

# PKOS'ta IVF



**Doç. Dr. Esmâ Sarıkaya**  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı E.A.H  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü



# PKOS Tanı Kriterleri

Table 1 Diagnostic criteria for PCOS <sup>a</sup>	
1990	NIH criteria <sup>b</sup> Hyperandrogenism/hyperandrogenemia Chronic anovulation
2003	Rotterdam criteria Two of the following: hyperandrogenism/ hyperandrogenemia, chronic anovulation, polycystic ovaries
2009	Androgen Excess Society criteria Hyperandrogenism/hyperandrogenemia Infrequent or irregular ovulation OR regular ovulation and polycystic ovaries

<sup>a</sup> All criteria include the exclusion of other medical conditions, including thyroid or pituitary dysfunction, androgen-secreting tumors, Cushing syndrome, or congenital adrenal hyperplasia.

<sup>b</sup> NIH criteria developed with the National Institute of Child Health and Human Development.

# Tanı İçin Dışlanacak Hastalıklar

- **Hipo/hipertiroidizm**

TSH

- **Hiperprolaktinemi**

Prolaktin

- **Geç başlangıçlı adrenal hiperplazi**

**17(OH)Progesteron** düzeyinin erken folliküler fazda  $< 2-3$  ng/mL olması ile ekarte et

Bu değerin üzerindeki olgularda IV **ACTH uyarısı** sonrası 30-60.dk da ölçülen

17(OH)Progesteron seviyesinin  $> 10$  ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur.

CYP21A2 gen HLA region on chr 6p21.3.

- **Cushing sendrom**

24 saatlik idrarda serbest kortizol ( $< 100$   $\mu$ g)

- **Androjen salgılayan tümörler**

T  $> 200$  ng/dl, DHEA-S  $> 7000$  ng/dl

- **HAIR-AN sendromu**

Bazal açlık insülin  $> 80$   $\mu$ U/ml, 2. saat OGTT  $> 500$   $\mu$ U/ml

- **Idiyopatik hirsutizm**

- **Idiyopatik hiperandrojenizm**

**ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshops**

Tanı (2003, Rotterdam)

Infertilite tedavisi (2007, Thessaloniki)

Kadın Sağlığı (2010, Amsterdam)

**The National Institutes of Health (NIH) Office for Disease Prevention (ODP) sponsored the first Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome on December 3–5, 2012**

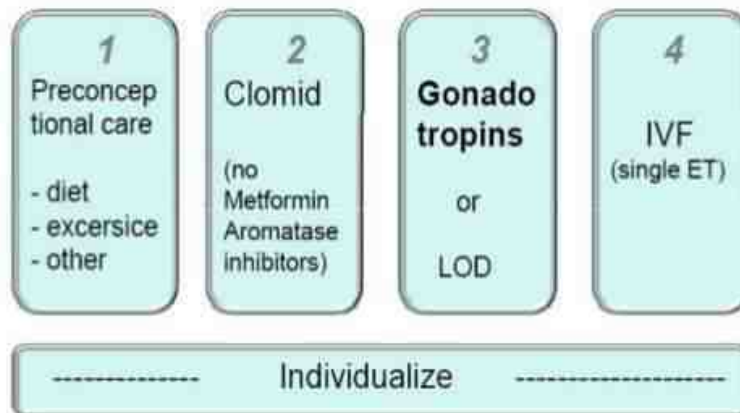
Ciddi bir halk sağlığı sorunu Jinekolog endokrinolog kardiolog diyetisyen aile hekimi ve epidemiolog ortak ele almalı

Reproduktif sorunlar disinda halk sagligi acisindan daha ciddi sonuclari olan metabolik sorunlara vurgu yapmak icin PKOS yerine **METABOLIK REPRODUKTIF SENDROM (MRS)**terimi dahi onerilmistir.



- PCO VE PKOS farklı entiteler.
- PCO toplumun %27 sinde mevcut ve bu kadınların %80 inde PCOS semptomları var.
- %20 lik semptomsuz hastada kilo alma insülin direnci FSH stimülasyonu gibi **overi strese sokan durumlarda ovaryan disfonksiyon başlayabilir.iatrojenik (PCOS)**
- serum LH $\geq$ 6 IU/l ve AMH $\geq$ 48 pmol/l kombinasyonu PCOS'lu bayanların 82.6% sını tanıır.
- AMH  $\geq$ 35 pmol/l PCOM ve normal over ayırımında kullanılır
- **PKOS semptomları olmasa da PCO varlığı, artmış reproduktif ve metabolik risk taşıır**

The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group March 2–3, 2007, Thessaloniki, Greece. Human Reproduction 2008



### **PCOS'da IVF endikasyonları**

- Gebelik ile sonuçlanmayan Oİ uygulamaları
- Tubal patolojiler
- Evre 3-4 endometriozis
- PGD
- erkek faktörü
- İleri maternal yaş

IVF için refere edilen hastalarda PCO sıklığı %33 ve %50

# PKOS Neden Farklı?

- **HPO aksında değişiklikler**

- Artmış LH pulse amplitüdü ve frekansı
- Artmış GnRH reseptörleri artmış pitüiter sensitivite (kronik yüksek E2 seviyesi )

- **İntrinsik over patolojisi**

- Overler daha büyük
- Gelişmekte olan ve atretik folikül sayısı daha fazla
- Granuloza hücresi başına üretilen AMH 75 kat fazla
- Tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın
- stromal vaskülarite artmış
- Teka hücrelerinde artmış VEGF, sitokrom P450c17 gen overekspresyonu
- ositlerde “growth differentiation factor-9 (GDF-9)’un anormal ekspresyonu
- Gonadotropinden bağımsız folikülogenezin erken evrelerinde defekt «Anormal pre-antral folikül gelişimi»
- antral foliküller heterojen – prematür arest

- **Peripubertal Ekzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansı**

- Bir kez PCOS tablosu oluştuktan sonra olguların %50 sinde adrenal androjenler yüksek olarak devam eder
- PCOS lu olguların %50 sinde kombine adrenal ve ovaryan hiperandrojenizm gözlenir**

# PKOS: IVF'de karşılaşılan problemler

- Gonadotropin doz ayarlaması ZOR (atrezi riski, foliküler asenkronizasyon)
- Artmış ovaryan cevap, OHSS riski ("Recruitable" folikül sayısındaki artış Artmış VEGF ekspresyonu)
- Fazla sayıda immatür oosit
- Uzamış stimülasyon süresi
- Suprafizyolojik E2 oosit ve embryo kalitesini etkilemez ancak endometriumda overmatürasyona neden olarak implantasyon ve gebelik oranlarını düşürür embryonal aneuploidiler artar
- suprafizyolojik progesteron (1.2ng/ml) endometriumu daha çok etkiler
- Azalmış uterin reseptivite
- Düşük fertilizasyon oranları
- Düşük klivaj oranları
- Düşük implantasyon oranları
- Artmış siklus iptal oranları
- Yüksek abortus oranları
- Ovarian torsiyon riski
- Klinik gebelik ve canlı doğum oranları benzer

# PKOS-IVF Siklüsünde Önemli Karar Noktaları

- **Pre IVF önlemler**
- **Gonadotropin başlama dozunun ve IVF protokolünün seçimi**
- **Gonadotropin dozunun dikkatli titrasyonu**
- **Foliküler gelişiminin yakın takibi**
- **Trigger seçimi**
- **luteal faz 1. gün post-OPU**
- **luteal faz 5. gün post-OPU** OPU sonrası 3-9 gün içinde erken OHSS
- **Gebelik takibi** OPU sonrası 10 günden sonra geç OHSS

# Pre-IVF önlemler

- Dođru PKOS tanısı, ayırıcı tanı (geç başlangıçlı adrenal hiperplazi)
  - PKOS fenotipinin tesbiti (PCOS/PCOM), (obez/lean)
  - Obezite ve eşlik eden sorunlarla (D-vit eksikliği) ile mücadele
  - Eşlik edebilecek metabolik, CVD ve tromboemboli risklerinin sorgulanması
  - OHSS risk faktörlerinin araştırılması
  - Yüksek LH ve insülin direnci ile mücadele (OKS,GnRH $\alpha$ ,Metformin, inositol)
  - Önceki IUI, IVF siklüslerinin incelenmesi
  - Endometrial hiperplazi açısından histeroskopi
  - Riskler hakkında hasta bilgilendirme ve onamlar
- (siklüs iptali,embryo dondurma, OHSS, çoğul gebelik, abortus)

# Obezite PKOS dan Bağımsız Olarak Risk Faktörü

- Gonadotropin ihtiyacı fazla (artmış intrafoliküler leptin Gonadotropinlere direnç)
- SC uygulama yetersiz gelebilir IM tercih
- Ovulasyon oranı düşük
- Multifoliküler gelişim düşük
- Siklus iptali yüksek
- Pik E2 seviyesi düşük
- Matür folikül sayısı düşük
- OPU zor
- İmplantasyon, gebelik, canlı doğum oranları düşüktür
- Luteal faz yetmezliği daha sık. (Lutenize granuloza hücreleri in-vitro daha az progesteron salgılamakta)
- Abortus oranı yüksek
- Endometrial hiperplazi
- Geç gebelik komplikasyonları daha sık preeklampsi GDM makrozomi omuz distosisi mekonyum aspirasyonu preterm doğum intrauterin fetal ölüm tromboemboli konjenital anomaliler (NTD, kardiyak, ventral wall anomalileri)
- Depresyon
- **serum 25-OH-D3 düşük**

**The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group March 2–3, 2007, Thessaloniki, Greece. Human Reproduction 2008**

**\*Bozulmuş GT ve Tip 2 DM taraması 75g OGTT (0 ve 2h)**

- Anovulasyona eşlik eden hiperandrogenizm
- akantosis nigrikans,
- obesite (BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>, veya $\geq$ 25 in Asya ırkı),
- T2DM veya GDM aile öyküsü (Level C).

**\*KVH risk değerlendirmesi (her yaşta)**

- Psikososyal stres
- Kan basıncı
- glukoz
- lipid profil (kolesterol, trigliseridler, HDL, LDL ve non-HDL kolesterol),
- Bel çevresi (80 cm)
- Fiziksel aktivite
- Sigara ve beslenme alışkanlığı(Level C)

# Tromboprofilaksi

IVF programına alınacak her hastanın kişisel tromboembolik hastalık riski araştırılmalı

- önceki VTE,
- VTE aile öyküsü
- riski artıran medikal durumlar
- yaş
- kilo
- varsa trombofili ile ilgili lab bulgusu

- Önceden VTE geçirmiş her hastaya tromboprofilaksi almalı!!! (Nelson, 2009).
- OHSS geliştirme riski olan hastada ET ertelenmeli (D'Angelo, 2010).
- Trombofili taraması cost-efektif olmadığından rutinde önerilmez

# İnsulin Rezistansı



# İnsülin Rezistansı İle İlişkili Spektrum

Hiperandrojenizm  
Metabolik sendrom  
Endotel disfonksiyonu\*  
Non-alkolik yağlı karaciğer\*\*  
Obstrüktif uyku apnesi sendromu\*\*\* Endometrium  
mikroçevresine etki artmış abortus  
Gestasyonel diyabet  
Gebeliğin indüklediği hipertansiyon

\*vazodilatör (nitrik oksit) / vazokonstriktör (anjiyotensin II) dengesinin bozulması – doppler ile brakial arter akımı

\*\* (Obeslerde) basit yağ birikimi – hepatosteatoz (%75), transaminaz yüksekliği –steatohepatit (%20), siroz (%2)

\*\*\* (%44-70) Bağımsız CVD risk faktörü

# İnsülin Duyarlaştırıcı Ajanlar

- **Myo-inositol (MI)** oositin nükleer ve sitoplazmik matürasyonu için önemli
- PKOS ta hiperinsulinemi nedeniyle MI'un D-chiro-inositol (DCI)'a epimerizasyonu artarak MI azalır DCI artar oosit kalitesi bozulur
- **Fizyolojik MI/DCI:40/1 oranında tedavi verilmeli**
- 3 ayda glukoz, insülin, lipid profili, BMI SHBG ve total testosteron seviyelerini düzeltir bu konuda metforminden daha iyi
- Gonadotropin+MI sikluslerinde azalmış E2, azalmış OHSS riski



# Metformin-PCOS-IVF

9 RCT, 816 PCOS

ART sikluslarından önce ya da siklus boyunca metformin

- Klinik gebelik oranlarını artırır
- OHSS sıklığını azaltır
- canlı doğum oranlarını arttırdığına dair kanıtlar yeterli değil

Tso LO et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014

10 RCT 845 PCOS

- Gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilemez
- OHSS sıklığını azaltır
- Abortus oranlarını azaltır ve implantasyon oranlarını artırır

Palomba et al BJOG metaanaliz. 2013

Hiperinsulinemiklerde AMH değerini düşürür

# PKOS Abortus

- LH seviyesi çok yüksek olan hastalar **GnRH agonist siklüs**
- Obez, insülin direnci olan hastalarda plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksek. Hiperinsülinemide endometrial kan akımı azalır. **Metformin tedavisi** ile endometrial kan akımı artar PAI-1 konsantrasyonları azalır
- Multifoliküler gelişim sonucu ortaya çıkan suprafizyolojik E2 ve P hipofiz ve endometriuma negatif etkili Endometriuma hızlanmış stromal ve daha az hızlanmış glandüler matürasyon **Minimal stimülasyon**
- PKOS ta luteal faz serum glycodelin ve IGF-1 düşük, endotelin-1 yüksek
- Endometrial pinopod sayısı gonadotropinlerle azalır
- Endometriuma gen ekspresyon profili bozuk (ERA TEST)
  - GnRH agonist ve antagonist siklüslerde,
  - Obezite
  - hCG günü 1.2 ng/dl den daha fazla progesteron tesbit edilen IVF siklüslerinde

**Kilo verme ve metformin tedavisi abortus önlemede en etkin iki yol**

# OHSS Risk Faktörleri

- **OHSS öyküsü**
- Genç zayıf hasta
- PCOS
- **AMH**>3,36 ng/ml OHSS riski
- **AFC** 16 (her 2 overde) veya 10 her bir overde

- HCG günü  $\uparrow$  E2 değerleri (>4000 pg/ml) ve/veya 20 nin üzerinde oosit toplanması
- HCG günü  $\geq 11$  mm  $\geq 14$  follicles varlığı ciddi OHSS gelişimi için 87% vakada prognostik (Papanikolaou et al., 2006)
- Gebelik oluşan sikluslar (risk 3-4 kat  $\uparrow$ )
- hCG ile luteal destek

# PCOS: OHSS Önleme

- Gonadotropin doz ve kullanım süresinin kısaltılması (75-150 lu)
- Dual Supresyon
- LOD
- IVM
- AMH seviyesine göre kişiselleştirilmiş ovaryan stimülasyon
- Erken foliküler aspirasyon
- Mild stimülasyon
- Minimal Stimülasyon
- GnRH antagonist protokol
- OKS
- Metformin letrozol
- Ovulasyonun tetiklenmesi için alternatif ajanlar (GnRH $\alpha$ , rekombinant LH, kisspeptin)
- Erken veya geç "Coasting"
- Antagonist Salvage
- Siklüs İptali
- Embriyo freezing
- Doksisisiklin
- Dopamin Agonistleri
- IV Albumin
- Kişiselleştirilmiş luteal faz desteği
- Luteal Antagonist
- Luteal faz stimülasyonu

# PCOS'ta IVF Öncesi OKS Kullanım Amacımız

- Ovaryan kist oluşumunu azaltmak
- Siklüse uygun günde başlamak için ayarlama yapmak
- HPO aksını baskılayarak follikülogenezi senkronize etmek
- akne ve hirsutizmi azaltmak
  - LH seviyesini dolayısıyla androjen üretimini azaltır
  - SHBG üretimini f-T seviyesini düşürür
  - Androjen reseptör düzeyinde 5a-redüktaz ile yarışır
  - Adrenal androjen üretimini azaltır
- Menstrüel düzensizlikler için ilk seçenektir
- Endometrial kanser ve hiperplazi gelişimini engellemek

# OKS Kullanımının Dezavantajları

- insülin direncini hafif düzeyde artırabilir
- 3. jenerasyon OKS'ler HDL-C düzeyini ve VTE riskini anlamlı olarak artırır
- serum trigliserid düzeyini artırabilir
- **AMH düzeyini azaltır ???** 35 µg ethinylestradiol plus 2 mg cyproterone acetate azaltır  
30 µg ethinylestradiol plus 3 mg drospirenone, metformin 850 mg × 2 etkilemez

Yeni jenerasyon progestinler fonksiyonel ovaryan rezervi baskılar ve daha az oosit elde edilir

- Erken gebelik kaybını artırır???

# OKS

- özellikle artmış VTE riski taşıyan obez hiperandrojenemik PCOS hastalarında OKS, gerekmedikçe kullanılmamalı
- 2. jenerasyon progesteronlar, yenilere göre VTE açısından daha güvenli olduğundan tercih edilmeli

# Yüksek LH


-PCOS lu hastaların %40'ında LH yüksek

-oosit maturasyonu ve kalitesi bozulur, fertilizasyon oranları düşer, abortus oranları yükseklir

-Bu nedenle erken-midfolliküler faz LH değeri sürekli yüksek olan infertil hastalarda

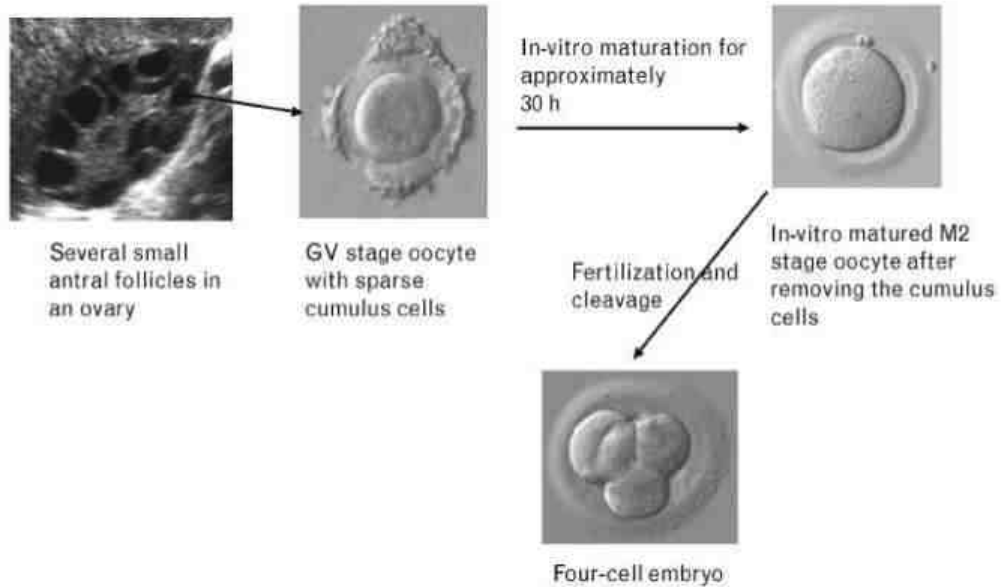
- LOD
- GnRH analogu +/- OKS ile pitüiter desensitizasyon Dual supresyon (ilk 25 gün OKS, bitimine 5 gün kala GnRH agonist)
- Pulsatil GnRH tedavisi (tek başına ya da GnRH analogu ile uzun dönem pitüiter desensitizasyon sonrası) (Bayram et al Cochrane Database Syst Rev. 2004)

# ART'de Modern Trend

- multiple gebelikleri
  - transfer edilen embryo sayısını
  - hastanın fizyolojik, psikolojik, ekonomik yük ve stresini
  - Tedaviyi **kişiselleştir** daha **hasta dostu** alternatifler seç
    - Naturel siklus IVF
    - Minimal, mild stimulasyon IVF
    - IVM
    - Düşük doz step down antagonist protokol+agonist trigger +hepsini dondur
- 

# İn vitro Maturasyon(IVM)

Antral foliküllerden GV oositlerin elde edilerek in vitro maturasyonu  
Ovaryan stimülasyon hiç yok / minimal



# PKOS'ta IVM / IVF

7 Çalışma 268 PCOS hastası (328 siklüs), 100 PCO hasta (110 siklüs) ve 440 kontrol (480 siklüs)

- antral folikül sayilari fazla olan PCOS hastalarında OHSS gelişim riski fazla olduğundan bu grup hastklar IVM için ideal kitledir
- PCOS hastalarında IVM; klinik gebelik, implantasyon ve siklüs iptal oranları açısından daha etkin bir tedavi yöntemidir.

Siristatidis C, Sergeantanis TN, Vogiatzi P, Kanavidis P, Chrelias C, Papantoniou N, Psaltopoulou T. In Vitro Maturation in Women with vs. without Polycystic Ovarian Syndrome: **A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015**

IVM gelecek vaadeden bir teknik olmasına karşın PCOS hastalarında IVF / ICSI den önce yapılmalıdır gibi bir öneri söylenemez

**Cochrane Database Syst Rev.2013**

# Hasta Dostu IVF: CC+ Gonadotropinler

\*Canlı doğum ve gebelik oranları açısından aynı

\*OHSS oranlarında azalma.

Gibreel et al Cochrane Database Syst Rev. 2012

# Mild Stimulasyon IVF

Düşük doz ve kısa süreli gonadotropinlere veya antiestrojenlere ek olarak verilen gonadotropinlere antagonist eklenmesi (ISMAAR)

Antagonist siklüste 100 IU gonadotropin kullanarak maksimum 10 oosit elde edilmesi

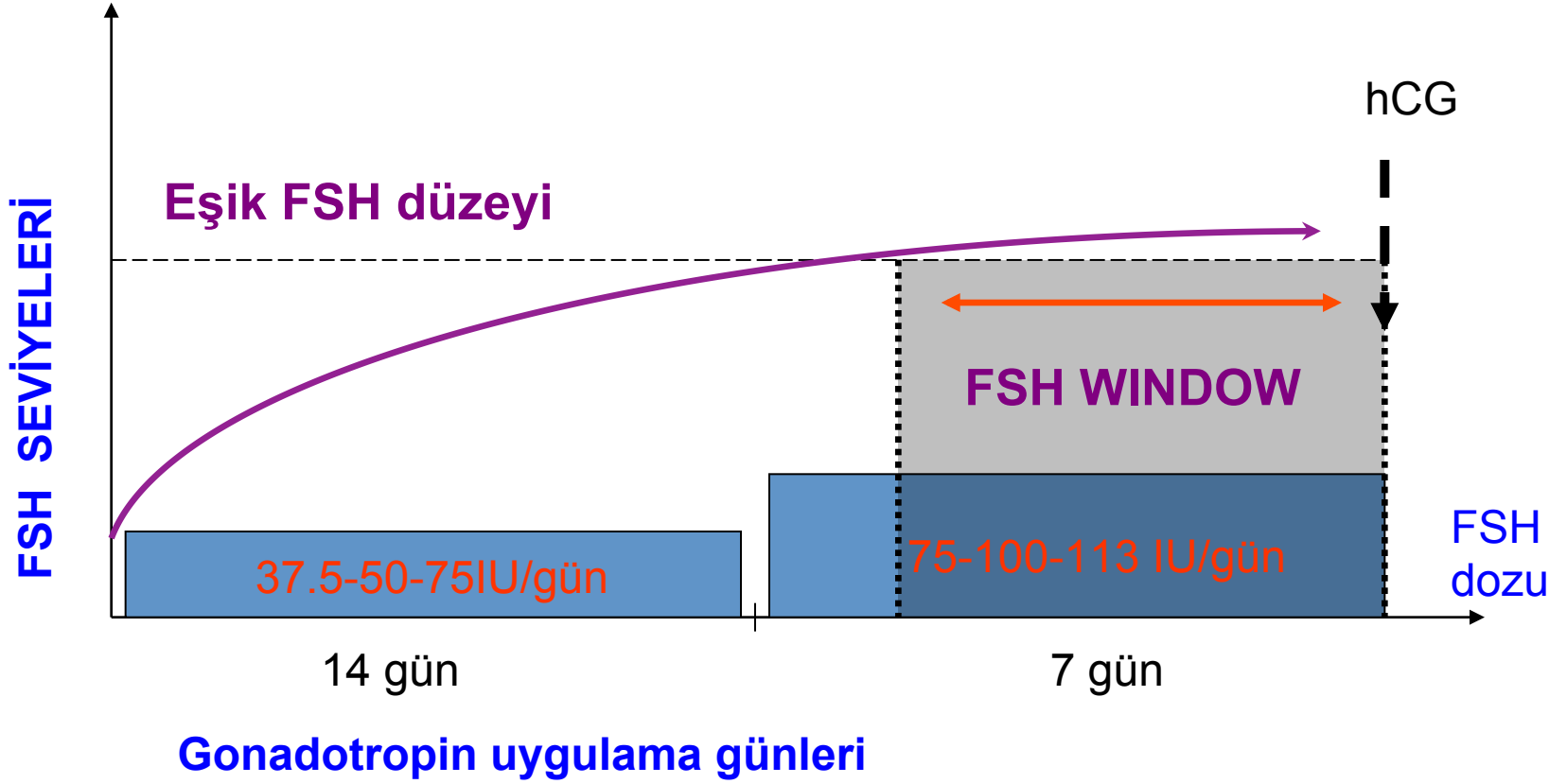
- daha iyi tolere edilir, daha az risk taşır, daha hızlı ve ucuzdur.
- E2 daha düşük olduğundan endometrial reseptivite etkisi az
- daha az oosit elde edilir.
- yüksek BMI ve 5.gün başlanan gonadotropin basariyi dusurmus

# Minimal stimulasyon IVF

3-7. gün letrozol+9. gün tek doz 150IU gonadotropin +antagonist kullanılarak maksimum 5 oosit elde edilmesi (Nargund et al., 2007, Zarek and Muasher, 2011).

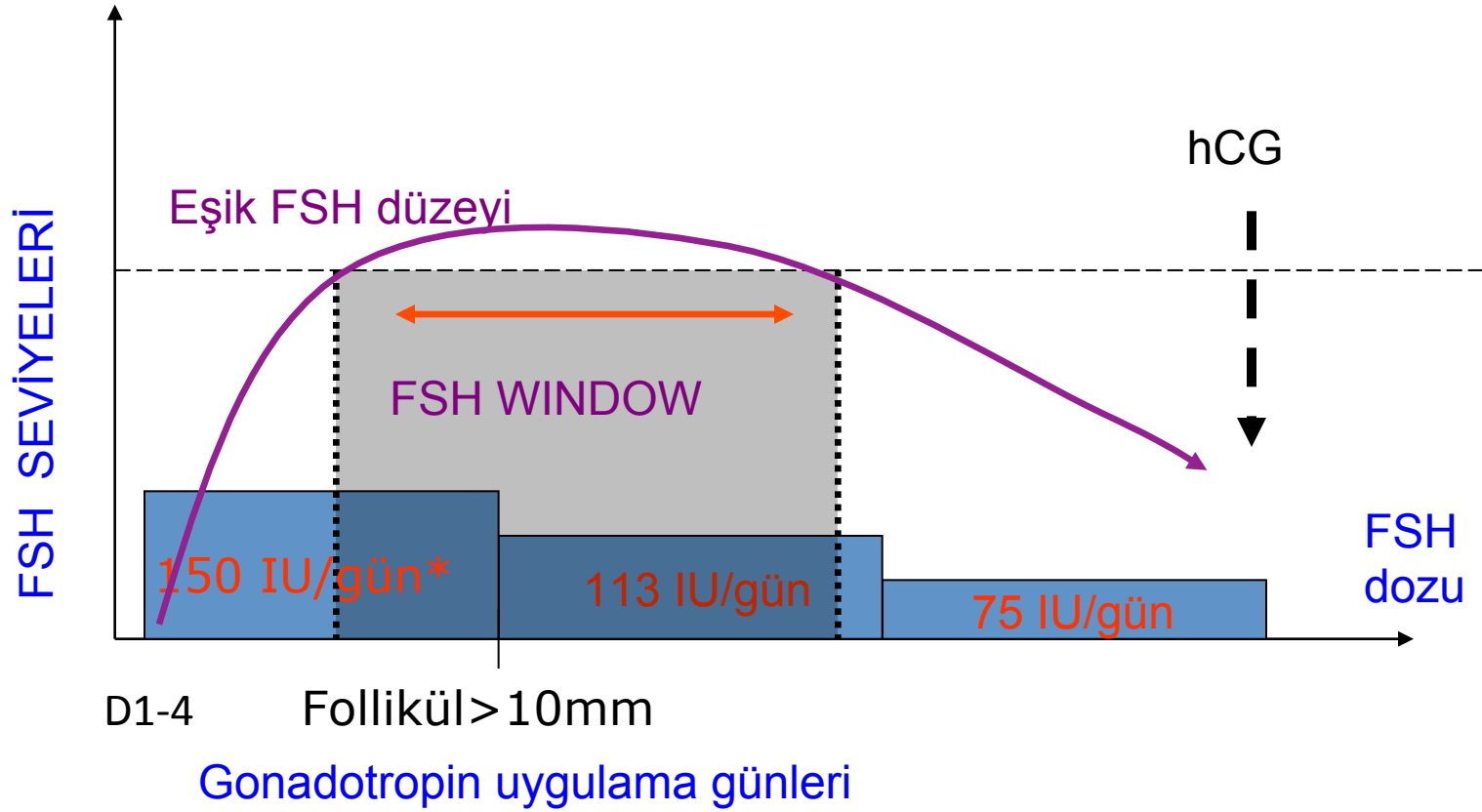
gonadotropin ve hCG kullanılan siklüslerde 12 mm kadar kkk foliküller bile matür oosit içerebilir (Fadini et al., 2009; Rose, 2014a).

# “düşük doz step-up” protokol



- BMİ yüksek hastalarda daha yüksek başlangıç dozları gerekebilir
- Ovaryan yanıt sağlandıktan sonra (E2 100 pg/ml üzeri) HCG gününe kadar o dozla devam

# Düşük doz“Step-down” protokol



İlk siklusta low-dose step-up rejim yapılır ve foliküler cevabın elde edildiği eşik doz step-down rejimin başlangıç dozu olarak kullanılabilir.

# Step down önemli noktalar

## PCOS'ta erken follikülogenez bozuk ilk 6 gün çok önemli!!!!

- **geç step down yapmak**, mevcut oluşan foliküllerin yanına yeni bir grup folikül oluşumuna neden olarak **foliküler asenkronizasyona** sebep olur
- **Erken step down yapılırsa** granuloza hücre apopitozuna yol açacak ani E2 düşüşleri ve atrezi gözlenebilir. **Seçilmiş folikül görülünceye kadar (9-10mm) E2 düzeylerinin yükselmesi beklenir. E2 değeri 400pg/ml sınırını aştıktan sonra doz azaltılabilir.**

# Gonadotropin Başlama Dozu

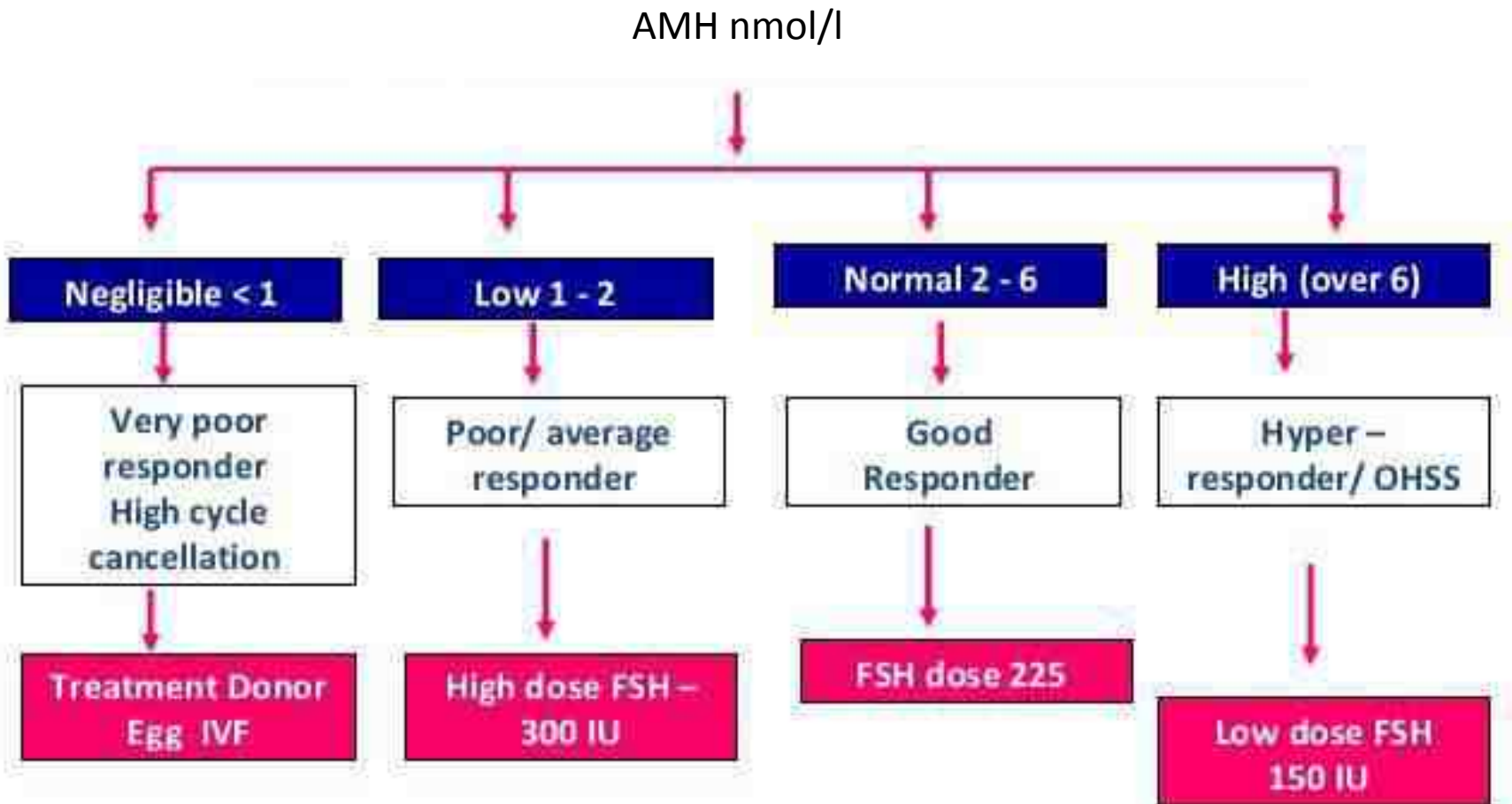
- BMI
- Yaş
- Ovaryan rezerv AMH, AFC
- Infertilite sebebi
- **Önceki siklüste rekrutment başlatan gonadotropin dozu**

**CONSORT doz algoritması:** 18–34 yaş GnRH agonist protokol verilecek hastalar için 4 değişkene bakılarak doz belirlenmesi Yaş, BMI,FSH, AFC

Olivennes et al.Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study.Reprod Biomed Online. 2011;22 Suppl 1:S73-82

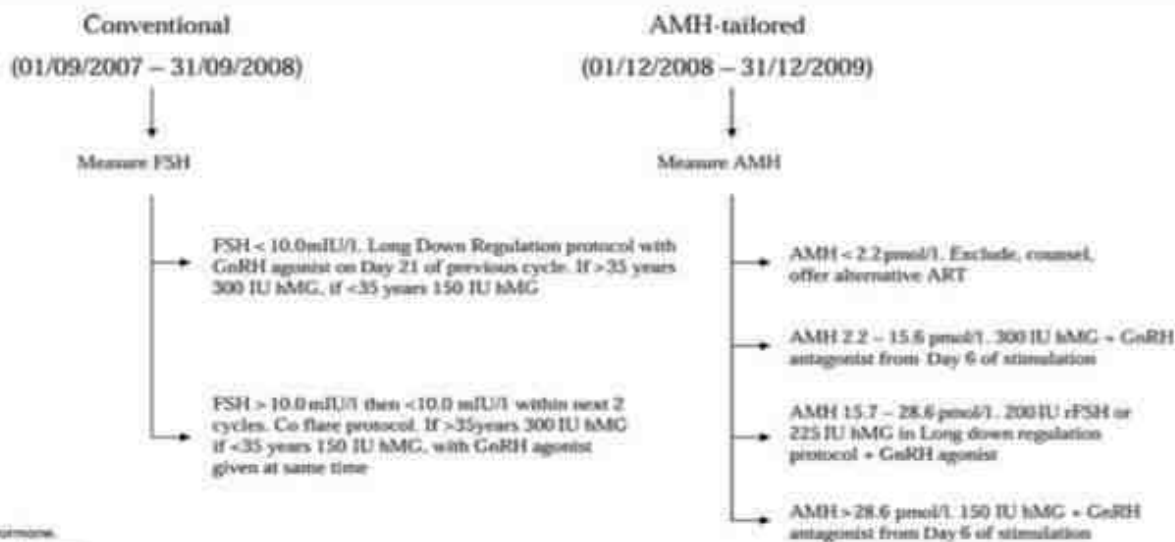
FSH ve AFC, OKS veya GnRH analog kullananlarda bilgi verici olmaz  
AMH siklüsten ve OKS kullanımından etkilenmez.

# Kişiselleştirilmiş AMH Yönlendirmeli KOH



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

A.P. Yates<sup>1,\*</sup>, O. Rustamov<sup>2</sup>, S.A. Roberts<sup>3</sup>, H.Y.N. Lim<sup>2</sup>, P.W. Pemberton<sup>1</sup>, A. Smith<sup>1</sup>, and L.G. Nardo<sup>2</sup>



KEY

AMH, Anti-Müllerian Hormone.

FSH, Follicle Stimulating Hormone.

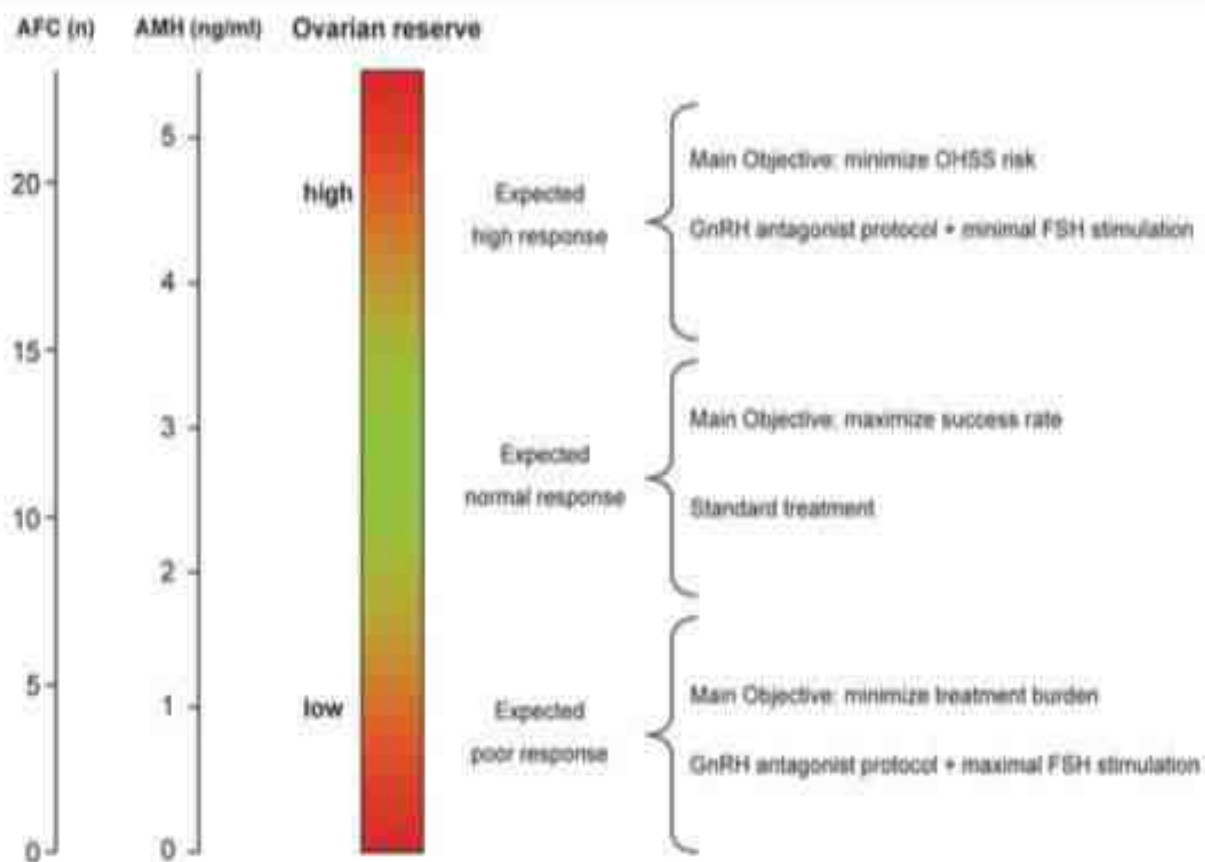
GnRH, Gonadotrophin Releasing Hormone.

hMG, Human Menopausal Gonadotrophin.

rFSH, recombinant Follicle Stimulating Hormone.

## Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice

Antonio La Marca<sup>1,\*</sup> and Sesh Kamal Sunkara<sup>2</sup>



# Gonadotropin çeşidi : üriner/rekombinant

IVF/ICSI uzun protokol sikluslerinde hMG ile klinik gebelik oranları daha yüksek  
van Wely M, et al. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD003973.

iki form arasında klinik üstünlük yok. **Maliyet hasta uyumu güvenlik ve ilaca ulaşılabilirlik**  
seçimde etkin olmalı.

Al-Inany H, et al Meta-analysis 2003

iki form arasında klinik üstünlük yok.

Westergaard et al Cochrane Database Syst Rev. 2011

(rec)FSH and r-hLH'nın 2:1 formülasyonu önerilmiş

Bühler et al. 2014

# Progesteron Artışı

>1.5 ng/mL(>4.77 nmol/L)

## Erken: (2. gün)

yüksek P seviyeleri GnRH antagonist sikluslerde devam eden gebelik oranlarını düşürmekte.

Hamdine et al meta-analysis Fertil Steril. 2014

## Geç: hCG gününden önce

Sadece rec FSH alan hastalarda sadece hMG alanlara göre daha yüksek

Smitz et al MERIT Group. Hum Reprod 2007;22:676–87.

- Siklüste kullanılan **LH/FSH oranın 0.30-0.60 (“sweet spot”)** arasında tutulması prematür P artışı için en düşük riski taşır
- Bu oran düşük, normal ve yüksek cevaplı her hasta için geçerlidir **ancak yüksek cevaplı hastalar prematür progesteron artışı için en riskli gruptur**

Werner et al. Fertil Steril. 2014

# Agonist / Antagonist

GnRH antagonist protokol OHSSyi istatistiki olarak anlamlı derecede düşürür

Al-Inany et al *CochraneDatabase Syst Rev.* 2011

LH/FSH>2 olan grupta agonist protokolde gebelik oranlarında artış saptanmış. (%50 vs%17.9)

Orvieto et al, *Gynecol. Endocrinol* 2012

- Klinik gebelik oranları açısından fark yok
- Ciddi OHSS açısından GnRH antagonist protokol PCOS hastalarında daha iyi

Lin H1 A *meta-analysis* of RCTs. *PLoS One.* 2014

# Antagonist Protokol Çeşitleri

**1) MULTIPLE DOZ PROTOKOLÜ:** GnRH antagonist (0.25 mg)

**\*fixed** (6. gün başlanıp hcg gününe kadar)

**\*flexible** (folikül çapı 14–15 mm olunca başlanıp hcg gününe kadar) Flexible ile daha az rec FSH gereksinimi daha düşük gebelik oranları (Al-Inany et al **meta-analysis** 2005)

**2) TEK DOZ PROTOKOLÜ:** 3 mg GnRH antagonist siklusün 7. günü

## IVF'te Antagonist Protokol Kullanımının

### Avantajları

- Flare up etki yok
- kist formasyonu yok
- Daha kısa sürede cevap
- Daha az gonadotropin dozu
- Daha düşük maliyet
- Fizyolojik siklusa benzer
- OHSS riskinde azalma
- agonist trigger imkanı

### Dezavantajları

- Nisbeten yeni bir uygulama olduğu için tecrübe gerektirir
- Siklüs programlama imkanı analoglara göre daha az
- Gebelik oranlarında minimal düşüş
- Pitüiter GnRH reseptörü **Gαq** için antagonist iken, periferik reproduktif hücrelerde **Gαi** tamamen agonist (korpus luteum, endometrium over ve embryo) proliferasyonu inhibe eder apoptoz yapar

Griesinger G, Reprod Biomed Online 2006 (meta-analiz)

Maudsley *et al.*, 2004, Papanikolaou *et al.*, 2005, Nakata *et al.*, 2014

## IVF'te Antagonist Protokol ile ilgili tartışmalı konular

**Table III.** Modifications of the standard GnRH antagonist protocol

Modification	Studies	Current evidence
Increase of the starting dose	2 RCTs (Out <i>et al.</i> , 2004; Wikland <i>et al.</i> 2001) 384 patients	Increase of FSH dose does not appear to be necessary
LH supplementation	2 RCTs (Cedrin-Durnerin, 2004; Griesinger <i>et al.</i> , 2005a) 345 patients	LH supplementation does not appear to be necessary
Increase of gonadotrophin dose at antagonist initiation	1 RCT (Aboulghar <i>et al.</i> , 2004) 151 patients	Increase of gonadotropin dose does not appear to be necessary
Flexible antagonist administration	4 RCTs (Ludwig <i>et al.</i> , 2002; Mochtar <i>et al.</i> , 2004; Kolibianakis <i>et al.</i> , 2003b; Escudero <i>et al.</i> , 2004) 476 patients	Fixed protocol appears to be associated with a higher pregnancy rate
OCP pre-treatment	2 RCTs (Fischl <i>et al.</i> , 2001; Kolibianakis <i>et al.</i> , 2006) 575 patients	OCP pretreatment appears feasible for programming an antagonist cycle
Replacement of HCG by GnRH agonist	3 RCTs, (Fauser <i>et al.</i> , 2002; Humaidan <i>et al.</i> , 2005; Kolibianakis <i>et al.</i> , 2005b) 275 patients 1 meta-analysis (Griesinger <i>et al.</i> , 2003b)	Replacement of hCG is associated with a lower probability of pregnancy
Luteal supplementation	3 observational studies (Albano <i>et al.</i> , 1998; de Jong <i>et al.</i> , 2000; Kolibianakis <i>et al.</i> , 2003c) 56 patients	Luteal support is necessary in GnRH antagonist cycles
Prolongation of follicular phase	1 RCT (Kolibianakis <i>et al.</i> , 2004a) 413 patients	Prolongation is associated with a lower probability of pregnancy

# Antagonist Siklüste OKS ile Siklüs Programlama

- Devam eden gebelik oranları arasında fark yok
- **Erken gebelik kaybı**, OK kullanan grupta anlamlı derecede fazla!

Kolibianakis EM, 2006

- Devam eden gebelik oranları konusunda çok ciddi bir etki gözlenmemiştir.
- Böyle bir sonuç için daha çok çalışmaya ihtiyaç var

Griesinger et al meta-analiz. Fertil Steril. 2008

- **Daha az klinik gebelik oranı** ve daha uzun ve daha yüksek doz gonadotropin kullanım ihtiyacı
- estrogen pre-treated GnRH-ant siklüslerde, daha fazla oosit eldesi fakat daha yüksek doz gonadotropin kullanım ihtiyacı
- progestogen pre-treated GnRH-ant siklüslerde gebelik sonuçları daha iyi?
- Kesin sonuçlar için ileri çalışmalara ihtiyaç var.

Smulders et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010

## OKS + Agonist / OKS + Antagonist

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

Haydardedeođlu B, Arch Gynecol Obstet ,2012

Tehranejad ES, Arch Gynecol Obstet, 2010

# Agonist Trigger

**Cochrane Database Syst Rev. 2014**

GnRH agonist trigger fresh otolog GnRH antagonist siklüslerde OHSS riskini azaltir fakat luteal faz defektinden dolayi erken abortus (12 hafta alti) riskini artırir

**GnRH agonist trigger' in kullanilabilecegi durumlar:**

- Herhangibir nedenle fresh ET yapılmayacak hastalar
- yumurta donasyon programındaki bayanlar
- fertilite prezervasyonu için yumurta donduracak hastalar

## GnRHa Triggered Antagonist Siklüslerde Luteal faz

- OPU'dan 1 saat sonra 1500 IU HCG

Humaidan et al. Hum Reprod 2009

- Bu protokolle ciddi OHSS geliştirme riski taşıyan hastaların %26 sı ascit drenajı ve hospitalizasyon gerektiren ciddi erken OHSS geliştirdi

Seyhan A et al. 2013

- Trigger günü over cevabına göre luteal faz desteğinin kişiselleştirilmesi önerildi  
-**OHSS riski taşıyan grup ( $\geq 14$  follicles  $\geq 11$  mm)** GnRHa trigger +1.500 IU hCG  
-**OHSS riski düşük grup** GnRHa trigger +2 bolus 1.500 IU hCG

Humaidan et al 2013.

Orvieto et al 2015

# PKOS Embriyo Kriyoprezervasyonu

## AMAÇ

- IVF kümülatif başarı şansını artırmak
- çoğul gebeliği önlemek
- OHSS
- endometriyum uygunsuzluğundan kaçınmak

Bir embriyoloji laboratuvarı için rutin bir işlem haline gelmiştir.  
Son dekatta artan oranda dondurma-çözme döngüleri gerçekleştirilmektedir.  
Çözme sonrası transferlerden elde edilen gebelikler artmaktadır.

## Fragmente IVF

Fixed multipl doz antagonist + GnRH analog trigger + embryo Kriyoprezervasyonu  
sonraki siklus ET

# Sonuç

- PKOS'un reproduktif problemler oluşturan bir metabolik hastalık
- PKOS'ta sadece overde değil hipofiz ve adrenal düzeyde de problemler var
- Geç başlangıçlı adrenal hiperplazi ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalı (17-OH progesteron ACTH test)
- İnfertilite tedavisinde ilk basamak; yaşam tarzı değişiklikleri ardından CC, Gonadotropinler, LOD en son çare IVF olmalı
- IVF programına alınacak her hastanın kişisel tromboembolik hastalık riski ve komorbiditeleri araştırılmalı
- ART'de modern trend tedavinin kişiselleştirilmesi ve hasta dostu alternatifler seçilmesi (Minimal, mild stimülasyon IVF, İVM)
- OHSS riski yüksek hastalarda **Fragmente IVF**
- Antagonist sikluste agonist trigger luteal faz desteği için ileri çalışmalara ihtiyaç var
- İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar PKOS IVF hastalarında abortus ve OHSS oranlarını düşürür



Teşekkürler...