

'HER YÖNÜYLE PCOS' KURS ve SEMPOZYUMU
31 Mart 2013, İZMİR
Üreme Derneği
Ege Üniversitesi Rektörlüğü
Aile Planlaması-İnfertilite Uygulama ve Araştırma Merkezi

PCOS Hastalarında Superovulasyon Stratejileri

Prof. Dr. Recai PABUÇCU

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

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 LOD

3.basamak; IVF

CC-dirençli olgular;

Gonadotropin ya da LOD

Thessaloniki Consensus, Fertil Steril, 2008

PCOS: IVF endikasyonları

- Oİ uygulamalarına yanıt alınamaması
- Tubal patolojiler
- Evre 3-4 endometriozis
- PGD
- Male faktör
- İleri maternal yaş

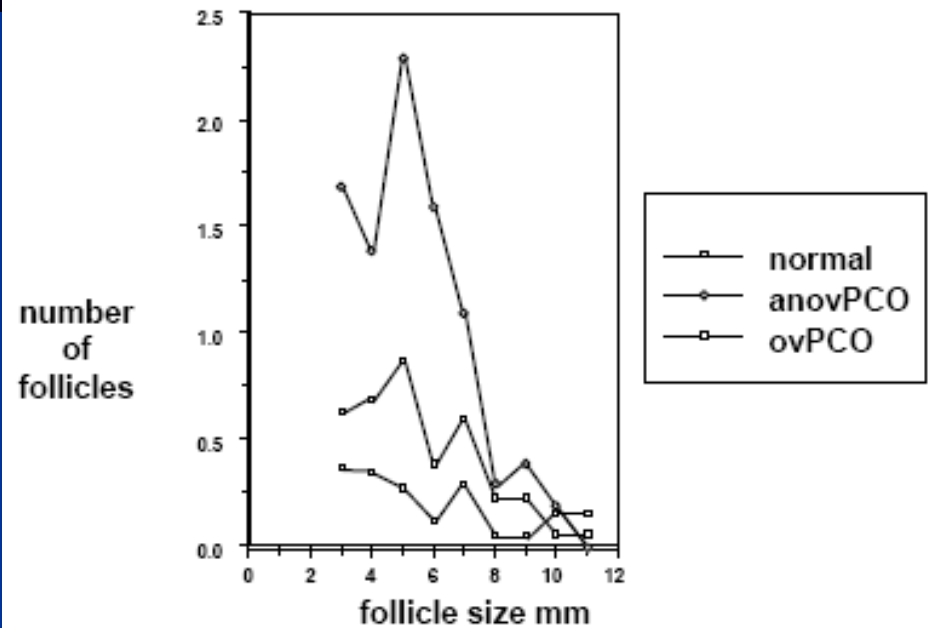
Thessaloniki Concensus, Fertil Steril ,2008

PCOS - IVF

PCOS neden farklıdır?

Normal overe göre preantral folikül sayısı x6 kat fazladır.

Follicle size distribution per ovary

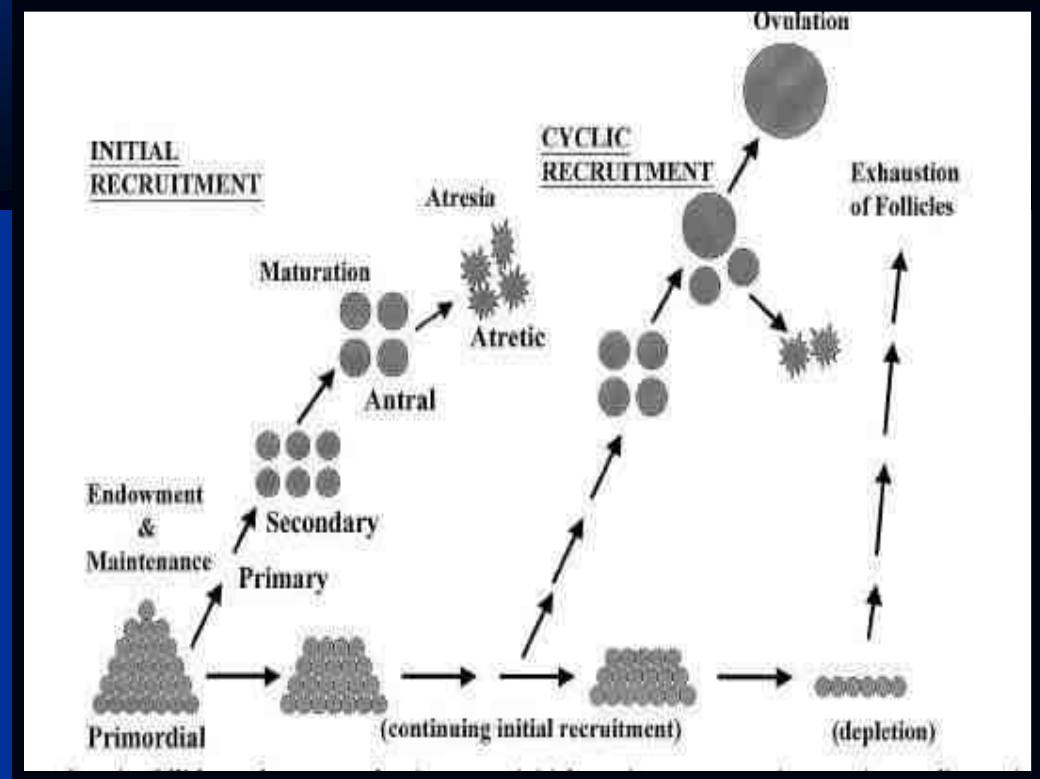


Webber et al., 2003

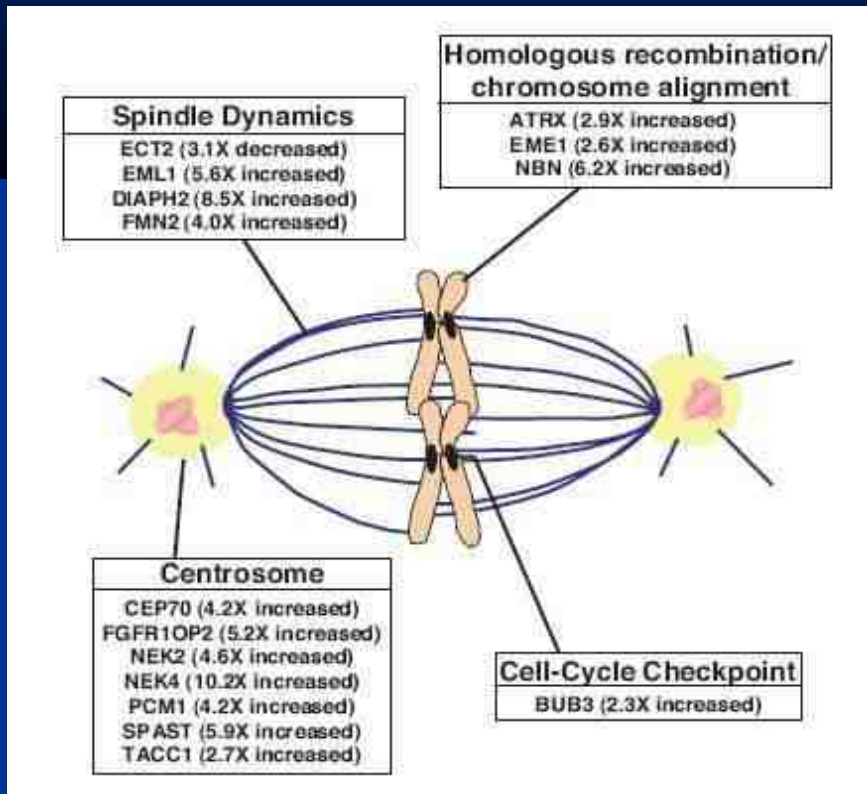
PCOS - IVF

PCOS neden farklıdır?

- Foliküler gelişimde arrest olmuş geniş folikül havuzu ekzojen gonadotropine cevap verme yetisindedir.



PCOS - IVF



PCOS'lu hastalarda bazı genlerin ekspresyonundaki bozukluk oosit kalitesinde bazılmaya neden olmaktadır.

PCOS-IVF'te sonucu etkileyen olumsuz faktörler

Ekstraovaryan faktörler

- Gonadotropinler
- Hiperandrojenemi
- Hiperinsülinemi

Diğer faktörler

- Homosistein
- Leptin
- FF- MAS
- Ir- CRH
- Visfatin
- MMP 2-9
- TIMP 1-2
- Renin
- Resistin
- ROS

Intraovaryan faktörler

- Growth faktörler
- Sitokinler

AMH

Aktivin

İnhibin

Follistatin

GDF-9

BMP-15

VEGF...

PCOS-IVF

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





doi:10.1093/humupd/dmi036

Advance Access publication August 25, 2005

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

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

PCOS- IVF

PCOS: IVF'de Karşılaşılan Problemler

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

PCOS: IVF Çözümler

- Mild stimülasyon – OHSS erken tanısı
- GnRH agonist vs antagonist
- Oral kontraseptifler
- GnRH agonist triggering
- Metformin
- Embriyo freezing
- IVM

OHSS

PCOS: OHSS için Major Predispozan Faktör



- “Recruitable” folikül sayısındaki artış

MacDougall et al., 1993;

Fauser & Van Heusden , 1997

- Artmış VEGF ekspresyonu

Agrawal et al., 1998

OHSS: Primer Risk Faktörleri

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

Symposium: Update on prediction and management of OHSS

Prevention of OHSS

- **Riskli hastaların tespit edilmesi**
(PCOS, zayıf hasta, OHSS öyküsü)
- **Stimülasyon öncesi**
(metformin, IVM, düşük doz FSH, GnRH antagonist protokol)
- **Stimülasyon esnasında**
(siklus iptali, coasting, GnRH antagonist, iv albumin, düşük doz hCG veya analog ile ovulasyonun tetiklenmesi)

PCOS: OHSS'nin Önlenmesi

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



REPRODUCTIVE BIOLOGY
AND ENDOCRINOLOGY

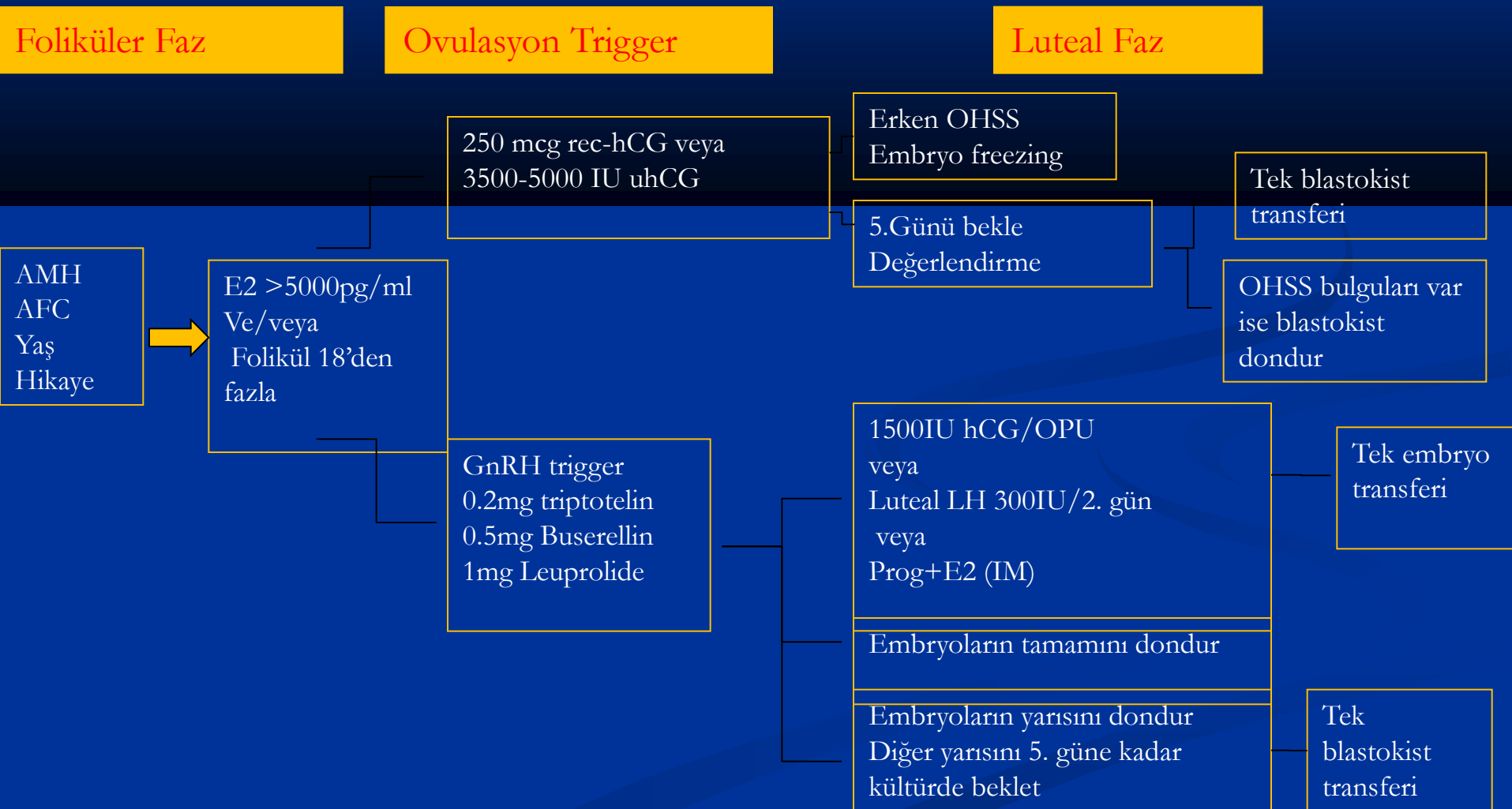
DEBATE

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

PCOS: OHSS'nin Önlenmesi



OHSS: Primer Önleme Stratejileri

- Gonadotropin dozunun ve kullanım süresinin kısaltılması (Ib,2a)
- Antagonist protokoller (Ia)
- Luteal faz desteği için hCG'den kaçınmak (Ia)
- IVM (veri yetersiz)
- İnsülin sensitize edici ajanlar (Ia)

OHSS: Sekonder önleme stratejileri

- Coasting (Ia)
- hCG dozunun azaltılması
- Tüm embriyoların dondurulması (Ia)
- Siklus iptali
- Ovulasyonun tetiklenmesi için alternatif ajanlar (GnRHa, rekombinant LH) (Ib)

OHSS: Diğer Yöntemler

Antagonist Salvage

- Agonist siklusta OHSS riski olan hastalarda (E2>3000 pg/ml, >20 adet antral folikül, folikül çapı>16mm) Coasting **vs** GnRH antagonist
- Coasting grubunda HMG kesilmiş, agonist devam edilmiş,
- Antagonist eklenen grupta agonist kesilmiş, HMG devam edilmiş.

OHSS: Diğer Yöntemler

Antagonist Salvage

Table 1. Demographics and clinical outcomes for patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome in intervention groups A (coasting) and B (gonadotrophin-releasing hormone antagonist).

Parameter	Coasting (n = 96)	Antagonist (n = 94)	P-value
Age (years)	30.0 ± 4.9	29.6 ± 4.6	NS
Duration of infertility (years)	6.64 ± 4.45	7.07 ± 4.3	NS
No. of HMG injections	30.52 ± 8.9	29.94 ± 8.8	NS
Days of stimulation ¹	9.1 ± 1.5	9.4 ± 1.5	NS
Peak oestradiol (pg/ml)	5087 ± 1589	5305 ± 1680	NS
Oestradiol on day of HCG (pg/ml)	2605 ± 790	2721 ± 699	NS
Range of oestradiol on day of HCG (pg/ml)	1110–4136	1223–4093	NS
Day of intervention	2.82 ± 0.97	1.74 ± 0.91	<0.0001
No. of oocytes	14.06 ± 5.20	16.5 ± 7.60	0.02
No. of MII oocytes	11.13 ± 4.00	13.14 ± 6.00	NS
No. of fertilized oocytes	7.97 ± 3.80	9.14 ± 4.70	NS
No. of high quality embryos	2.21 ± 1.10	2.87 ± 1.20	0.0001
No. of embryos transferred	2.83 ± 0.50	2.79 ± 0.40	NS
No. of cryopreserved embryos	4.50 ± 3.93	5.77 ± 4.87	NS
Clinical pregnancy (%)	46/96 (47.9)	52/94 (55.3)	NS
Multiple pregnancy (%)	15/46 (32.6)	17/52 (32.7)	NS

Values are mean ± SD, unless otherwise stated.

¹Days of stimulation = days of full gonadotrophin therapy.

HCG = human chorionic gonadotrophin; HMG = human menopausal gonadotrophin; MII = metaphase II;

NS = not statistically significant.

■ Antagonist grupta;

Embriyo kalitesi

Oosit sayısı

hCG ye kadar geçen gün

Gebelik oranları benzer

Her iki grupta da OHSS yok

OHSS: Diğer Yöntemler

Antagonist Salvage

- Agonist siklusta OHSS riski olan hastalarda (E2 hızlı pik yapan ve siklus iptali düşünülen)
- E2>5000pg/ml, önde giden folikül çapı<18mm olan hastalara 1-3 gün GnRH antagonist uygulanmış,
- Kontrol grubunda E2>4000pg/ml, önde giden folikül çapı>18mm agonist devam edilmiş.

OHSS: Diğer Yöntemler

Antagonist Salvage

Table 1 Baseline demographics and IVF protocol differences between the GnRH antagonist rescue and comparison groups.

	Antagonist rescue (n = 387)	Comparison (n = 271)	P-value
Age (years)	33.0 ± 4.2	33.6 ± 4.2	NS
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 4.7	25.0 ± 4.9	NS
Gravidity	1.1 ± 1.3	1.0 ± 1.3	NS
Parity	0.4 ± 1.0	0.4 ± 1.0	NS
AFC	22.2 ± 12	18.7 ± 10	<0.001
Diagnosis			NS
Tubal factor	37.2	28.8	
Male factor	30.0	34.3	
Unexplained	12.4	14.8	
Anovulation	11.6	10.3	
Endometriosis	5.4	7.4	
Other	3.4	4.4	
ICSI	317 (81.9)	215 (79.3)	NS
MDF	316 (81.6)	222 (81.9)	NS
Days of stimulation	10.5 ± 1.4	10.6 ± 1.4	NS
Ampoules of gonadotrophins	32.6 ± 18	39.9 ± 1.7	<0.001
Serum oestradiol (pg/ml)			
On HCG day -1	4315 ± 1186	3052 ± 526	<0.001
On HCG day	2969 ± 1121	4632 ± 594	<0.001
Follicles ≥16 mm	10.7 ± 4.8	8.8 ± 3.5	<0.001
Severe OHSS	31 (8.0)	1 (0.4)	<0.01
Follicles aspirated	28.2 ± 9.7	21.4 ± 7.3	<0.001
Oocytes retrieved	24.5 ± 10	18.8 ± 8.0	<0.001
Oocyte yield (%)	93 ± 30	90 ± 29	NS
Mature oocytes (MII)	18.9 ± 8.3	14.5 ± 6.5	<0.001
Oocyte maturity (%)	82 ± 67	83 ± 63	NS
ZPN	13.2 ± 6.9	9.9 ± 5.6	<0.001
Fertilization rate (%)	69 ± 19	67 ± 20	NS
Pregnancy	244 (63.0)	162 (59.8)	NS
Clinical pregnancy	201 (51.9)	133 (49.1)	NS
Spontaneous abortion	36 (9.3)	31 (11.4)	NS
Live birth	162 (41.9)	100 (36.9)	NS

■ Antagonist grupta;

Embriyo kalitesi ↑

Oosit sayısı ↑

hCG günü E2 ↓

Gebelik oranları benzer

OHSS ↑

OHSS: Diğer Yöntemler

OPU sonrası Antagonist

- OHSS riski olan 353 hasta (Trigger günü >11 mm, >20 folikül) 127 agonist, 226 antagonist siklus
 - a-Siklus iptali
 - b-Analog trigger
 - c-5000IU Hcg trigger
- embriyo freezing +
antagonist başlanmış

OHSS: Diğer Yöntemler

OPU sonrası Antagonist

- OPU sonrası 5. günde severe OHSS gelişen hastalara (40)
- 5-8. günlerde antagonist yapılmış, ET iptal edilerek embriyo kriyoprezervasyonu uygulanmış.
- 7,9,11. günlerde yapılan takiplerde OHSS gerilemiş.
- OHSS gelişen grupta hCG günü folikül sayısı

E2 toplanan oosit sayısı matur oosit 2PN



OHSS: Diğer Yöntemler

OPU sonrası Antagonist

■ SONUÇ:

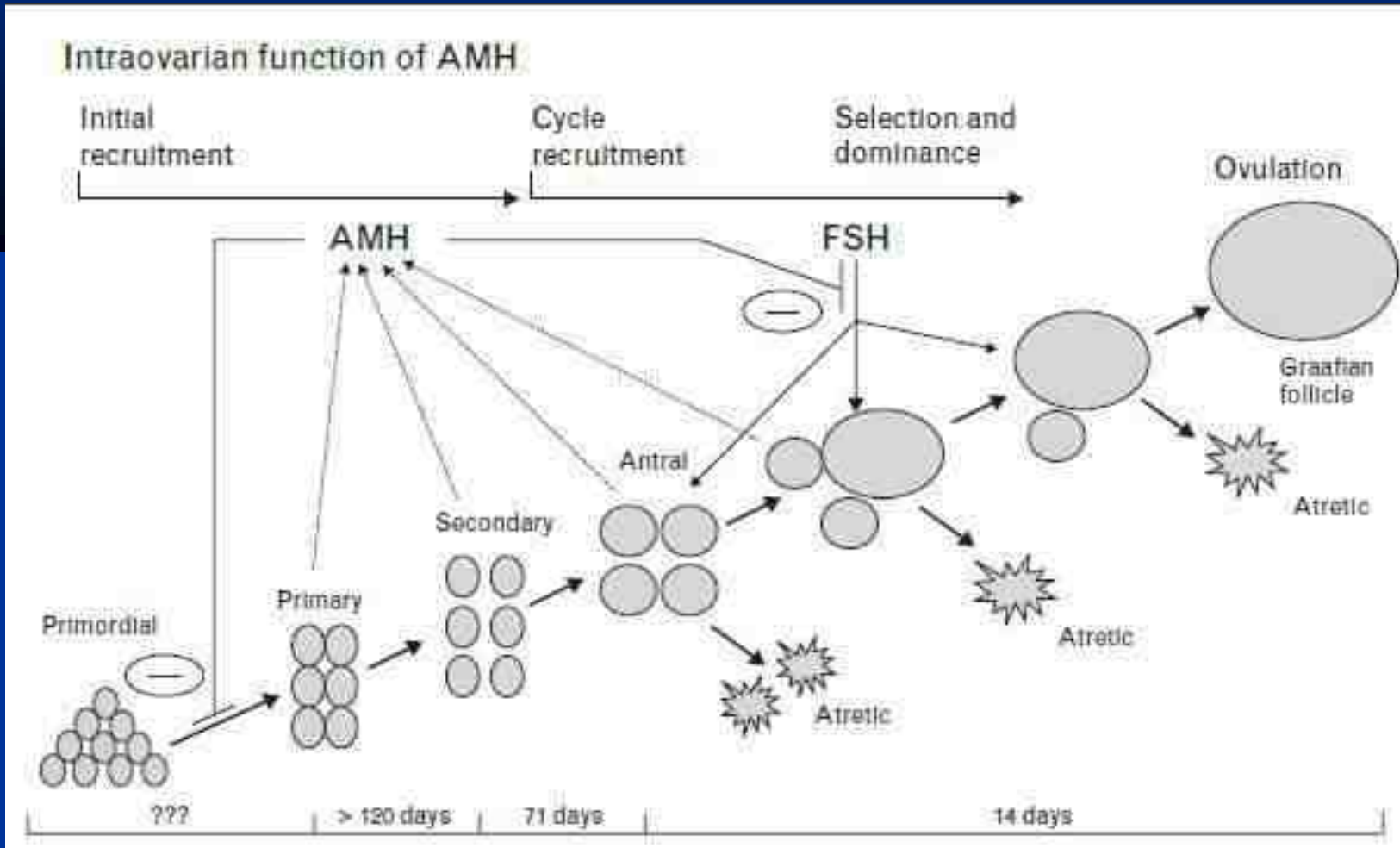
OHSS yönetiminde antagonist tedavisi etkili bir yöntemdir. Yüksek riskli grupta gereksiz siklus iptallerini azaltmaktadır.

Lainas et al, Reproduc Biology and Endocrin, 2012

Diğer Yöntemler : AMH

- AMH granuloza hücrelerinden salgılanan 140 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.
- PCOS'lu hastalarda serumda ve folliküler sıvıda AMH artar.
- Yüksek AMH seviyeleri artmış testosteron ve LH düzeyi ile direkt ilişkilidir.

Diğer Yöntemler : AMH



Diğer Yöntemler : AMH

Human Reproduction, Vol.26, No.9 pp. 2353–2362, 2011

Advanced Access publication on June 13, 2011 doi:10.1093/humrep/der182

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF

A.P. Yates^{1,*}, O. Rustamov², S.A. Roberts³, H.Y.N. Lim²,
P.W. Pemberton¹, A. Smith¹, and L.G. Nardo²

Diğer Yöntemler : AMH

AMH – guided sikluslar:

- İVF başarısı ↑
- Komplikasyon ↓
(OHSS ↓ , Fertilizasyon başarısızlığı ↓)
- Maliyet – etkinlik ↑

Yates et al, 2011

PCOS - ART protokoller

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

Agonist vs Antagonist

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

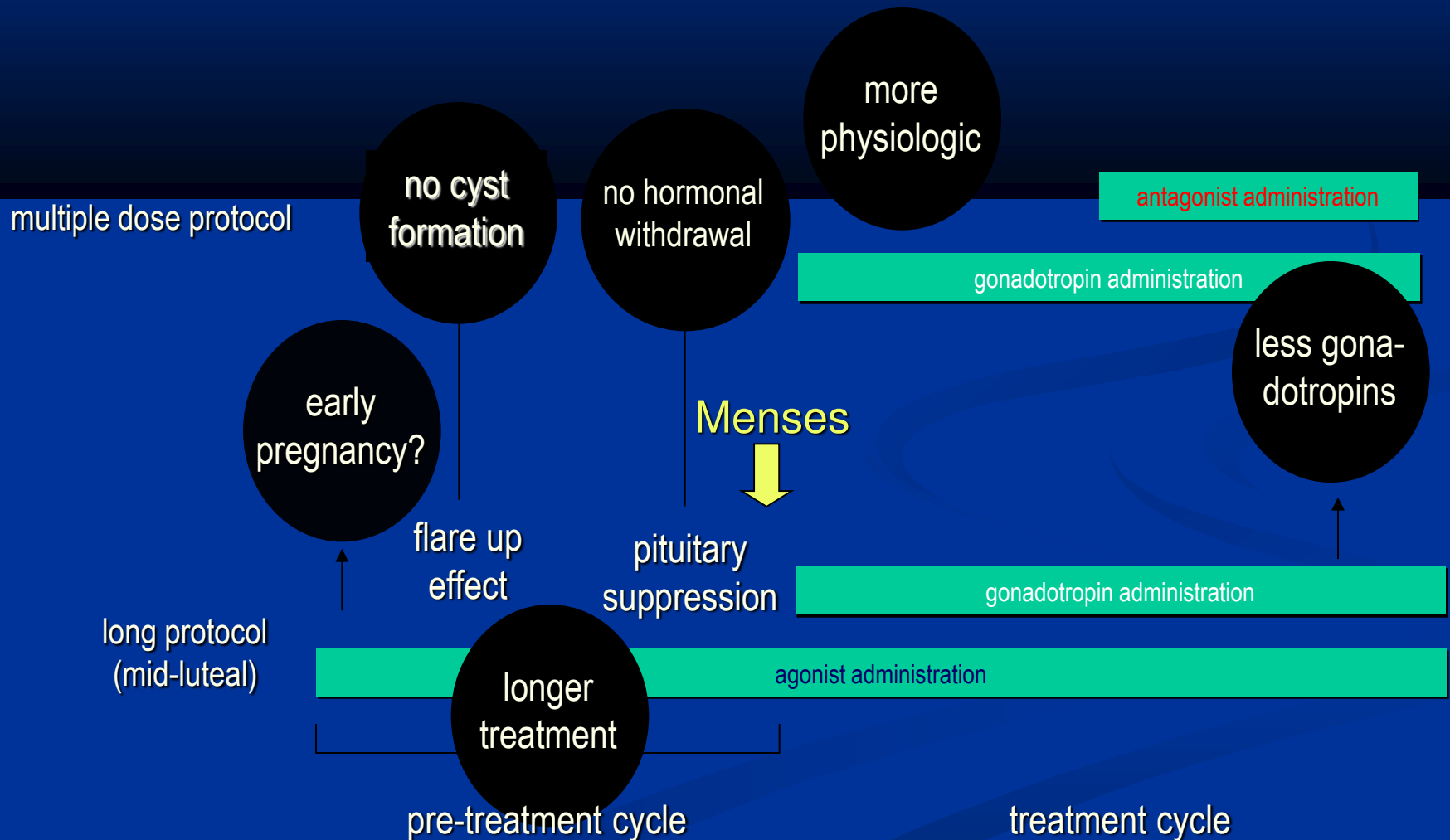
PCOS-Antagonist sikluslar

Antagonist siklusun avantajları

Flare up etki yok
Daha kısa sürede cevap
Daha az gonadotropin dozu
Fizyolojik sıklusa benzer
OHSS riskinde azalma

Orvieto R, Fertil Steril, 2009

Long protokol vs Antagonist protokol



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.

Lainas G, Hum Reprod, 2010

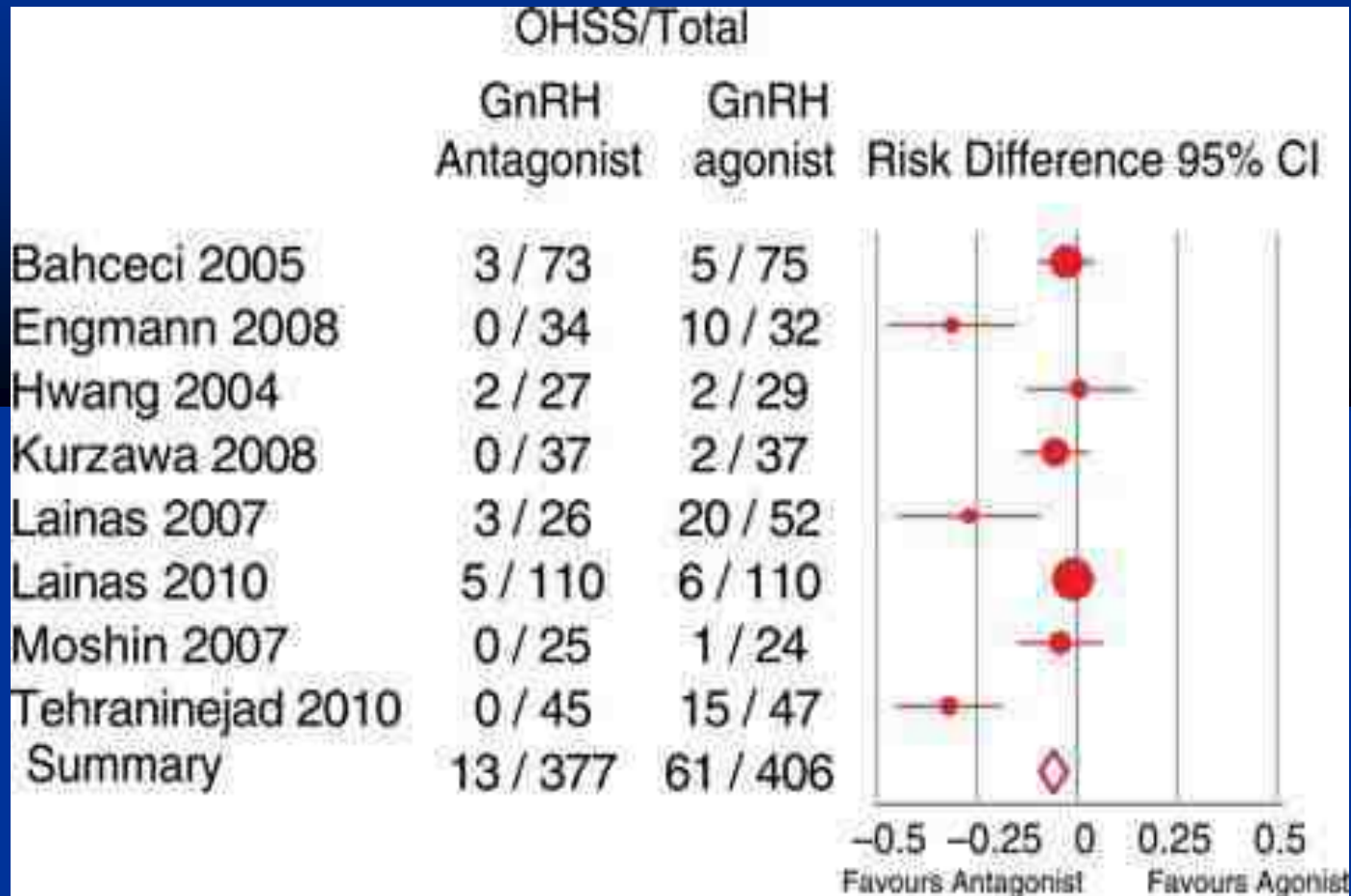
Table II Ovarian stimulation characteristics and hormonal data on the day of hCG in the GnRH agonist and antagonist group

	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)	50.9 (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

Agonist vs Antagonist



783 hastanın dahil edildiği 8 RCT sonuçlarına göre antagonist sikluslarda OHSS oranı anlamlı olarak az bulunmuş.

Al-Inany HG, Cochrane Database Syst Rev, 2011

Agonist vs Antagonist

45 RCT (n=7511) ;

Long agonist vs antagonist protokoller

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

Agonist vs Antagonist

151 PCO hasta;

119- (LH/FSH<2)

32 - (LH/FSH>2)

Long agonist vs antagonist protokoller

- LH/FSH>2 olan grupta agonist protokolde gebelik oranlarında artış saptanmış.

(%50 vs%17.9) → Düşük LH kötü oosit kalitesi ve implantasyon zorluğu ile ilişkilendirilmiş

OKS

PCOS-Antagonist + OKS

- 425 hasta (211 non-OK; 214 OK grup)
 - OKS verilmeyen grupta siklusun 2. günü FSH,
 - OKS grubunda OKS bitiminden 5 gün sonra FSH,
 - 6. gün antagonist başlanıp oosit matürasyonu 10,000 IU hCG ile yapılmış.
-
- Devam eden gebelik oranları arasında fark yok
 - **Erken gebelik kaybı**, OK kullanan grupta anlamlı derecede fazla!

OKS + Agonist vs OKS + Antagonist

- OKS+agonist vs OKS +antagonist
- Oosit matürasyonu için iki grupta da 10.000 IU hCG kullanılmış,
- E2>3000 pg/ml olanlarda agonist grupta coasting yapılmış, antagonist grupta analog triggering yapılmış,

OKS + Agonist vs OKS + Antagonist

	GnRH ant	GnRH ag	P value	OR (CI)
Embryo transferred (mean \pm SD)	2.8 \pm 0.77	2.8 \pm 1.02	1	
Good quality embryos transferred (no)	2.84 \pm 1/04	2.35 \pm 0/85	0.01	
Fertilization rate (no, %)	74.9 \pm 17.3	71.6 \pm 14.1	1.2	
Chemical pregnancy (no, %)	20 (44.4%)	17 (37.8%)	0.52	1.22 (0.59–2.53)
Clinical pregnancy (no, %)	18 (40%)	15 (33.3%)	0.51	1.25 (0.58–2.66)
Ongoing pregnancy rate (no, %)	16 (35%)	13 (29%)	0.49	1.23 (0.67–2.25)
OHSS (frequency)				
Moderate (no, %)	(0%)	10 (22.2%)	0.001	
Severe (no, %)	(0%)	5 (11.1%)	0.02	

- Toplanan oosit, transfer edilen embriyo sayısı, fertilizasyon oranları, kimyasal ve klinik gebelik oranları arasında fark yok
- Antagonist grupta **hiç OHSS yok** (agonist grupta %22.2). Kullanılan hMG miktarı ve tedavi süresi daha az.

OKS + Agonist vs OKS + Antagonist

	OCP + GnRH agonist (n = 150)	OCP + GnRH antagonist (n = 150)	<i>p</i>
Positive hCG rate (%)	52.9 (74/140)	55.0 (72/131)	NS
Biochemical pregnancy rate (%)	6.4 (9/140)	6.9 (9/131)	NS
Abortion rate (%)	10 (14/140)	9.9 (13/131)	NS
Ongoing pregnancy rate (%)	36.4 (51/140)	35.9 (47/131)	NS
Implantation rate (%)	32.55 ± 40.88	36.64 ± 44.07	NS
Cancel rate (%)	6.7 (10/150)	12.7 (19/150)	NS
OHSS rate (%)	4.0 (6/150)	3.3 (5/150)	NS
Cryopreservation rate (%)	36.8 (53/144)	30.5 (40/131)	NS
Multiple pregnancy rate (%)	7.14 (10/140)	6.87 (9/131)	NS

- Toplanan oosit, transfer edilen embriyo sayısı, fertilizasyon oranları, kimyasal ve klinik gebelik oranları arasında fark yok

Agonist Trigger

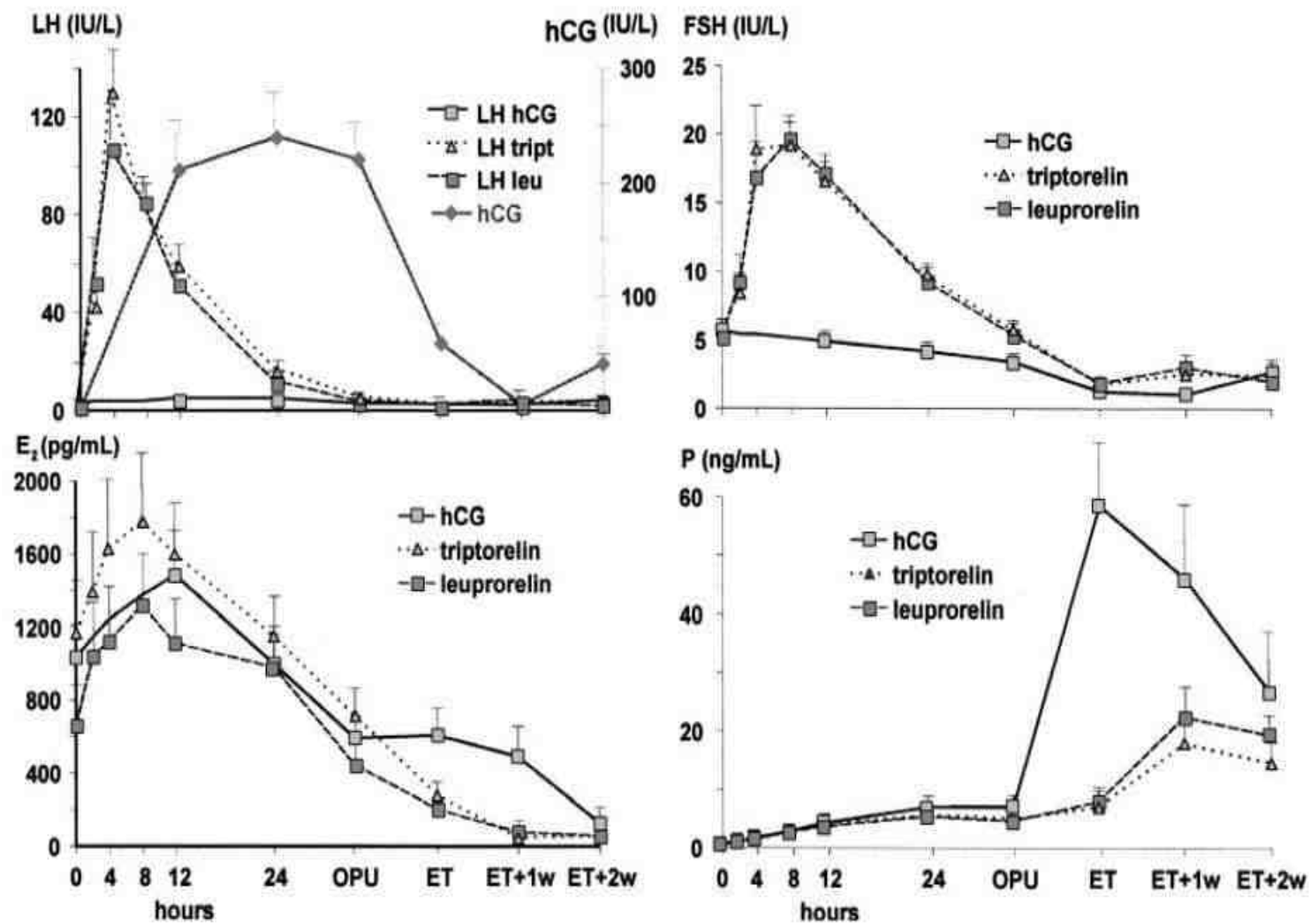


FIG. 3. Serum concentrations of LH (hCG), FSH, E₂, and P (mean \pm SEM) during triggering of final stages of oocyte maturation (0, 4, 8, 12, and 24 h) with two GnRH agonist (triptorelin and leuprorelin) or hCG after ovarian hyperstimulation for IVF and during the subsequent luteal phase [day of oocyte pick-up (OPU), embryo transfer (ET), and 1 and 2 wk after ET].

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

Agonist trigger

- 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 koymaktadır.

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.

Engmann et al., Fertil Steril. 2008

Agonist trigger

■ 66 PCOS hastası;

GnRH Antagonist  Agonist trigger

GnRH Agonist  hCG trigger

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

Agonist trigger

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

Humaidan, Reprod Biomed Online, 2009

Shapiro, Fertil Steril, 2011

Radesic, Human Reprod, 2011

Humaidan, Fertil Steril, 2012

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

- Agonist trigger ile daha düşük gebelik oranlarının sebebi luteal faz defektidir.
- Agonist trigger grubunda OHSS görülmemesi kısa LH surge ve VEGF nin daha az salınması olabilir.
- Agonist trigger rutin uygulamada önerilmez, ancak yüksek OHSS riski olan hastalarda tercih edilebilir.

Agonist trigger

Hayvan çalışmalarında;

'24 saatten kısa süren LH surge' fonksiyonel corpus luteum oluşması için yetersiz kalır

Zelinski-Wooten MB, J Clin Endocrinol Metab, 1991-19912

Peak E2 <4,000 pg/mL olduğu durumlarda;

Dual trigger (GnRHa + 1000 IU hCG, aynı zamanda),

Dual trigger (n: 34) vs GnRHa trigger (n:68)

İmplantasyon oranı (41.9% vs. 22.1%; P<.01) ve klinik gebelik oranı (58.8% vs. 36.8%; P<.03) dual trigger grupta yüksek

Engmann L, Fertil Steril, 2012

Agonist trigger

Gözlemsel çalışma;

GnRHa + oosit vitrifikasyonu (n:152) vs Klasik coasting (n:96)

Gebelik oranı 50% vs 29.5%

Herrero R, Fertil Steril, 2011

OHSS yi engellemeye yönelik aşamalı yaklaşım;

I. Basamak: GnRHa trigger (GnRH antagonist siklus)

II. Basamak: Oosit/Embriyo Vitrifikasyonu

III. Basamak: Spontan siklusta ET

Devroey P, Human Reproduction; 2011

Garcia-Velasco, Fertil Steril, 2012

Özet

- ✓ Antagonist protokoller ile kabul edilebilir gebelik oranları daha az OHSS oluştuğundan PCOS hastalarında short protokoller tercih edilmelidir.
- ✓ Agonist trigger yüksek OHSS riski olan antagonist sikluslarda tercih edilebilir ancak OPU günü 1500 IU hCG ile birlikte kullanılmalıdır .
- ✓ OHSS riski yüksek olan olgularda siklus iptali ve vitrifikasyon alternatif olabilir.
- ✓ IVM; PCOS hastalarında alternatif bir yönetim olarak akla gelmelidir

Özet

- ✓ Metformin; insulin rezistansı olduğu gösterilen hastalarda tercih edilmelidir.
- ✓ OKS kullanımı lehine yeterli veri bulunmadığından tercih edilmemelidir.
- ✓ Dirençli olgularda LOD akla gelmelidir
- ✓ AMH tedavi planında ve OHSS riskini öngörmede fayda sağlayabilir.