

PCOS/IVF uygulamaları

Prof. Dr. Recai PABUÇCU

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Eğitim Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Da//**

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome

The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group March 2–3, 2007, Thessaloniki, Greece*

1.basamak; CC

2.basamak; Gonadotropin ya da LOS

3.basamak; IVF

CC-dirençli olgular;

Gonadotropin ya da LOS

*Thessaloniki Concensus
Fertil Steril 2008*

Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)[†]

The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus
Workshop Group^{*,‡}

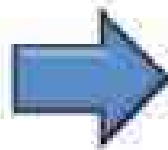
- 3. PCOS Concensus Workshop, PCOS'lu kadınların sağlık durumları konusunda bilgilerimizi 6zetlerken, eksik olan noktaları tespit etmeyi amaçlamıştır.

PCOS: changing women's health paradigm



(young age)

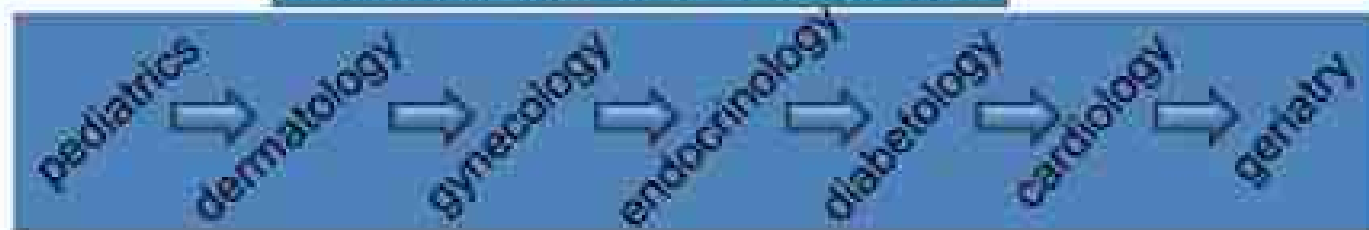
- menstrual disorders
- hirsutism
- contraception
- sexual health
- infertility



(older age)

- pregnancy complications
- quality of life
- type 2 diabetes
- cardiovascular disease
- cancer risk?

Multi-disciplinary approaches



Adolesan

- PCOS tanısı koymak için Rooterdam kriterlerinin üçü de bulunmalı (Carmina et al, 2010)
- Oligomenore/Amenore menarş sonrası en az 2 yıldır olmalı (primer amenore 16 yaşında)
- Polikistik overlerin ultrasonda tanısı artmış over volümünü de kapsamalı ($> 10 \text{ cm}^3$)
- Androjen fazlalığı bulgularından ziyade hiperandrojenemi dokümanata edilmeli.

Eksik Noktalar;

- **Adolesanlarda yapılmış longitudinal çalışmaların eksikliği**
- **Erken adolesan dönemde PCOS tanısı için spesifik diagnostik kriterlerin eksikliği**
- **Adolesan dönemde biyokimyasal normative değerlerin yokluğu**
- **Adolesan dönemdeki semptomların şiddeti ileriki yaşamı ne kadar etkiliyor?**

Hirsutizm/Akne/Alopesi

- Hirsutizm hiperandrojenizmin iyi bir göstergesidir (Level B)
- İzole akne ve alopesi hiperandrojenizm ile ilgili olmayabilir ve hiperandrojenizmin iyi bir göstergesi değildirler (Level B)
- Hirsutizm tedavisi, etkinliğin görülebilmesi için uzun süreli (>6 ay) olmalıdır (Level B)
- Etkili bir kontrasepsiyon olmadan anti-androjenler kullanılmamalıdır (Level B)
- Flutamidin hepatotoksisiteye bağlı olarak kullanımını sınırlıdır (Level B)
- Drospirenonun, bazı oral kontraseptiflerin içinde bulunduğu dozlarda anti-androjen etkisi yoktur. (Level B)

- Hirsutizm için en iyi medikal tedavi nedir?
- Tedavi ne kadar sürmelidir?
- Klinik olarak hirsutizm nasıl değerlendirilir?

Menstrüel Bozukluk

- Amenoreik ve oligomenoreik PCOS hastalarda sıklıkla olmasa da spontan ovulasyon olabilir (Level B)
- İlerleyen yaşlarda sikluslar daha regüler hale gelebilir (Level B)
- İrregüler menstrüasyon artmış metabolik riskle beraberdir, ne kadar irregülerse o kadar ciddi PCOS fenotipi ile beraberdir (Level B)
- Fakat menstrüel bozukluğun şiddetinin PCOS fenotipinin şiddeti ile ne kadar ilgili olduğu açık değil

Kontrasepsiyon

- PCOS'lu hastaların çoğunda OK'lerin faydaları zararlarından daha fazla (Level B), fakat bu hastalar normal kadınlardan daha fazla kontraendikasyona sahip olabilirler (Level C)
- OK kullanan PCOS'lu hastalar, başka bir risk faktörü olmasa da normal kadınlardan daha fazla artmış kardiovasküler hastalık riskine sahiptir(Level C)
- Farklı progestojenler ve beraber verildikleri 20 ve 30 mikrogram östrojen etkinlikleri arasında fark olduğuna dair bulgu yok.
- Fakat farklı OK stratejilerini karşılaştıran ve OK

Hayat kalitesi

- Artmış psikolojik bozukluklar (anksiete, depresyon) (Level B)
- Sendromun kendisine mi yoksa manifestasyonlarına mı (obesite, hirsutismus, infertilite) bağlı olduğu net değil (Level C)
- Uygun tarama yöntemleri ve müdahaleler geliştirilmeli (Level C)

Gebelik

- Gebe kalmak isteyen PCOS'lu kadınlar insülin rezistansı ve/veya obesite ile şiddetlenen olumsuz gebelik sonuçları ile karşılaşabilirler (Level B)
- Gebelikte GDM, gestasyonel hipertansiyon ve komplikasyonları açısından yakın takip (Level B)
- Gebelik öncesi ve sırasında metformin tedavisi ile canlı doğum oranlarında artış veya gebelik komplikasyonlarında azalma olduğuna dair kanıt yok (Level A)
- Gebeliğe bağlı riskler non- hiperandrojenik kadınlarla kıyaslandığında NIH kriterlerine göre tanı alan kadınlarda daha fazla (Level B)

Obesite

- Bazı çalışmalar yüksek BMI ile menstrüel düzensizlik, hiperandrojenemi ve hirsutismus arasında ilişkiyi göstermekte, fakat bunu konfirm etmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç var (Level B)
- Artmış BMI ve viseral adiposite, insülin rezistansı ile ilişkili fakat menstrüel düzensizlik ve hirsutismus arasındaki ilişki net değil (Level B)

Insülin rezistansı ve Metabolik sendrom

- Sinyalizasyon bozukluğuna sekonder iskelet kaslarında insülin etkisi büyük ölçüde azalır, fakat hepatik insülin rezistansı sadece obez PCOS'lu hastalarda mevcuttur.
- PCOS'un tüm fenotirleri aynı metabolik risk altında değil. En riskli grup, oligomenoreik ve hiperandrojenemik grup (Level B)
- PCOS'un metabolik sonuçları ve kardiyovasküler hastalık riski üzerine uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç var.
- Metabolik sendromda androjenlerin rolü, adiposit patofizyolojisinin önemi net değil.

Tip II Diabet

- PCOS, Tip II DM ve IGT için majör bir risk faktörüdür (Level A) ve obesite bunu amplifiye etmektedir (Level A)
- Tip II DM ve IGT için tarama OGTT ile yapılmalı (Level C)
- Hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyon, akantosis nigrikans, obesite (BMI>30kg/m²), ailede Tip II DM varlığı durumlarında tarama yapılmalıdır (Level C)
- IGT ve Tip II DM durumlarında metformin kullanılabilir (Level A), fakat diğer insülin sensitize edici ajanlardan (tiazolidinedion gibi) kaçınılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalık markerları

- PCOS'lu hastalarda, aynı kilodaki kontrol hastalarla kıyaslandığında dislipidemi, IGT ve Tip II DM daha sık (kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ateroskleroz için klasik risk belirteçleri) (Level B)
- Trigliserit, HDL, LDL ve non-HDL seviyelerinde değişiklik PCOS'lu hastalarda daha sık, hiperandrojenik olanlarda daha şiddetli (Level B)
- Depresyon, anksiyete KVH için majör risk faktörü ve PCO'ta daha sık görülmekte (Level B)
- Risk faktörleri yüksek olan ve olmayan hastalarda KVH risk hesaplaması hangi sıklıkla yapılmalı? Değişik etnik gruplar için spesifik öneriler neler olmalı?

Kanser riski

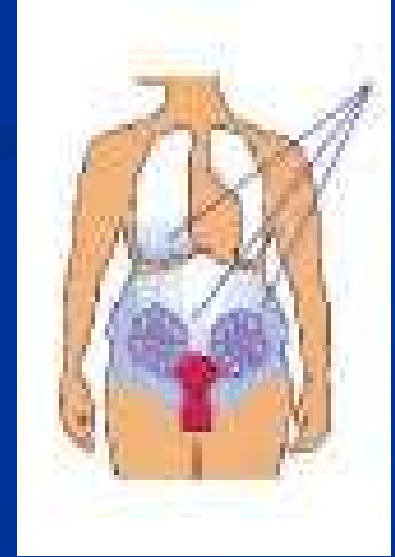
- PCOS'lu kadınlarda endometrium Ca riski 2.7 kat artmış, çoğu iyi diferansiye ve iyi prognozludur (Level B)
- Over ve meme kanserinde artmış risk olmadığına dair sınırlı data mevcut (Level B)

PCOS'da IVF endikasyonları

- **Gebelik ile sonuçlanmayan Oİ uygulamaları**
- **Tubal patolojiler**
- **Evre 3-4 endometriozis**
- **PGD**
- **Male faktör**
- **İleri maternal yaş**

PCOS: IVF'de karşılaşılan problemler

- Artmış ovaryan cevap → OHSS
- Düşük fertilizasyon oranları
- Fazla sayıda immatür oosit
- Düşük klivaj oranları
- Düşük implantasyon oranları
- Yüksek düşük oranları



PCOS-IVF'de sonucu etkileyen olumsuz faktörler

- Artmış LH düzeyleri
- Obeziteye bağlı siklus iptal oranları
- Oositlerde “growth differentiation factor-9 (GDF-9)’un abnormal ekspresyonu
- OHSS

Heijnen, 2006

Mulders, 2003

PCOS-IVF

- Özellikle PCOS'lu hastaların subfertilite (minimal endometriozis, male factor) nedeni ile ovulasyon indüksiyonuna eklenen IUI gebelik oranlarını anlamlı derecede artırmaktadır.
- Ayrıca başarısız ovulasyon indüksiyonlarında IUI bir sonraki seçenek olarak dikkate alınmalıdır.

Cohlen, 2000

Human Reproduction Update, Vol.12, No.1 pp. 13-21, 2006

doi:10.1093/humupd/dmi036





Advance Access publication August 25, 2005

PCOS-IVF

A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome

E.M.E.W.Heijnen^{1,2,5}, M.J.C.Eijkemans³, E.G.Hughes⁴, J.S.E.Laven², N.S.Macklon¹
and B.C.J.M.Fauser¹

PCOS-IVF meta-analiz

- Siklus iptal oranları 
- Stimulasyon süresi 
- Oosit sayısı 
- Fertilizasyon 
- Klinik gebelik oranları benzer
- Canlı doğum oranları benzer
- OHSS — data yeterli bulunmamış--

PCOS ART protokoller

- **CC+hMG+Antagonist (soft)**
- **Long luteal analog**
- **Dual supresyon (OK + long)**
- **Antagonist**
- **OK + Antagonist**
- **Agonist trigger**

Soft protokol uygulamaları

CC + HMG + Antagonist

CC + recFSH + Antagonist

Antagonist ile CC ve hMG kombinasyonu-PCOS-

- Bir önceki siklusta gebe kalamayan ya da OHSS nedeni ile coasting uygulanan 50 hasta.
- CC 100 mg/ gün (2-7/ g).
- hMG 150 IU/ gün (4-6-8)/ 0.25 mg/ gün antagonist
- *Pik serum estradiol, coasting ihtiyacı ve süresi, OHSS sıklığı karşılaştırılmış.*

Sonuç: CC/hMG/Antagonist kombinasyonunda OHSS sıklığı ve coasting ihtiyacı daha düşük saptanmış. High responder olgularda CC/hMG/Antagonist kombinasyonu alternatif olabilir.

- IVF adayı 243 kadın;

Grup A: GnRH Agonist + Gonadotropin

Grup B: cc + Gonadotropin + GnRH Agonist

- ✓ Toplanan oosit sayısı,
- ✓ Elde edilen embryo sayısı,
- ✓ hCG günündeki pik östradiol seviyesi,
- ✓ OHSS

Grup A'da anlamlı olarak yüksekti.

- ✓ Klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları arasında iki grup arasında fark yok.

PCOS/Long

- **GnRH analog kullanılan ART sikluslarında siklus iptal oranları önemli oranda azalmış, elde edilen oosit sayısında artış ve gebelik oranlarında iyileşme saptanmıştır.**
- **Folikül senkronizasyonu sağlanmış**
- **Erken LH surge önlenmiştir.**

Homburg, 1993

Mulders, 2003

Urman, 2004

DUAL SUPRESYON

OK + Analog

- İlk 25 gün OKS
- OKS nin bitimine 5 gün kala GnRH agonist
- Çekilme kanamasının 3. gününden itibaren low-dose gonadotropin stimulasyonuna dayanan yöntemdir.

Damario, 1997

OK/GnRHa-PCOS

- Fertilizasyon, implantasyon, klinik ve ongoing gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir.
- OHSS oranları düşmektedir.
- Mekanizmanın dual supresyonla oluşan LH/FSH oranlarındaki düzelme olduğu düşünülmektedir.

Damarico, 1997

- LH/FSH oranlarında iyileşme
- Serum androjenlerinde (özellikle DHEA'da) azalma
- Siklus iptallerinde azalma
- Siklus başına klinik ve devam eden gebelik oranlarında azalma
- OHSS riskinde azalma

PCOS-Antagonist sikluslar

GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis

- Antagonist grupta stimulasyon süresi daha kısa.
- Gonadotropin miktarı daha düşük.
- Antagonist ve agonist gruplar arasında klinik gebelik açısından fark yok.
- OHSS sıklığı benzer.

Griesenger, 2006 (meta-analiz)

What is the preferred GnRH analogue for polycystic ovary syndrome patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization?

24 long agonist

46 antagonist-fleksible multidoz

Comparison between IVF cycles in the GnRH agonist and GnRH antagonist groups.

	Agonist	Antagonist	P values
Number of cycles	50	102	
Patient age (years)	30 ± 3.9	30.9 ± 4.6	ns
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 4.9	27.9 ± 5.3	ns
Length of stimulation (days)	11.1 ± 2.9	10.2 ± 2.4	.05
Number of gonadotropin ampoules used	35.0 ± 16.8	28.8 ± 15.3	< .03
Peak E ₂ levels on day of hCG administration (pg/mL)	1,800 ± 872	1738 ± 1,048	ns
Progesterone levels on day of hCG administration (ng/mL)	0.6 ± 0.3	0.7 ± 0.6	ns
Number of oocytes retrieved	11.8 ± 7.2	11.7 ± 8.7	ns
Fertilization rate (%)	55 ± 5	58 ± 61	ns
Number of embryos transferred	2.2 ± 0.6	2.2 ± 0.7	ns
Pregnancy rate	36.0% (18/50)	19.6% (20/102)	< .04

Gebelik oranları agonist siklularda daha yüksek

Orvieto R, Meltcer S, Homburg R, Nahum R, Rabinson J, Ashkenazi J, Fertil Steril, 2009

Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT)

Trifon G. Lainas¹, Ioannis A. Sfontouris¹, Ioannis Z. Zorzovilis¹, George K. Petsas¹, George T. Lainas¹, Efthymia Alexopoulou², and Efstratios M. Kolibianakis^{3,4}

- 220 PCOS IVF hastası iki gruba ayrıldı;
110 long-agonist
110 fleksible antagonist

Sonuçlar:

- Devam eden gebelik oranı benzer (%50.9-47.3)
- OHSS, stimülasyon süresi ve total gonadotropin miktarı antagonist grupta daha az.
- Grade II OHSS insidansı antagonist grupta daha az

Yorum: Fleksible antagonist PCOS-IVF'de uygun bir yaklaşım olabilir.

Table II Ovarian stimulation characteristics and hormonal data on the day of hCG in the GnRH agonist and antagonist group

	Agonist group (n = 110)	Antagonist group (n = 110)	P-value
Stimulation period (days)	12 (10–12)	10 (9–11)	0.001
Total FSH (IU)	1850 (1370–2480)	1575 (1306–2212)	0.019
Number of oocytes retrieved	27 (20–33)	28 (20–36)	0.289
Mature oocytes (in ICSI patients)	18 (11–25)	21 (10–26)	0.604
Type of fertilization, n (%; 95% CI)			
IVF	58 (52.7, 43.4–62.0)	52 (47.3, 38.0–56.6)	0.578
ICSI	38 (34.5, 25.6–43.4)	39 (35.5, 26.6–44.4)	
IVF + ICSI	14 (12.7, 6.5–18.9)	19 (17.3, 10.2–24.4)	
Fertilization rate (%)	53.3 (40.6–68.5)	55.0 (38.9–66.7)	0.795
Within IVF	62.2 (47.7–74.7)	64.0 (50.0–71.1)	0.959
Within ICSI	45.5 (41.2–56.5)	46.9 (34.4–57.1)	0.962
Within ICSI + IVF	42.0 (32.1–56.6)	44.8 (38.4–60.5)	0.414
E ₂ concentration on hCG day (pg/ml)	2850 (1994–3585)	2144 (1533–2977)	0.004
PRG concentration on hCG day (ng/ml)	1.1 (0.7–1.4)	1.1 (0.9–1.4)	0.185
Number of embryos transferred	3 (2–4)	3 (2–3.5)	0.297
Embryo transfer day (Day 3/Day 2)	75/35	72/38	0.668
Cycle/embryo transfer cancellations	5 (4.5%)	4 (3.6%)	0.734

Statistical differences were calculated using the non-parametric Mann–Whitney test, except for 'type of fertilization' where the χ^2 test was used. Values are expressed as medians (lower-upper quartiles) unless stated otherwise. P-values in bold indicate statistical significance. PRG, progesterone.

Devam eden gebelik oranları: 50.9 vs 47.3% fark yok

Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis

Daniel Bodri, M.D., M.S.,¹ Sesh Kamal Sunkara, M.R.C.O.G.,² and Arvi Colombreresony, M.D., M.R.C.O.G.³

- 8 Randomize kontrollü çalışma, 1024 donör

Sonuçlar:

- Devam eden gebelik oranları arasında fark yok
- Stimülasyon süresi antagonist grupta anlamlı olarak daha kısa
- Toplanan oosit sayısı ve kullanılan gonadotropin miktarları arasında anlamlı bir fark yok

*Bodri, 2011, Fertil
Steril*

Gonadotropin releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology

45 RCT (n=7511) ; long agonist protokolle antagonist protokoller kıyaslanmış

- Canlı doğum veya devam eden gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğuna dair kanıt yok
- Antagonist grupta OHSS insidansı daha az (istatistiksel olarak anlamlı)

PCOS-Antagonist + OK sikluslar

- 425 hasta (211 non-OK; 214 OK grup)
- 200 IU r-FSH siklusun 2. gününü veya OK bitiminden 5 gün sonra başlanıyor. 6. gün antagonist başlanıp oosit matürasyonu 10,000 IU hCG ile yapılıyor.
- Devam eden gebelik oranları arasında fark yok
- Erken gebelik kaybı, OK kullanan grupta anlamlı derecede fazla!

■ IVF/ICSI yapılan 82 hasta (low responder)

Grup A: GnRH Antagonist + OK

Grup B: GnRH Antagonist (multiple doz)

Grup C: GnRH long protokol

- Grup C'de, A ve B grubundan daha yüksek dozda ve daha uzun süre r-FSH kullanımı
- Grup B'de, A ve C'den daha az sayıda Grade I-II embryo, matür oosit, fertilize ovum elde edilmiş
- Klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark yok

Comparison of controlled ovarian stimulation results and IVF/ICSI outcome.

	Group A (MDP with OCP)	Group B (MDP without OCP)	Group C (GnRH agonist low-dose LP)	<i>p</i> ^a
No. of patients	27	27	28	
No. of cycles initiated	27	27	28	
No. of cycles completed	27	27	28	
Total dose of rhFSH (IU)	2963.9 ± 433.1	2931.5 ± 464.0	3390.2 ± 443.2	< .001
Days of rhFSH administration	10.0 ± 1.4	9.7 ± 1.4	11.6 ± 1.7	< .001
No. of follicles ≥ 14 mm on hCG day	4.9 ± 2.1	4.8 ± 2.1	4.9 ± 2.2	NS
Endometrial thickness on hCG day (mm)	10.3 ± 1.8	10.7 ± 2.2	10.6 ± 2.0	NS
No. of cycle with premature LH surge	0	0	0	NS
No. of cycles with ICSI	12 (44.4%)	10 (37.0%)	10 (35.7%)	NS
No. of oocytes retrieved	4.8 ± 2.0	4.4 ± 1.8	4.7 ± 2.1	NS
No. of mature oocytes	3.9 ± 1.5	3.0 ± 1.2	3.9 ± 1.8	.01
No. of fertilized oocytes	3.8 ± 1.6	2.9 ± 1.2	3.8 ± 1.7	.03
No. of grade I, II embryos	2.2 ± 1.1	1.5 ± 0.9	2.3 ± 1.2	.02
No. of embryos frozen	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.5 ± 0.9	NS
No. of embryos transferred	3.1 ± 0.3	3.0 ± 0.2	3.1 ± 0.3	NS
Clinical pregnancy rate per cycle (%)	33.3 (9/27)	22.2 (5/27)	25.0 (7/28)	NS
Implantation rate (%)	13.1 (11/84)	8.6 (7/81)	9.2 (8/87)	NS
Miscarriage rate per clinical pregnancy (%)	11.1 (1/9)	16.7 (1/6)	14.3 (1/7)	NS
Live birth rate per cycle (%)	29.6 (8/27)	18.5 (5/27)	21.4 (6/28)	NS
Twin pregnancy rate per clinical pregnancy (%)	22.2 (2/9)	16.7 (1/6)	14.3 (1/7)	NS

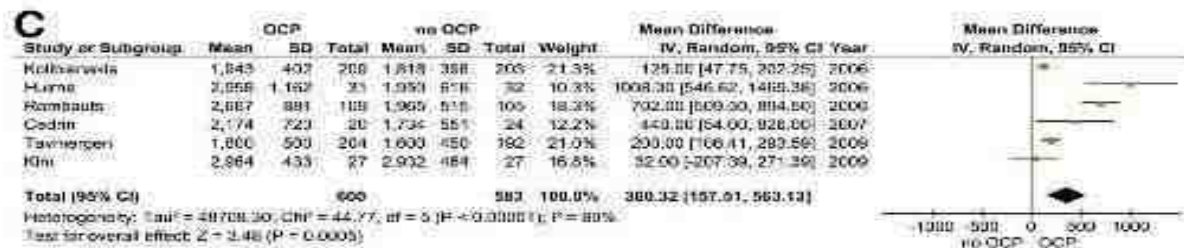
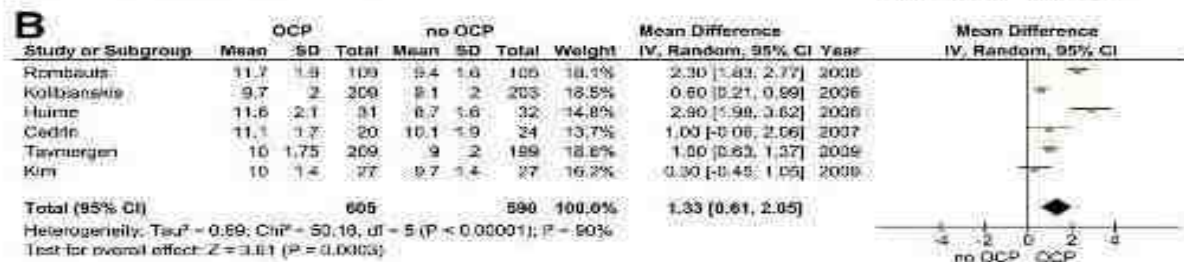
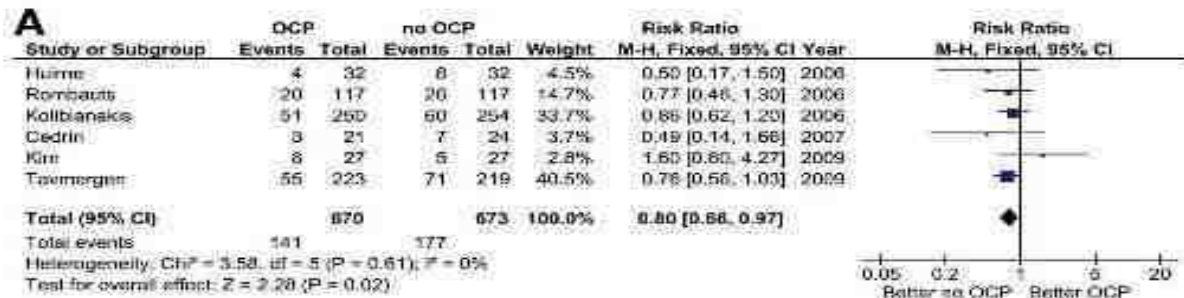
Kim. GnRH antagonist for low responders. Fertil Steril 2009

- 95 PCOS hastasına, OK sonrası iki gruba ayrılarak agonist ve antagonistlerle ovaryan stimülasyon yapılıyor.
- Toplanan oosit, transfer edilen embryo sayısı, fertilizasyon oranları, kimyasal ve klinik gebelik oranları arasında fark yok
- Antagonist grupta hiç OHSS yok (agonist grupta %22.2). Kullanılan hMG ampul sayısı ve tedavi süresi daha az.

Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an updated meta-analysis

- Antagonist öncesi OK kullanılan sikluslarda devam eden gebelik oranı daha düşük
- OK kullanımı sonrası stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin miktarı anlamlı olarak daha fazla

Relative risks and weighted mean differences with 95% confidence intervals (CI) for the outcomes: (A) Ongoing pregnancy per randomized patient; (B) duration of stimulation (days); (C) gonadotropin consumption (IU); (D) number of cumulus-oocyte complexes. OCP = oral contraceptive pill; n = number of patients; WMD = weighted mean difference; d = days; M-H = Mantel-Haenszel; IV = inverse variance.



Agonist Trigger

Agonist trigger

- Antagonist siklularda OHSS riski olan hastalarda agonist trigger uygulanabilme şansı var.

Griesenger, 2007

Engmann, 2006

Humadian, 2009

- Devam eden gebelik oranları daha düşük

Kolibianakis, 2005

- Düşük implantasyon ve klinik gebelik oranları
- Luteal faz defektine bağlı olduğu düşünülen erken gebelik kayıplarında artma

Humaidan, 2005

Agonist trigger

GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study

P.Humaidan^{1,5}, H.Ejdrup Bredkjær², L.Bungum¹, M.Bungum¹, M.L.Grøndahl², L.Westergaard³ and C.Yding Andersen⁴

	Buserelin	hCG	P ^a
Patients (n)	55	67	
Rate of embryo transfer (ET) [n (%)]	48 (87)	57 (85)	NS
No. of embryos transferred [mean (range)]	1.71 (1-2)	1.64 (1-2)	NS
Positive hCG per ET [n (%)]	14 (29)	25 (44)	>0.10 ^a
Clinical pregnancy [n (% per cycle)]	3 (6)	24 (36)	0.002 ^a
Implantation rate (n)	3/89	33/97	<0.001 ^b
Early pregnancy loss [n (%)]	11 (79)	1 (4)	0.005 ^a

Antagonist
trigger grupta
implantasyon ve
gebelik oranları
düşük

- GnRH trigger ile birlikte luteal fazı desteklemek için hCG 1,500 IU
- **Sonuç:** GnRH trigger ile birlikte ovulasyon indüksiyonunu takip eden 35. saatte verilen 1,500 IU hCG luteal fazı desteklemekte ve normal klinik gebelik sonuçları ortaya koymakta

■ 66 PCOS hastası;

GnRH Antagonist  Agonist trigger

GnRH Agonist  hCG trigger

- Antagonist+agonist trigger grubunda hiç OHSS gözlenmedi, Agonist+hCG grubunda %31
- İmplantasyon, klinik ve devam eden gebelik oranları arasında fark yok (53% vs 48%)

The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study

Outcome of ovarian stimulation.

	Study group (n = 30)	Control group (n = 29)	P value
Duration of ovarian stimulation (days)	9.9 ± 1.7	9.6 ± 1.7	NS
Total dose of gonadotropins (IU)	1589 ± 511	1527 ± 534	NS
Serum E ₂ on day of trigger (pg/mL)	2645 ± 1101	2658 ± 1122	NS
Oocytes (n)	20.2 ± 9.9	18.8 ± 10.4	NS
Proportion of M11 oocytes (%)	81.0 ± 16.3	83.8 ± 13.2	NS
Fertilization rate (%)	71.6 ± 14.1	74.9 ± 17.3	NS
Embryos transferred (n)	2.0 ± 0.2	2.2 ± 0.6	NS
Embryos frozen (n)	3.9 ± 4.4	4.3 ± 4.7	NS
Midluteal ovarian volume (cm ³)	36.6 ± 22.2	129.0 ± 77.4	< .01
Serum E ₂ on day of embryo transfer (pg/mL)	485 ± 219	1320 ± 695	< .01
Midluteal serum E ₂ (pg/mL)	283 ± 216	663 ± 556	< .01
Serum P on day of embryo transfer (ng/mL)	25 ± 14	117 ± 61	< .01
Midluteal serum P (ng/mL)	28 ± 8	46 ± 50	NS

Analog ile tetikleme implantasyon oranlarını etkilemeden OHSS riskini azaltır.

- GnRH analog triggerı takiben bolus 1500 IU hCG erken başlangıçlı OHSS'yi önlerken reproduktif sonucu da iyileştiriyor.

(Humaidan, 2009, Reprod Biomed Online)

(Humaidan, 2010, Fertil Steril)

(Shapiro, 2011, Fertil Steril)

(Radesic, 2011, Human Reprod)

Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles

- 11 RCTs (n = 1055). (8'i fresh otolog sikluslarda, 3 donor –resipient sikluslarda)
- Fresh otolog: Canlı doğum ve devam eden gebelik oranları GnRH agonist grupta daha düşük (%30 vs. %12-22)
- Orta ve şiddetli OHSS agonist grupta az. (%3 vs %0-2.6)

Metformin

Metformin –PCOS-IVF

66 CC-resistant PCOS hastası randomize prospektif olarak iki gruba ayrılmış

	Metformin 2x850 mg	Plasebo
Embriyo kalitesi	↑	-
Siklus iptali	↓	-
OHSS	↓	-
Abortus	↓	-
Gebelik	↑	-

Metformin-PCOS-IVF

ART sikluslarından önce ya da siklus boyunca metformin kullanılmasının gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığına dair kanıtlar yeterli değildir. OHSS sıklığını ise azaltmaktadır.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V.

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006105.

- Gonadotropin + Metformin veya Placebo (120 PCOS-IVF hastası)
- Metformin grubunda;
 - ✓ Total OHSS ve siklus iptal oranları anlamlı derecede azalmış,
 - ✓ Stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin miktarı artmış

PCOS : OHSS İÇİN MAJOR PREDİSPOZAN FAKTÖR



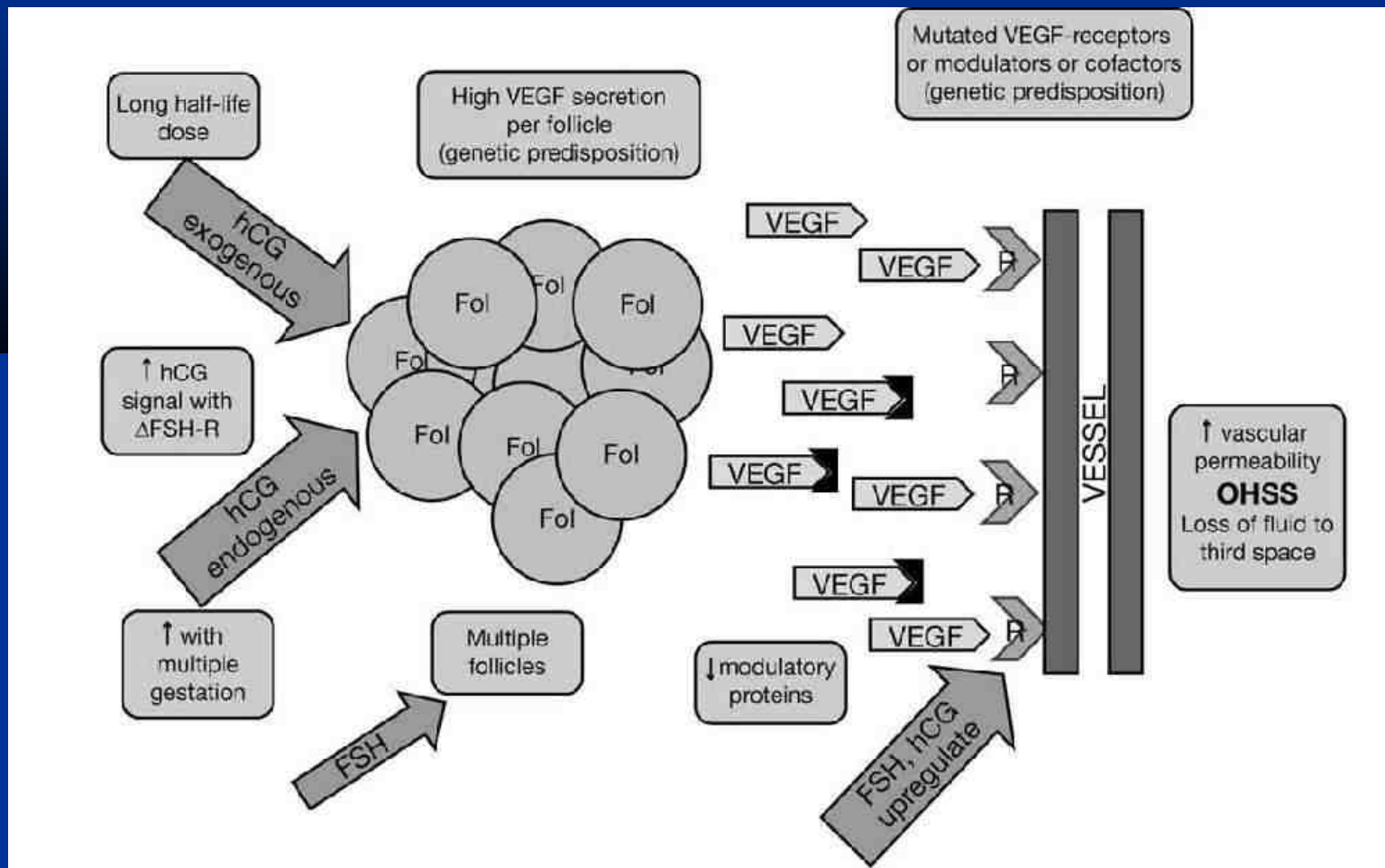
“recruitable” folikül sayısındaki artış

MacDougall et al.,1993; Fauser & Van Heusden et al.,1997

• Artmış VEGF ekspresyonu

Agrawal et al.,1998

- Amso et al., 1990; Smitz et al., 1990;
- Asch et al., 1991; Rizk et al., 1992;
- Delvigne et al., 1993; MacDougall et al., 1993; Todorow et al., 1993



Humaidan,2010, Fertil Steril, Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician

PCOS: OHSS'DEN KAÇINMA

- hCG iptali
- coasting
- Düşük doz hCG
- Analog ile tetikleme
- Luteal fazda sadece progesteron

ASRM, 2008



Symposium: Update on prediction and management of OHSS

Prevention of OHSS

Aboulghar M

- a. Riskli hastaların tespit edilmesi (PCOS, OHSS öyküsü)
- b. Stimülasyon öncesi (metformin, IVM, düşük doz FSH, GnRH antagonist protokol)
- c. Stimulasyon esnasında (siklus iptali, coasting, GnRH antagonist, iv albumin, düşük doz hCG ile ovulasyonun tetiklenmesi)

Papanikolaou et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011, **9**:147
<http://www.rbje.com/content/9/1/147>



REPRODUCTIVE BIOLOGY
AND ENDOCRINOLOGY

DEBATE

Open Access

New algorithm for OHSS prevention

Evangelos G Papanikolaou^{1,2*}, Peter Humaidan², Nikos Polyzos³, Sofia Kalantaridou⁴, Sahar Kol⁵, Claudio Beradiva⁶,
Herman Tournaye³ and Basil Tarlatzis⁷

4 ana noktada karar verilmeli;

1. Hasta için gonadotropin doz ve protokol seçimi

AMH: cut-off 3.36 ng/ml (OHSS'yi öngörmede sensitivite %90,5, spesifisite %81,3) (Lee, 2008)

Antral folikül sayısı (> 14 folikül, sens. %82, spes %89) (Kwee, 2007)

2. Ovulasyonun Tetiklenmesi:

Klasik Yöntem: hCG

Yenilikçi yöntem: Agonist trigger

Table II Main characteristics and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) rate in studies on GnRH α triggering of final oocyte maturation

Reference	Trial type	GnRH-antagonist protocol	Ovulation trigger	n	Moderate-severe OHSS % (n)
Humaidan <i>et al.</i> (2005)	RCT	Flexible, multiple dose	GnRH α	55	0 (0/55)
			hCG	67	0 (0/67)
Kalbalianakis <i>et al.</i> (2005)	RCT	Fixed, multiple dose	GnRH α	50	*
			hCG	54	*
Pirard <i>et al.</i> (2006)	RCT	Flexible, multiple dose	GnRH α	6	*
			hCG	6	*
Humaidan <i>et al.</i> (2006)	RCT	Flexible, multiple dose	GnRH α	13	0 (0/13)
			hCG	15	0 (0/15)
Babayof <i>et al.</i> (2006)	RCT	Flexible, multiple dose	GnRH α	15	0 (0/15)
			hCG	13	31 (4/13)
Engmann <i>et al.</i> (2008)	RCT	Flexible, multiple dose OCP/GnRH α	GnRH α	33	0 (0/33)
			hCG	32	31 (10/32)
Humaidan <i>et al.</i> (2009)	RCT	Flexible, multiple dose	GnRH α	152	0 (0/152)
			hCG	150	2 (3/150)
Humaidan (2009)	Observational uncontrolled OHSS high-risk	Flexible, multiple dose	GnRH α	12	8 (1/12 etc)

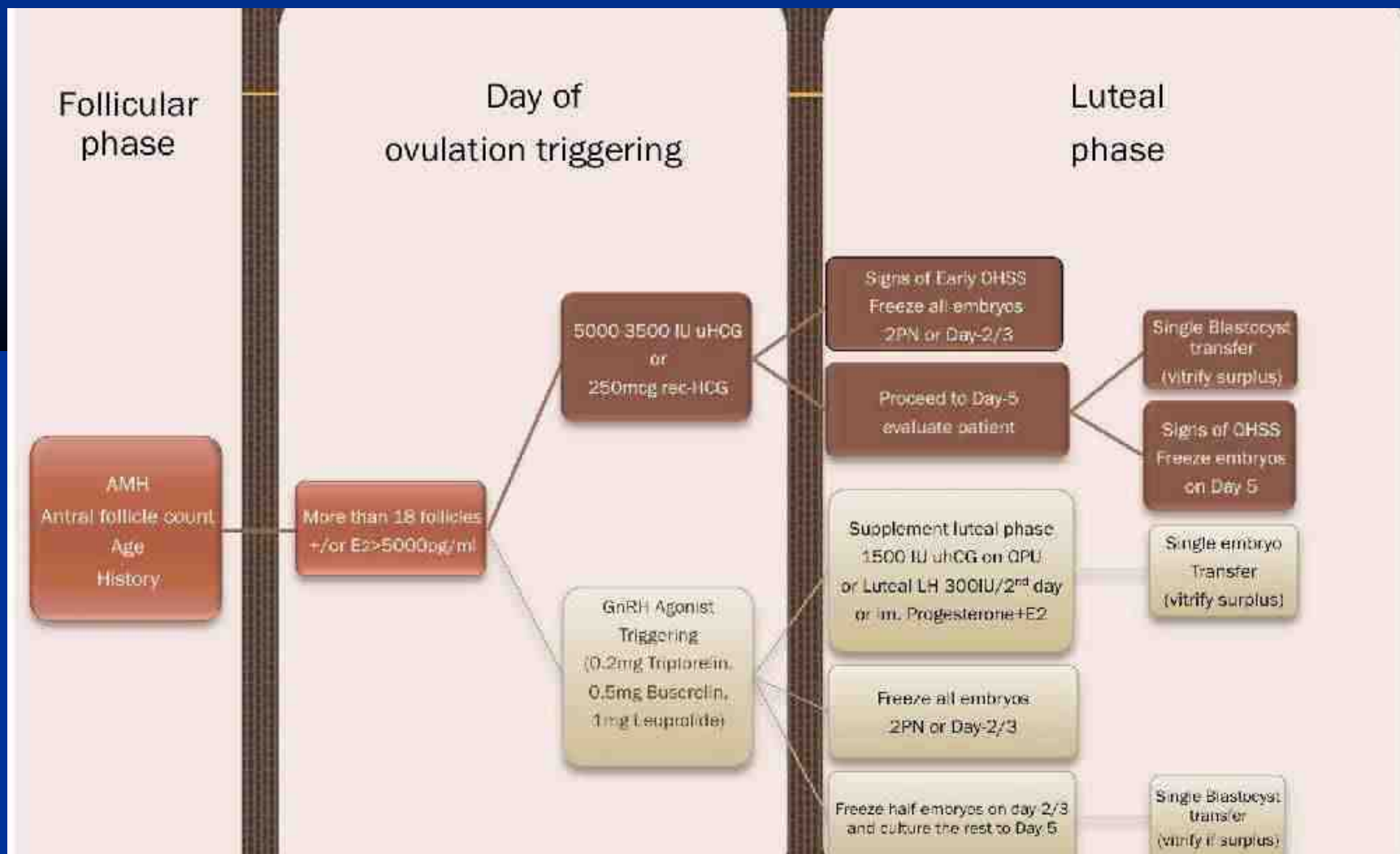
Humaidan, 2009, Human Reproduction, GnRH α to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider

3. OPU sonrası 1. gün (douglasta mayi, ovaryan volüm, hastanın genel durumu, ağrının derecesi, solunum sıkıntısı, ağrı kesici ihtiyacı)

Embryo transferi yapılacak mı? Yoksa tüm embryolar dondurulacak mı?

4. 5. gün, transfer öncesi sonografi ve kan parametreleri tekrar değerlendirilecek

New Proposed algorithm for OHSS prevention and treatment



Primer Risk Faktörleri

- Genç hasta
- Gonadotropinlere yüksek cevap öyküsü
- Geçirilmiş OHSS
- **PCOS**
- İzole PCOS karakteristik özellikleri

Humaidan, 2010, Fertil Steril, Preventing
Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome

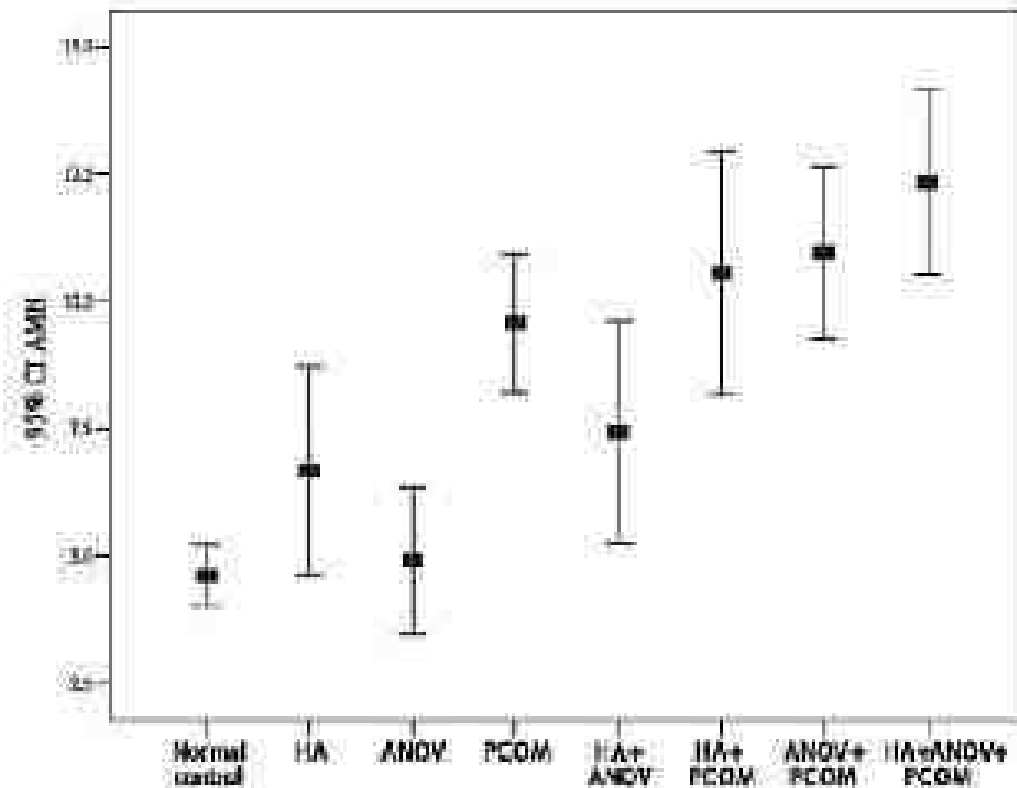
Yi-Hsiu Lin, M.D.,^a Wan-Chun Chiu, Ph.D.,^c Chien-Hua Wu, Ph.D.,^{b,e} Chii-Ruey Tzeng, M.D.,^d
Chun-Sen Hsu, M.D.,^a and Ming-I Hsu, M.D.^a

^a Department of Obstetrics and Gynecology, and ^b Center of Excellence for Clinical Trials and Research, Wan Fang Hospital,
^c School of Nutrition and Health Sciences, College of Public Health and Nutrition, and ^d Department of Obstetrics and
Gynecology, Taipei Medical University Hospital, Taipei Medical University, Taipei; and ^e Department of Applied
Mathematics, Chung-Yuan Christian University, Chung-Li, Taiwan.

- Polikistik over morfolojisi olan hastalar kontrol grubundan daha yüksek AMH seviyelerine sahipler.
- Düşük AMH (<4ng/ml): % 21 PCOS prevalansı
- Orta (4-11ng/ml): % 37
- Yüksek AMH (>11ng/ml): %80

FIGURE 1

The mean serum anti-müllerian hormone (AMH) levels of various polycystic ovary syndrome-related phenotypes. Error bars represent 85% confidence intervals. ANOV = ovariostimulation; HA = hyperandrogenism; PCOM = polycystic ovary morphology.



Lee. Anti-Müllerian Hormone and PCOS. *Front Genet* 2012.

- 262 IVF siklusu
- Bazal AMH OHSS'yi öngörmeye yaş ve BMI'den daha başarılı
- AMH cut-off 3.36 ng/ml (sensitivite % 90.5, spesifisite % 81.3)

Primer Önleme

- Gonadotropin dozunun ve kullanım süresinin kısaltılması
- Antagonist protokoller
- Luteal faz desteği için hCG'den kaçınmak
- IVM
- İnsülin sensitize edici ajanlar

Sekonder önleme stratejileri

- Coasting
- hCG dozunun azaltılması
- Tüm embryoların dondurulması
- Siklus iptali
- Ovulasyonun tetiklenmesi için alternatif ajanlar (GnRH α , rekombinant LH)

Diğer Yöntemler

- GnRH Antagonist Salvage
- iv albumin, HES
- Dopamin agonistleri (Cabergolin)
- Glukokortikoidler

Humaidan, 2010, Fertil
Steril

Current clinical guidelines and summary of the most recent evidence for OHSS prevention strategies.

OHSS prevention strategy	Findings based on current evidence	Level of evidence
Decreasing exposure to gonadotropins	Chronic low dose (OI); limited ovarian stimulation (OI); mild stimulation protocol (IVF); no FSH on day of hCG	1b, 2a, 2b, 4
GnRH antagonist	Decreases risk of severe OHSS; reduces incidence of OHSS-hospital admissions; reduces the need for secondary interventions such as coasting or cycle cancellation	1a
Reduced dose hCG for triggering ovulation	Appears to reduce risk of severe OHSS but large RCTs needed	2a
Avoiding hCG for LPS, IVM	Approximately half the risk of OHSS with P for LPS vs. hCG	1a
Insulin-sensitizing agents	Promising, but no data on OHSS prevention available	—
Cycle cancellation	Reduces risk of OHSS in women with PCOS undergoing OI or IVF; may reduce risk of moderate/severe OHSS in normal responders	1a, 2a
Coasting	Almost eliminates risk of OHSS; in non-suppressed cycles, ovulation may still occur and ensuing pregnancy could lead to the development of late OHSS	4
Alternative agents for triggering ovulation: GnRHa	Appears to reduce, but not eliminate, the incidence of severe OHSS in high-risk patients compared with expected values; no placebo-controlled RCTs; optimal criteria and protocols remain to be determined	1a
Recombinant human LH	Very significant reductions in incidence of OHSS in high-risk patients compared with hCG	1b
Cryopreservation of all embryos	Appears to be effective in reducing the incidence of OHSS, but associated with poor outcomes and high costs; not commercially available	1b
Antagonist analogue	Insufficient evidence available	1a
Albumin	Appears to halt the development of severe OHSS; as effective as coasting	1b
Hydroxyethyl starch	Does not appear to be effective	1a
Follicular aspiration	Appears to reduce the risk of moderate and severe OHSS	1b
Aromatase inhibitors	Results are variable and negative drawbacks of this approach not trivial; cannot recommend	1a
Dopamine agonists	No literature on the effects of aromatase inhibitors on incidence or severity of OHSS	—
Gluco-corticoids	Superior to placebo at reducing incidence of OHSS in high-risk patients but does not eliminate the risk	1b
	Conflicting results; may be effective when used at an early stage of ovarian stimulation	2a