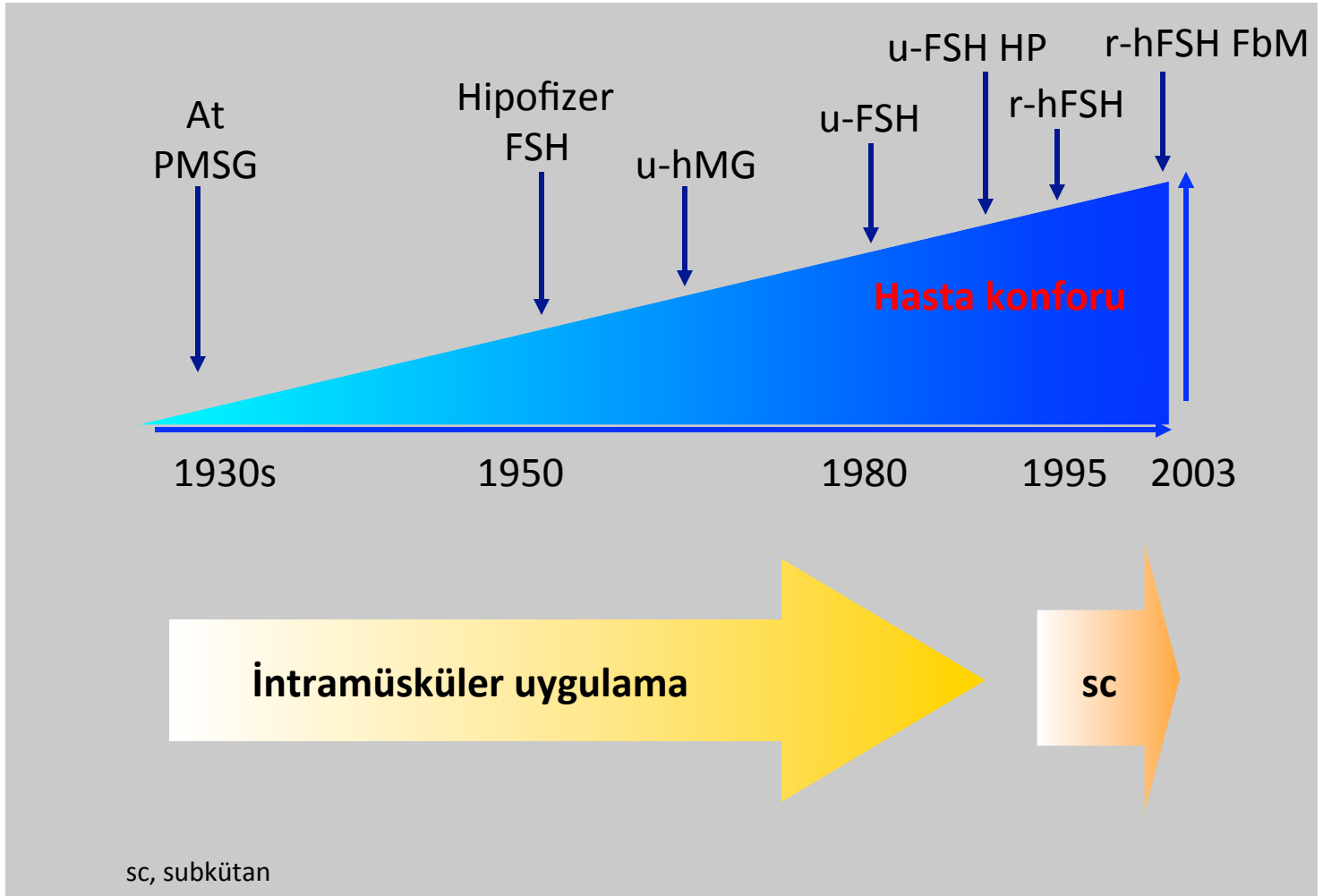
Üriner ve Rekombinant Gonadotropinlerin Tarihsel Gelişim Süreçleri



Gonadotropin Preparatları (75 IU FSH)

Preparatlar	Spesifik FSH Aktivitesi	LH	Saflik
hMG	100	75	< 5 %
HP-hMG	2000	~68	50-60%
u-FSH	100	1	< 5%
HP-FSH	8500	0.1	90 %
r-FSH	13,600	< 0.001	> 99 %

Artan Hasta Konforu



IVF: Etkili Bir Tedavi Ancak Hasta İçin Zor

- **Günümüzdeki tedavi şekli hasta için stressli**
 - IVF tedavisi geçirmiş kadınlar enjeksiyonları oldukça strese neden olan bir faktör olarak belirtmişlerdir ¹
- **Tedaviden vazgeçme kümülatif gebelik oranlarını düşürmektedir**
 - Tedavideki zorluklar tedaviye devamı azaltan en önemli faktördür ²
- **Tedavinin neden olduğu stresi azaltacak ve daha hasta dostu yaklaşımlar bulmak zorundayız**

Mild ovulasyon indüksiyonunun rasyoneli

- Antagonistlerin varlığı
- Endokrinolojide yenilikler
- Ultrasonografi teknolojisinde ilerlemeler
- Embryoloji laboratuvarında ilerlemeler
- Elektif tek embryo transferi (SET) veya zorunlu SET politikaları
- Fertil kadının androlojik faktör nedeni ile ICSI uygulamasına alınması
- Oosit donörlerinin güvenliği ve konforu
- Konvansiyonel protokoller hakkındaki endişeler
- Konvansiyonel YÜT'ün maliyeti
- Kansere geçirmiş YÜT olguları
- Sosyal güvenlik kurumlarının maliyeti düşürme baskıları
- Tedavinin daha geniş toplum kesimleri tarafından ulaşılabilirliğini artırma gayretleri

Mild Ovulasyon Protokolleri

Psikolojik Yük

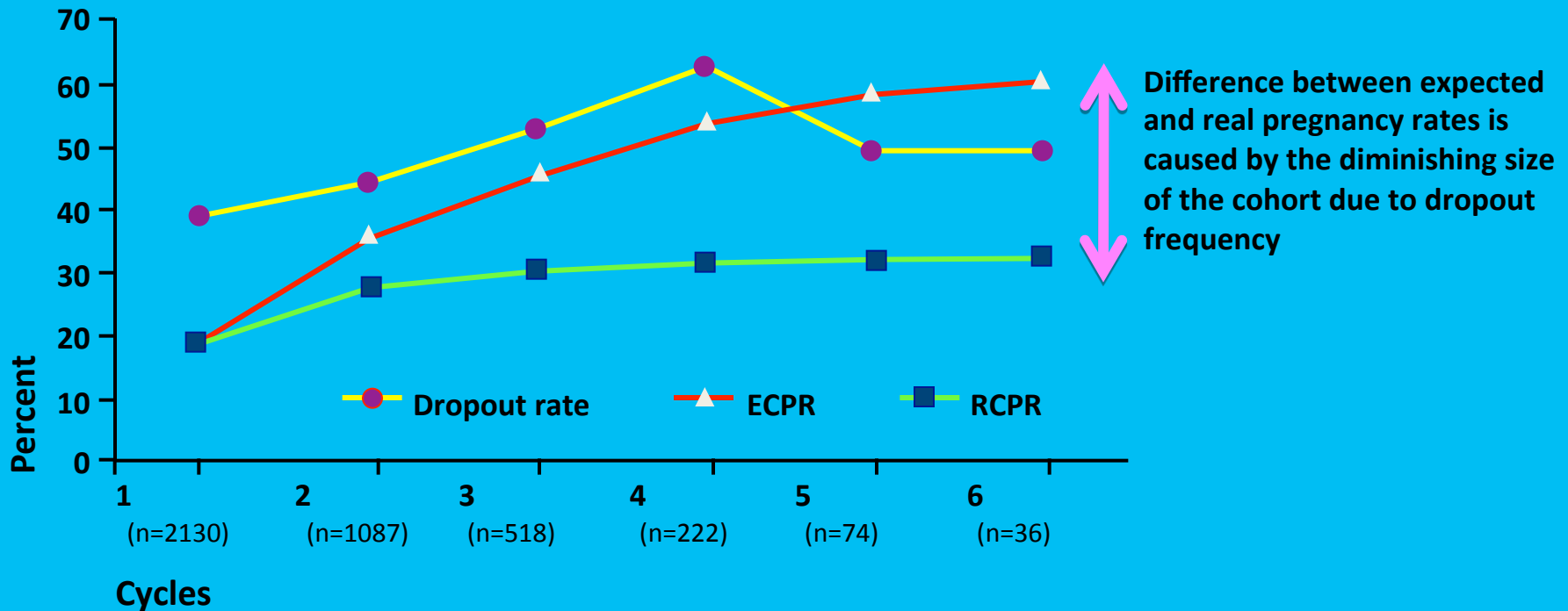
- Daha az yan etki ve stress
HOJGAARD'01
- Drop-out oranlarında azalma (50%'ye yakın)
HOJGAARD'01
DE KLERK'06
HEIJNEN'07
- Daha az depresyon
DE KLERK'07
- Drop-out oranlarında azalma, düşük gebelik oranlarını kompanse etme
VERBERG ET AL'08

Tekrarlayan IVF Sikluslarında Hasta Terk Oranları Yüksek

- **Siklus başına %20-%60**
- **3 siklus sonrasında %52-%62**
- **Hekim önerisi ile %10-%20**

Kaybolan hastalar gerçek kümülatif gebelik oranlarını olumsuz etkiliyor

Data from 4102 IVF cycles in 2130 women



ECPR = expected cumulative pregnancy rate; RCPR = real cumulative pregnancy rate.

Schroder et al. *RBM Online*. 2004;8:600.

Uygulama Kolaylığı

IVF Sürecinde Hasta & Hekim Deneyimleri

2009 - Reproductive BioMedicine

- IVF Sürecinde Hastaların Deneyimleri
- Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, İngiltere, Amerika ve Türkiye
 - 185 Hasta, 170 HCPs

Hastaların %55'i OS 'nin günlük yaşantısını etkilediği belirtmiştir

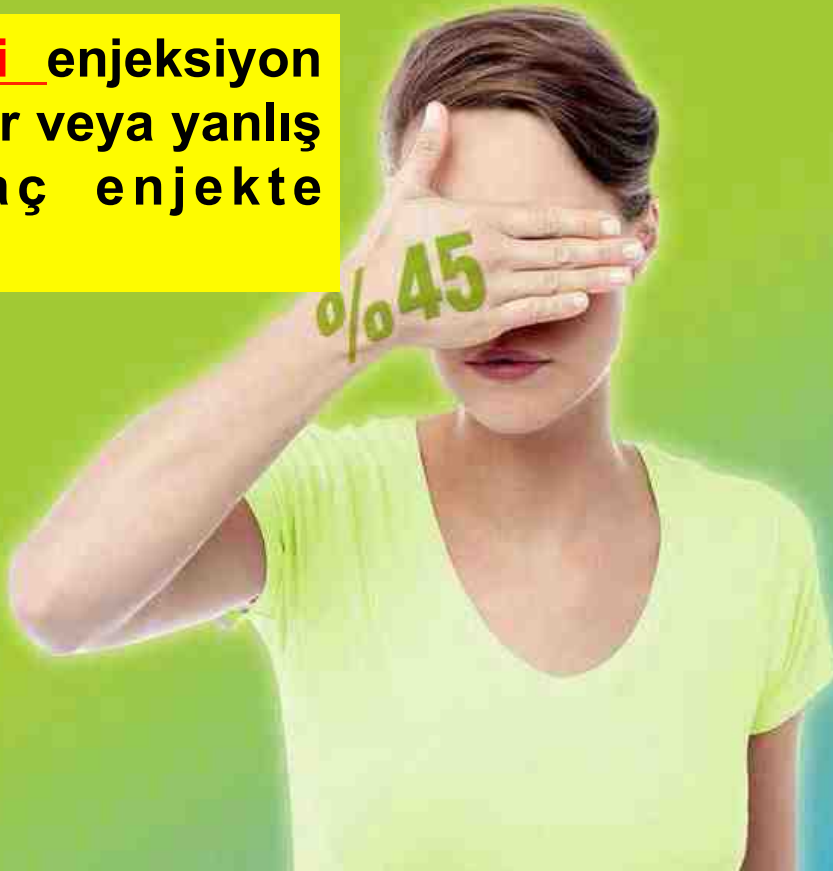
Hastaların %31'i hergün yaptıkları enjeksiyonların günlük aktivitelerini sınırladığını belirtmiştir

Hekimler sıklıkla günlük enjeksiyonlardan sonra hastalarından enjeksiyon ile ilgili soru aldıklarını iletmışlerdir

Uygulama Kolaylığı

IVF Sürecinde Hastaların Deneyimleri

Hastaların %45'i enjeksiyon zamanını kaçıırır veya yanlış miktarda ilaç enjekte eder !!!

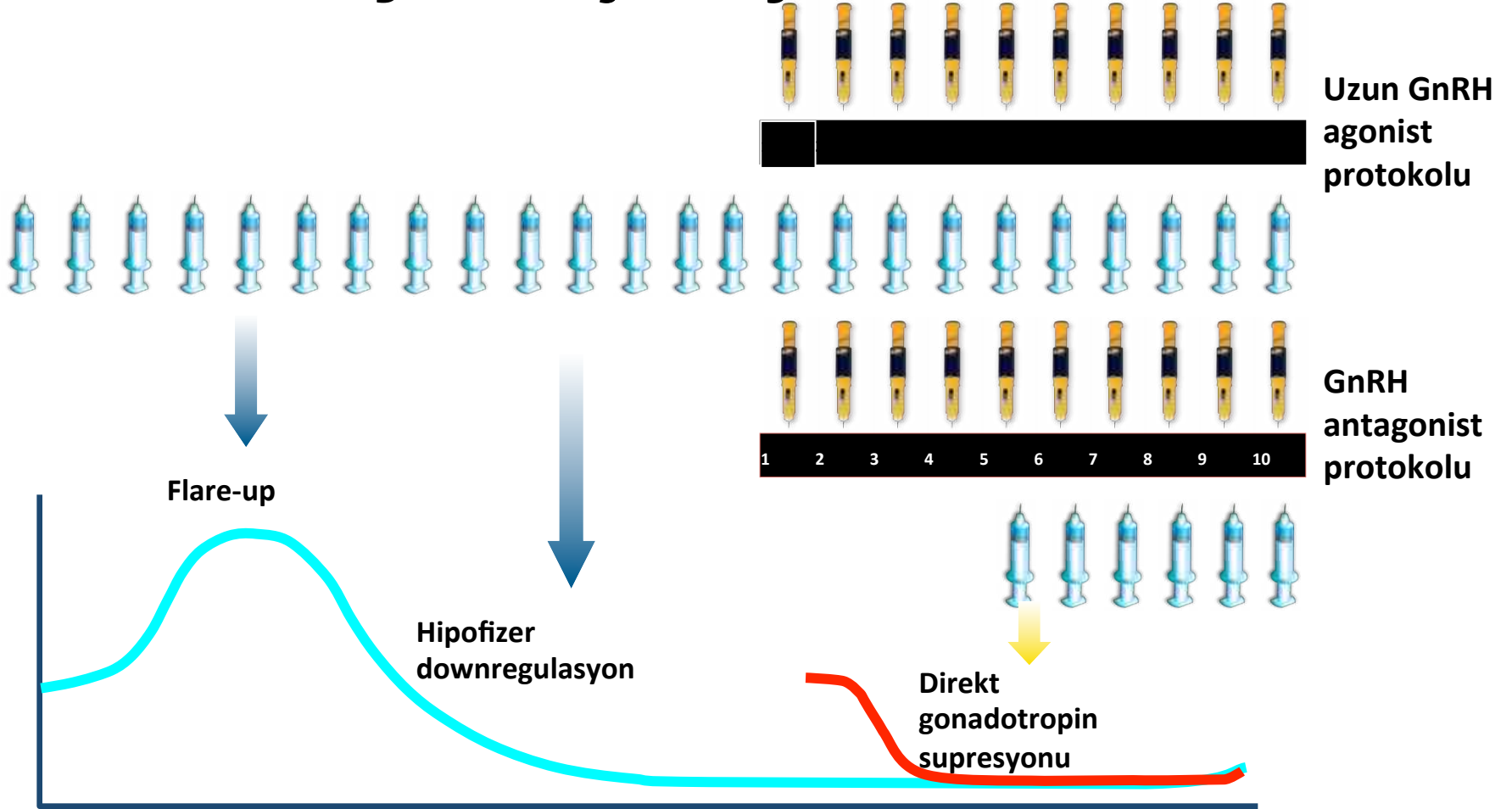


Hata yapan kadınların %29'u bu hatasından doktora bahsetmiyor!!!

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Over, meme, uterus, hipofiz veya hipotalamus tümörleri
- Bilinen ya da tanısı konmuş bir sebebi olmayan anormal (menstrüel dışı) vajinal kanama
- Primer over yetmezliği
- Over kisti veya genişlemiş yumurtalıklar
- Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) geçmişi
- Ultrason taraması ile ölçülen ≥ 11 mm boyutunda 30'dan fazla folikül ile sonuçlanan önceki KOS döngüsü
- > 20 olan bazal antral folikül sayımı
- Uterusun, gebelik ile uyuşmayan fibroid tümörleri
- Üreme organlarının gebelik ile uyuşmayan malformasyonları
- Gebelik veya emzirme (Bkz. Bölüm 4.6)

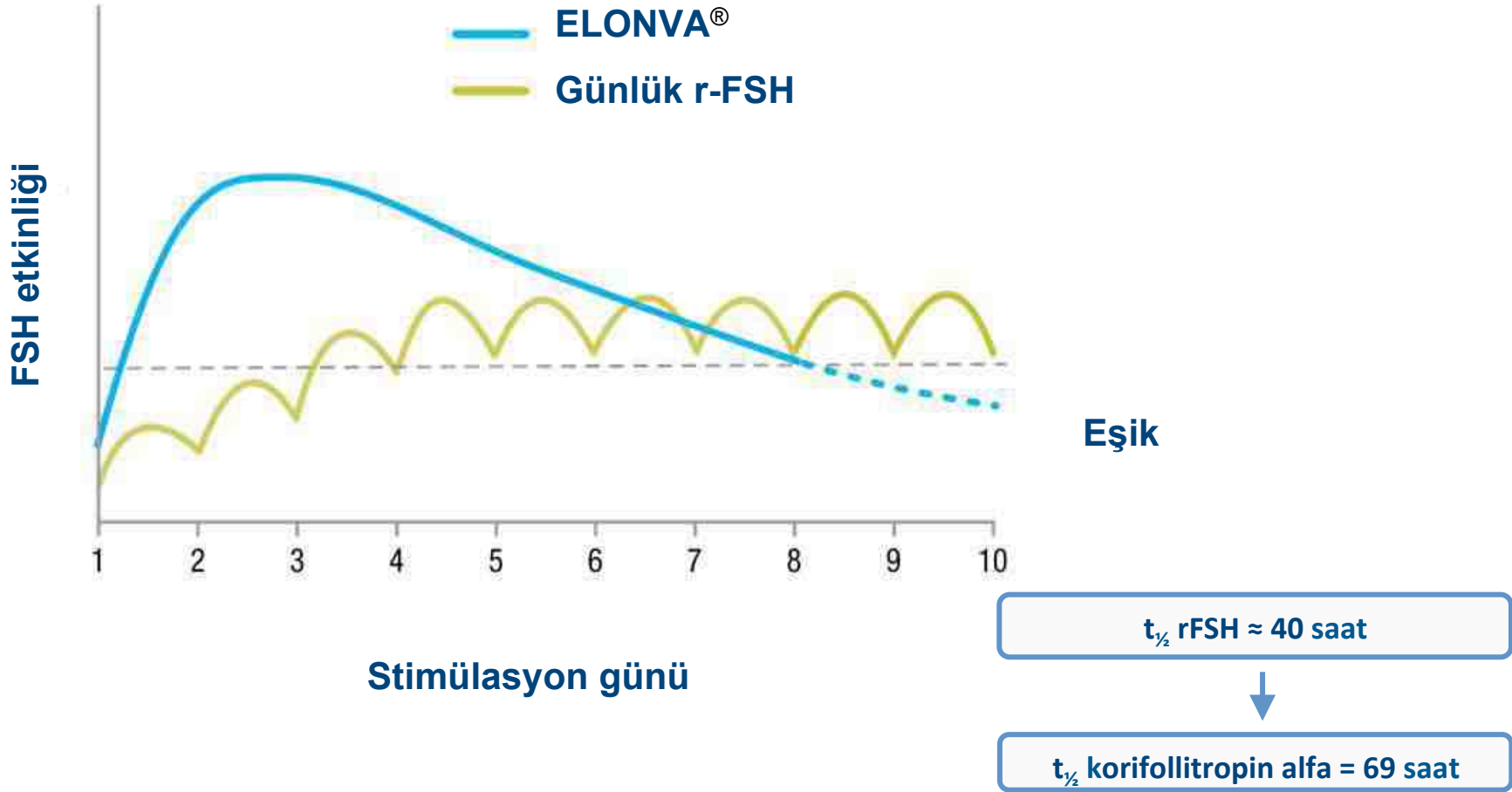
Günümüzde: İndüksiyon Protokolleri Birçok Enjeksiyon Gerektirir



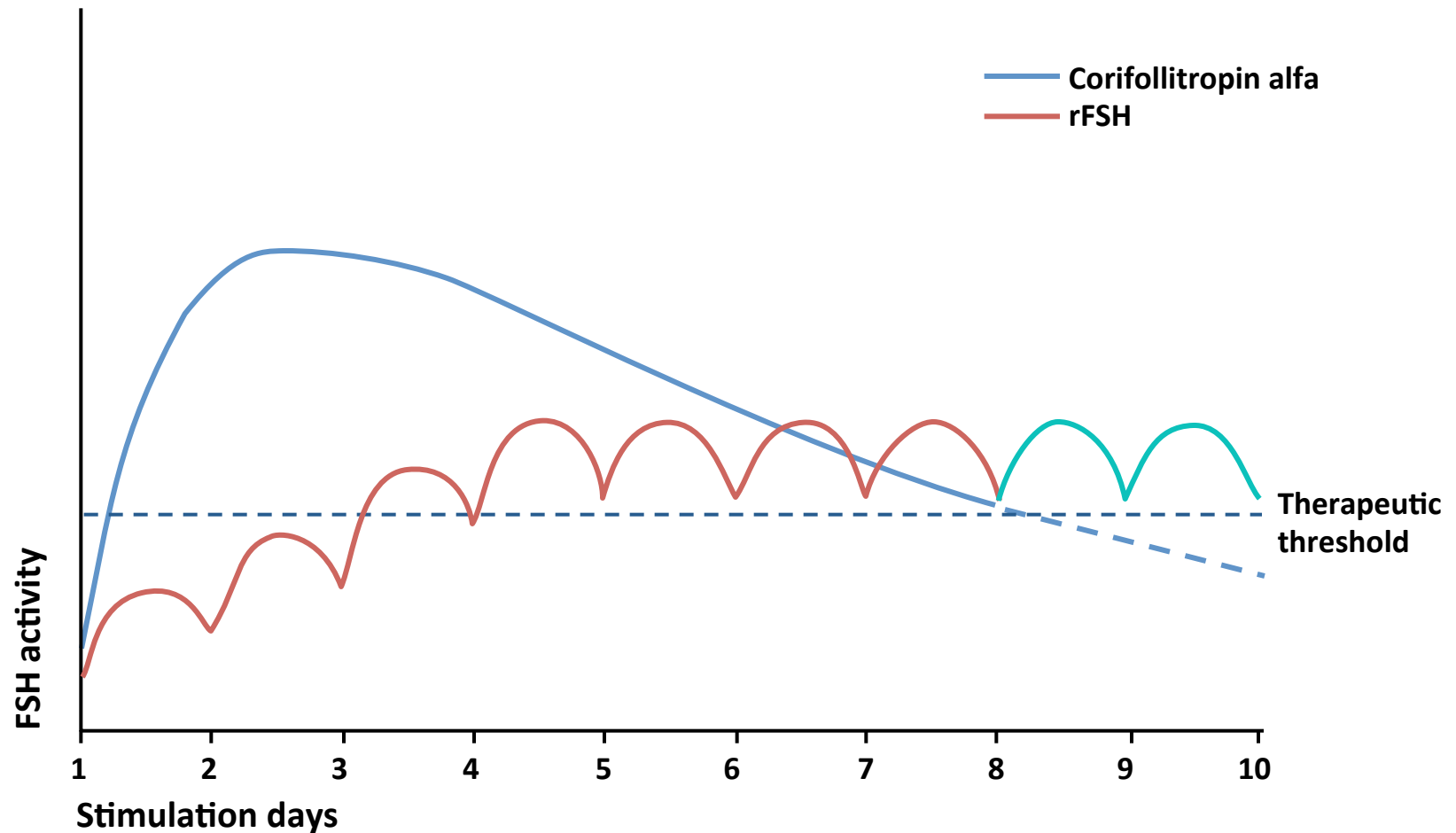
GnRH = gonadotropin-releasing hormone; LH = luteinizing hormone.

Adapted from Borm and Mannaerts. *Hum Reprod.* 2000;15:1490.
Adapted from Hodgen. *Contemp Rev Obstet Gynaecol.* 1990;35:10.

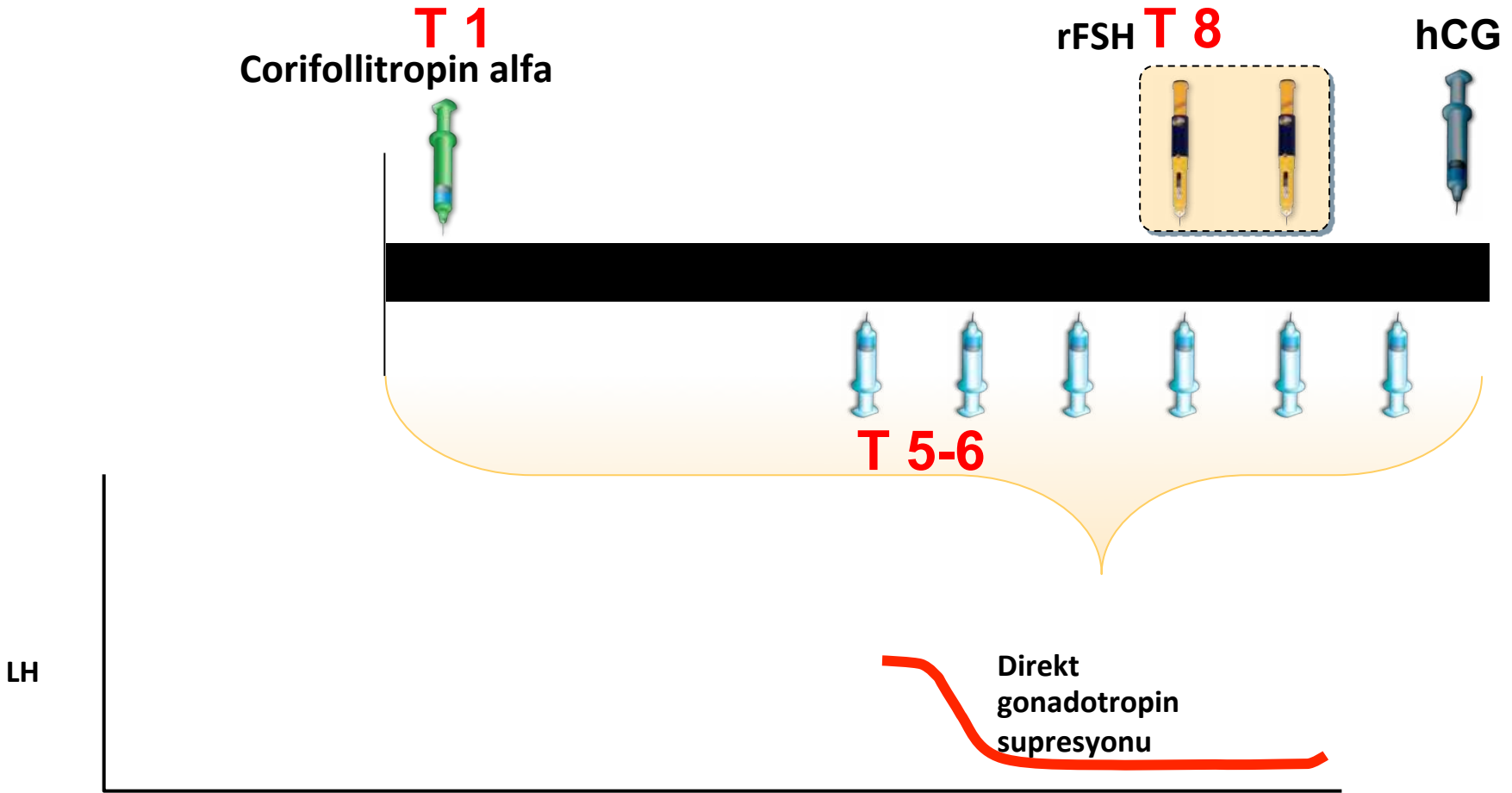
Corifolitropin alfa Farmakokinetik Özellikleri



Comparative Pharmacokinetics



Corifollitropin alfa uygulanması



rFSH = recombinant follicle-stimulating hormone; hCG = human chorionic gonadotropin.



Ege Üniversitesi YÜT Merkezi Corifollitropin Alfa Deneyimi

80 olgu

Total Group n=80

COH with Elonva n=80 patient	Mean±SD	Min-max
Age	36.1±5.3	23-47
Basal FSH level (mIU/ml)	9.5±4.4	3.6-23.5
Basal E2 level (pg/ml)	37±19	5-119
Mean BMI (kg/m ²)	27±4.7	18.8-39.5
Mean weight (kg)	71.8±13.1	49-105
No of IVF cycle	2.3±1.3	1-7

Total Group

Infertility Etiologies of total group	n	%
Male factor	15	26.5
TESE	6	
Poor responder	30	37.5
Poor responder+male	8	10
Tuboperitoneal	9	11.5
PGD	7	8
Idiopathic	5	6.5

Total Group

ART outcomes of total group	mean	Min-max
Additional FSH injection needed	n=70/80 (87.5%) patient	32/70 with HMG 38/70 with recFSH
Mean day of additional FSH injections needed	3.8±3.4	0-17 day
Mean doses of additional FSH needed	1078±1323	0-6900 IU
Peak E2	1094±1007	103-5060
Total no of oocyte	7.4±7.1	0-30
No of MII oocyte	5.7±5.7	0-26
No of transferred embryos	1.2±0.8	0-2

Total Group

n=80 pt

- COH with long acting FSH started

n=79 opu+

- One patient with poor ovarian reserve (age=39 Basal FSH=20.6) not responded, cycle canceled

n=61 ET+

- n=8 (n=4 no oocyte obtained at opu and n=4 no MII oocyte obtained)
- n=4 Fertilization failure (two pt with male factor)
- n=2 Risk of OHSS (embryo's cryopreserved)
- n=2 Embryo or oocyte cryopreserved (Embryo pooling for PDG)
- n=2 (Hypertantion in one pt and no healty embryo after PGD in another pt, ET cancelled)

n=26+ pregnancy

- 24 CLINICAL PREGNANCY+
- 10 ongoing pregnancy
- 8 Live Birth
- 6 Pregnancy loss

Total Group

ART Outcomes of total group	
no of patients and cycles	80
no of embryo transfer cycles	61
Pregnancy rate/cycle	26/80 (32.5%)
Clinical pregnancy rate/cycle	24/80 (30 %)
Biochemical /eu grossess	2/26 (7.7%)
ongoing	10/26 (38.5%)
Live birth	8/26 (30.8%)
Clin. Pregnancy loss	6/26 (23.0%)

Poor Responder Group n=38

COH with Elonva n=38 poor responder	Mean±SD	Min-max
Age	39.7±4.6	24-47
Additional FSH injection needed	38/38 (100%) patient	27 with HMG 11 with recFSH
Mean doses of additional FSH needed	1844±1522	100-6900 IU
Mean day of additional FSH injections needed	5.7±3.4	1-17
Peak E2	609±413	103-1828
No of oocyte	3.0±2.3	0-9
No of MII oocyte	2.3±2.0	0-8
No of transferred embryo	1.0±0.8	0-2

Poor Responder Group

ART Outcomes of poor responder group	n=38
no of patients and cycles	38
no of embryo transfer cycles	25 (n=1 pt COH canceled due to no response, n=4 no oocyte obtained, n=4 no m2 oocyte obtained, n=1 oocyte cryopreserved, n=3 fertilization failure occurred)
Pregnancy rate/cycle	4/38 (10.5%)
Clinical pregnancy rate/cycle	3/38 (7.8%)
ongoing	1/4 (25%)
Live birth	2/4 (50%)
Biochemical	1/4 (25%)

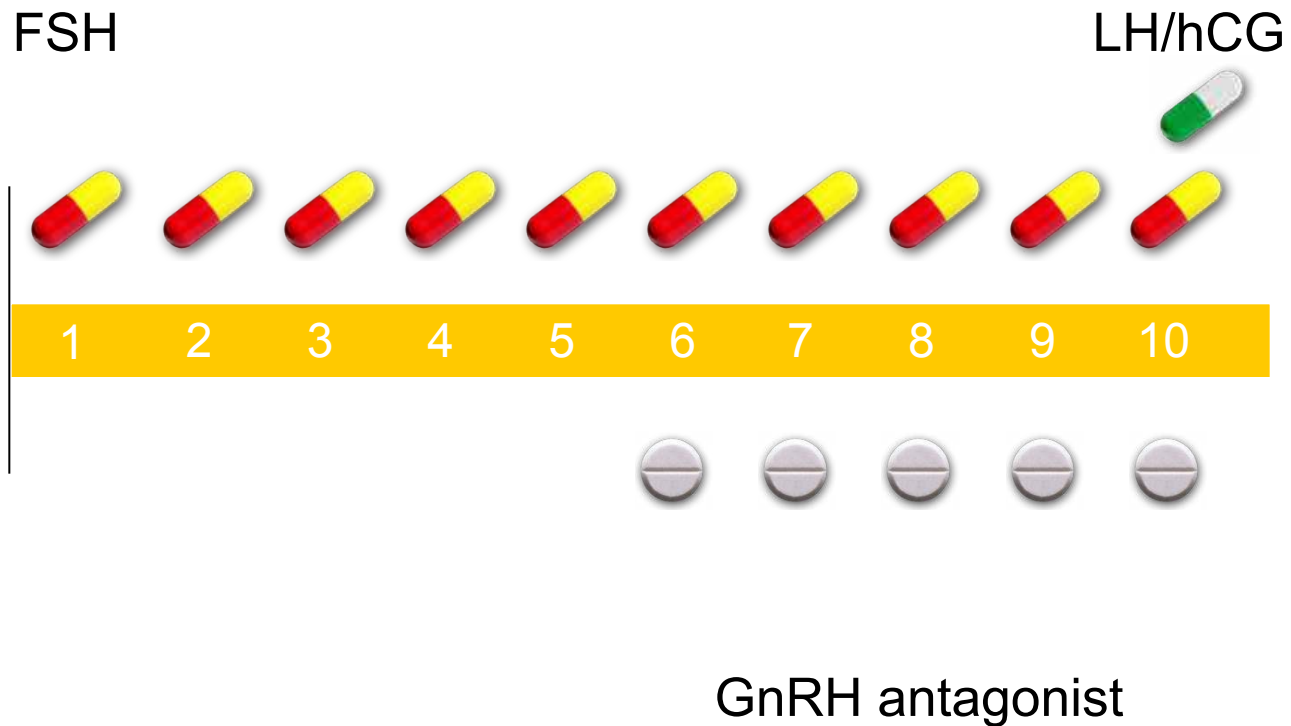
Normoresponder Group n=42

COH with Elonva n=42 normo responder	Mean±SD	Min-max
Age	32.8±3.7	23-40
Additional FSH injection needed	32/42 (76.2%) patient	27 with recFSH 5 with HMG
Mean doses of additional FSH needed	402±545	0-2775 IU
Mean day of additional FSH injections needed	2.1±2.2	0-9
Peak E2	1510±1173	223-5060
No of oocyte	11.3±7.6	2-30
No of MII oocyte	8.8±6.1	1-26
No of transferred embryo	1.3±0.7	0-2

Normoresponder Group

ART Outcomes of normoresponder group	n=42
no of patients and cycles	42
no of embryo transfer cycles	36 (n=2 pt's embryo cryo due to risk of OHSS and two pt for PGD, one pt for HT, n=1 pt fertilization failure)
Pregnancy rate/cycle	22/42 (52.4%)
Clinical pregnancy rate/cycle	21/42 (50 %)
eu grossess	1/22 (4.5 %)
ongoing	9/22 (40.9%)
Live birth	6/22 (27.2%)
Clin. Pregnancy loss	6/22 (27.2%)

Hasta Dostu IVF:Gelecek



LH = luteinizing hormone.

Başarılı Olabilmek İçin

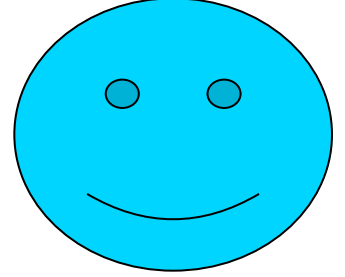
- **Her siklusa gereken zaman ayrılmalı**
Laboratuvar ve klinik ekip, işlemlere gereken dikkati verilebilmek için optimal sayıda olmalı.
- **Konsantrasyon**
Her etapta, örnekler tek tek ele alınmalı.
- **Sorumluluk**
Tedavi veya laboratuvar protokolleri doğru uygulanmalıdır

ART'de Başarı Değerlendirilmesi

OPU/ Gebelik

ET/ Gebelik

ET/Klinik gebelik



ART'de başarı



Bebek eve götürme oranı





Başarı, ciddi, sürekli ve kontrollü bir ekip çalışması ürünüdür



Ege Üniv. ART Ekibi 27.yılında



Ece Çokar