



GONADOTROPİNLERLE OVULASYON İNDÜKSİYONU: KRİTİK NOKTALAR



III. ÜREME TIBBİ ve CERRAHİSİ DERNEĞİ
İnfertilite Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar
Dr.Gamze S. ÇAĞLAR
Ufuk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Gonadotropinler

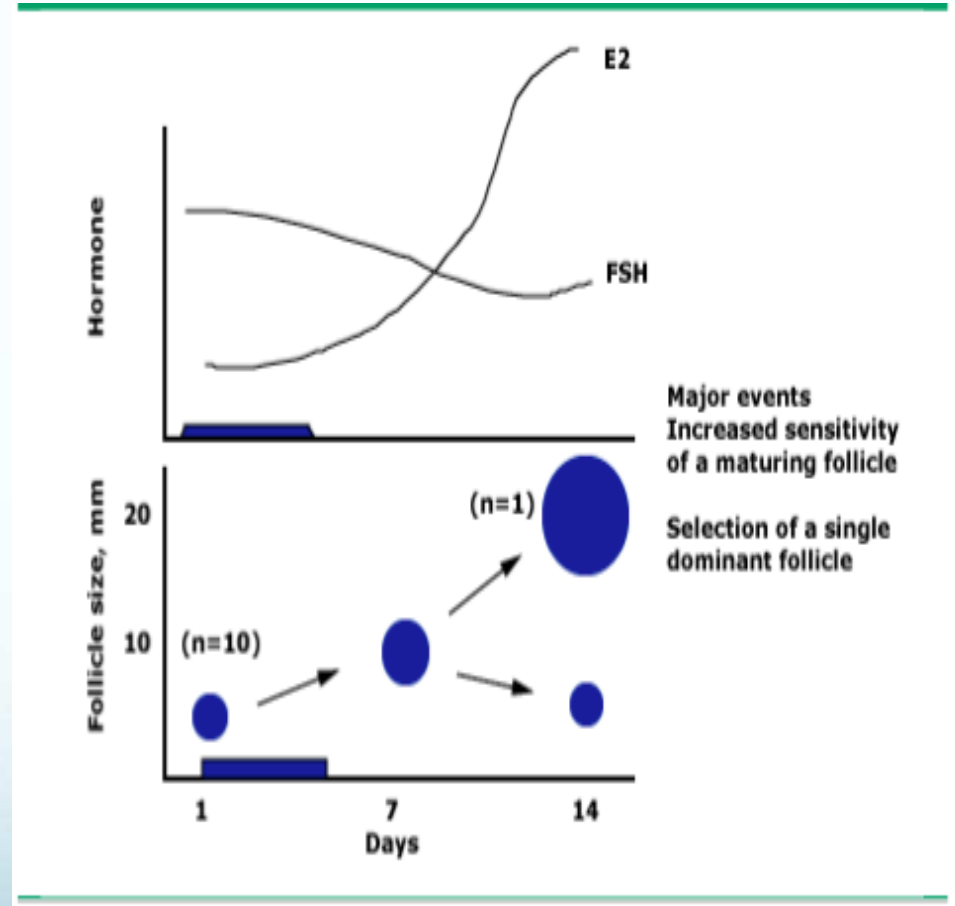
1927	Discovery of gonadotropin in the urine of pregnant women by Aschheim and Zondek
1930	Discovery of gonadotropin in the urine of postmenopausal women by Zondek
1931	Discovery of gonadotropin in the urine of pregnant mares by Cole and Hart
1937	Purified extract of gonadotropin from the urine by Cartland and Nelson
1947	Purified extract from postmenopausal urine (hMG, pergonal) by Piero Donini
1948	Recognition of the placental origin of urinary gonadotropin in pregnant women
1950s	Recognition of the roles of the pituitary and chorionic gonadotropins in ovulation
1959	Clinical use of purified urinary gonadotropins (chorionic and pituitary)
1961	First pregnancy with hMG treatment
1984	Clinical use of GnRH agonists
1985	Clinical use of urinary FSH (purified and highly purified)
1990	Clinical use of recombinant gonadotropins

2009

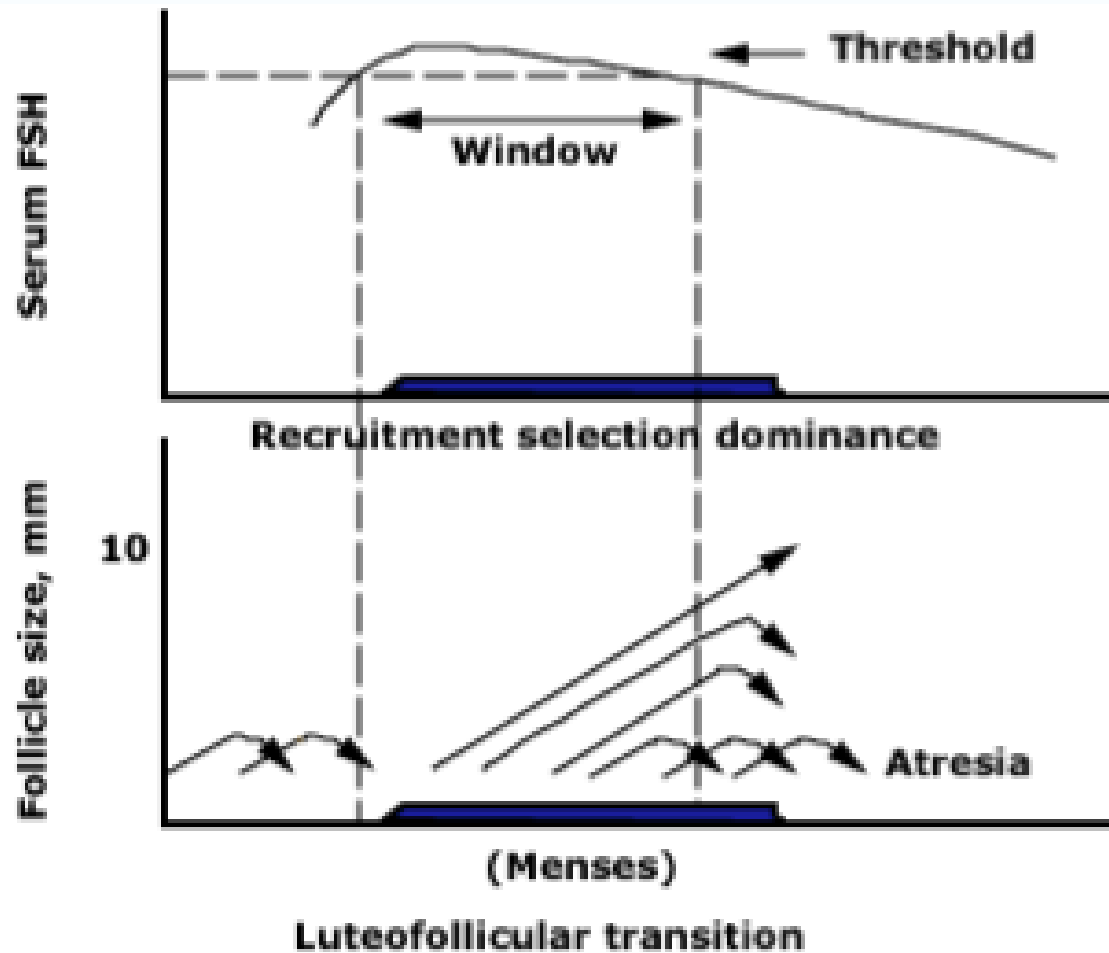


Ovulasyon İndüksiyonu

- Hedef
 - Tek Canlı Doğum
 - Mono/Multifoliküler gelişim
- Riskler
 - Çoğul Gebelik
 - OHSS



FSH eşik değeri ve foliküler gelişim

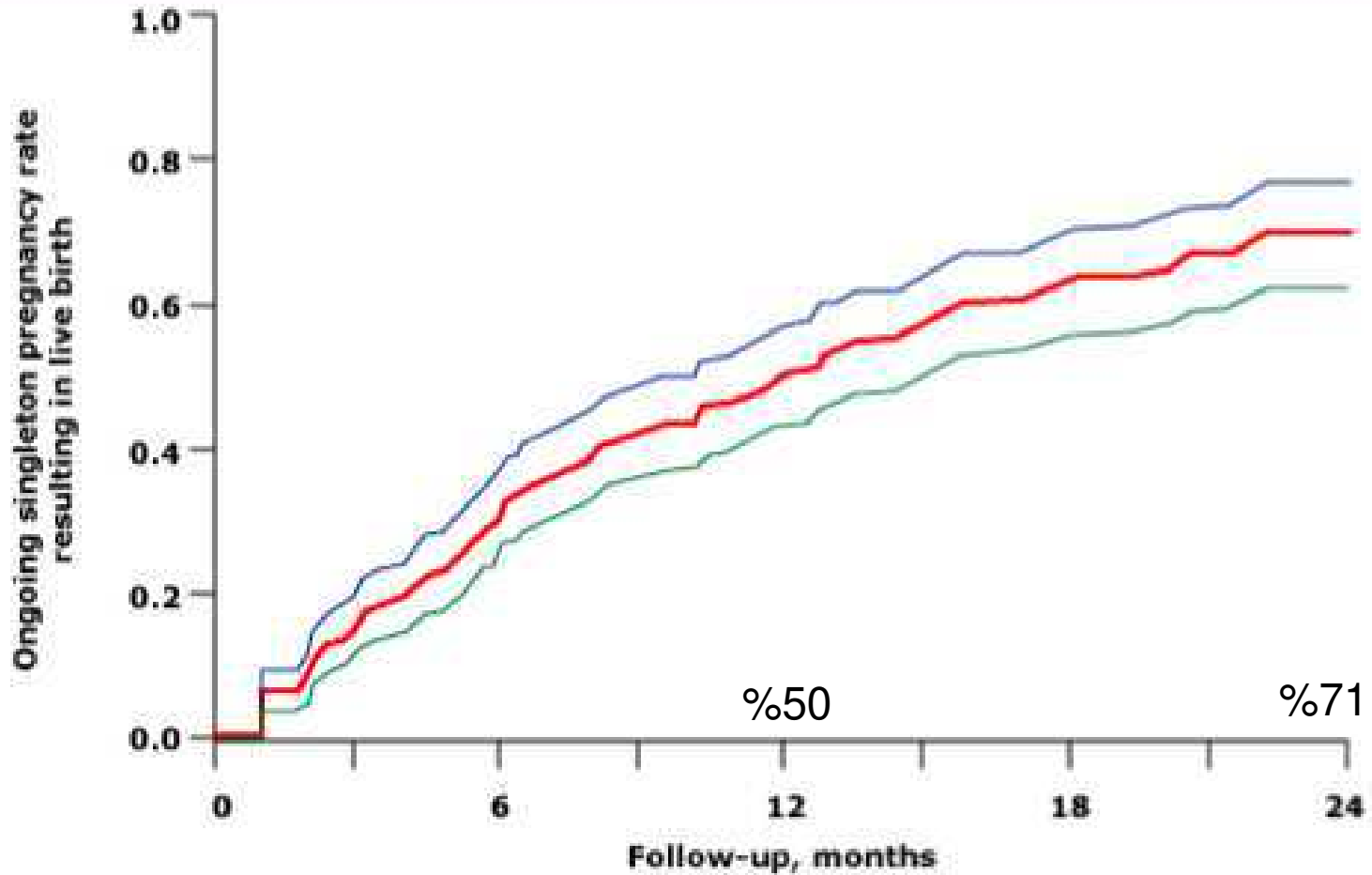


Sunum Planı:

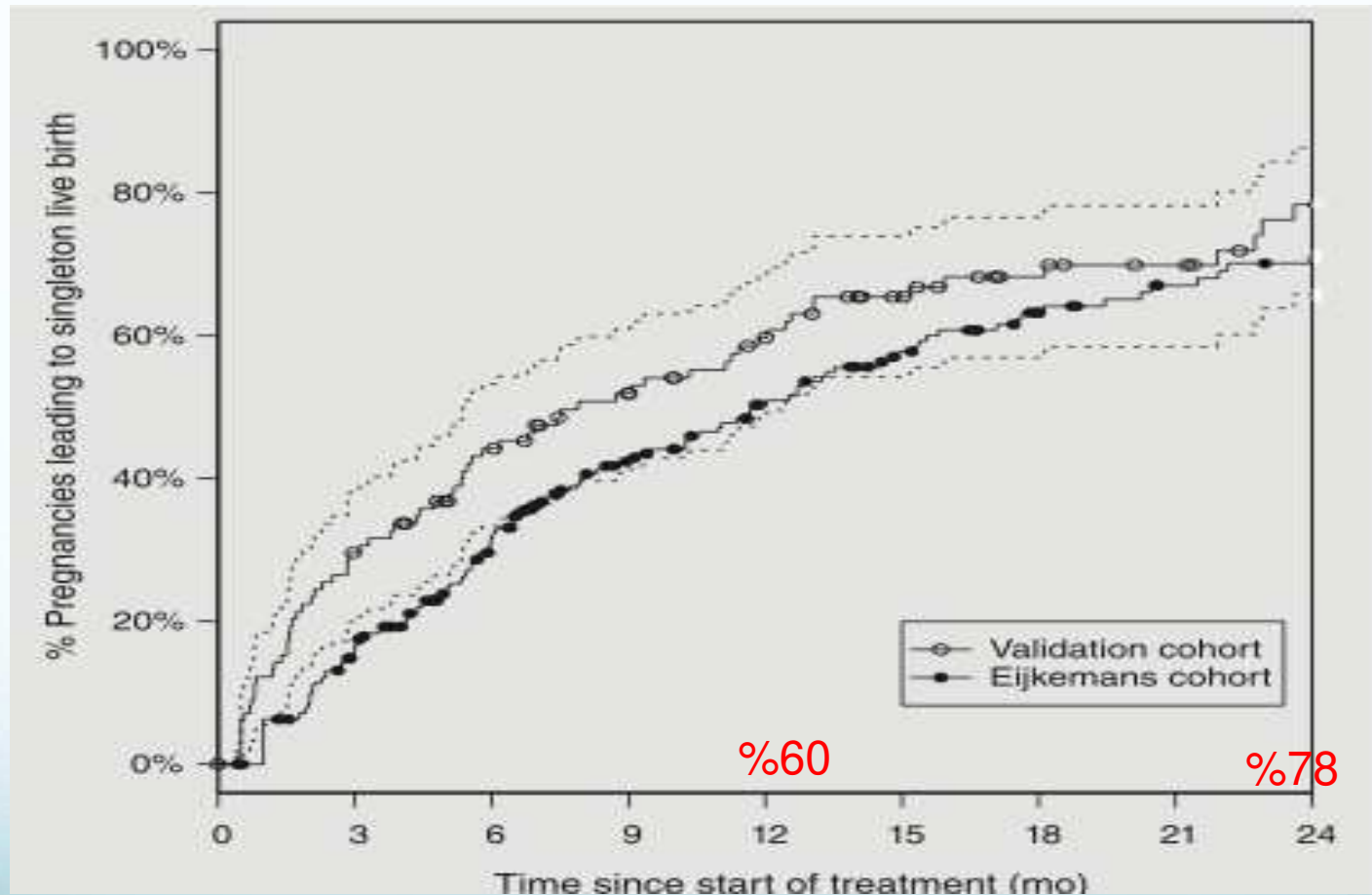
Non-IVF Gonadotropin Ovulasyon İndüksiyonu

- Başarı oranları
- Hasta Seçimi
- Protokol seçimi
- Doz seçimi
- Gonadotropin seçimi
- Siklus takibi, Monitorizasyon, İptal kriterleri
- Farklı endikasyonlarda gonadotropinler

Kümülatif tek canlı doğum



Kümülatif tek canlı doğum

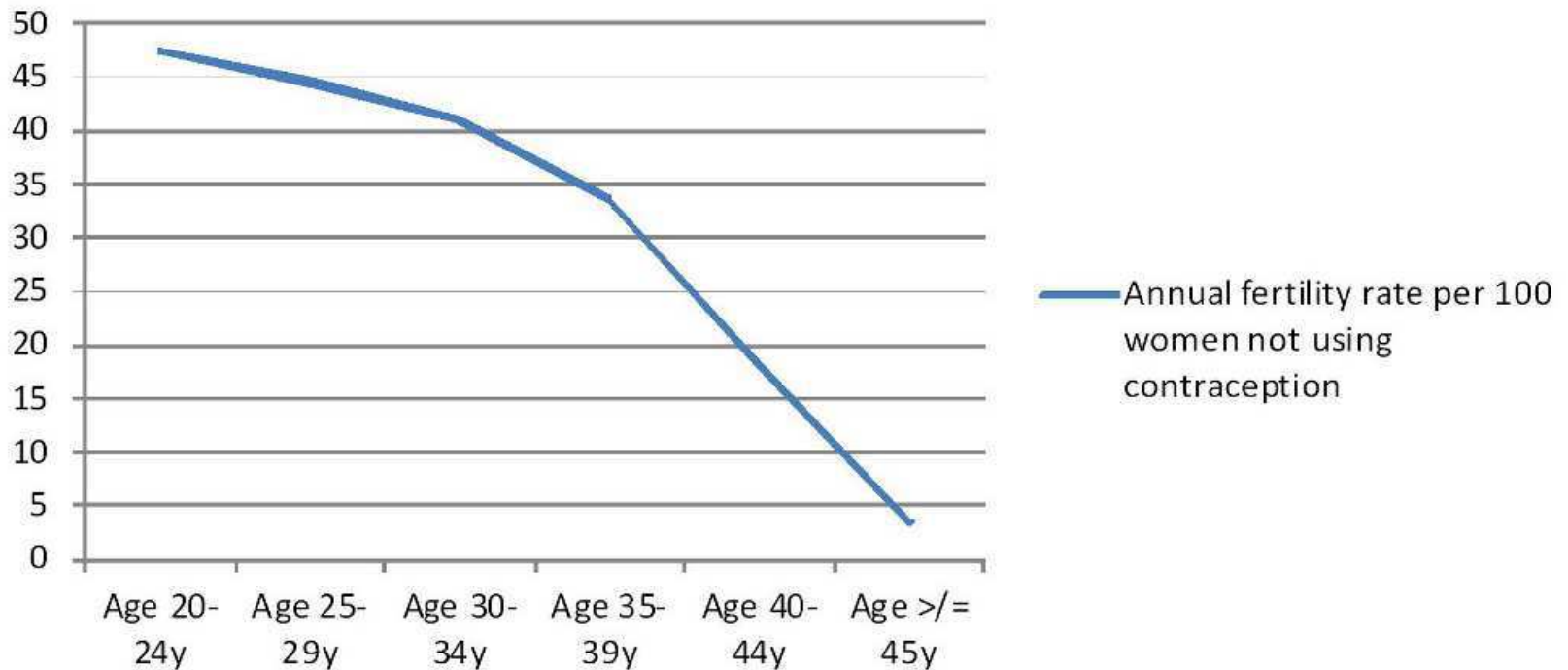


Hasta seçimi

- **YAŞ**
- Over rezervi
- İnfertilite nedeni
- İnfertilite süresi
- Daha önce uygulanan tedavi yöntemleri ve sayısı

Kadın Yaşı

Annual fertility rate per 100 women not using contraception



Hasta seçimi

- **Over rezervi : Düşük Rezerv**
- Yaş
- İnfertilite süresi
- Daha önce uygulanan tedavi yöntemleri ve sayısı
- İnfertilite nedeni

Over rezervi

Spesifite %100

Pozitif pred. değer %100

	FSH<10 E2<40	FSH<10 E2≥40	FSH 10-15 E2 <40	FSH10-15 E2≥40
COH-KLİNİK GEBELİK	%34,7	%25,3	%33	%5,3
IVF- KLİNİK GEBELİK	%73,6	%68,4	%40,9	%44,4

	FSH<10 E2<40	FSH<10 E2≥40	FSH 10-15 E2 <40	FSH10-15 E2≥40**
COH-CANLI DOĞUM	%27	%20	%26	%0
IVF- CANLI DOĞUM	%55	%50	%22	%33

Kaser , Fertil Steril 2014

Hasta seçimi

- **İnfertilite nedeni**
- Over rezervi
- Yaş
- İnfertilite süresi
- Daha önce uygulanan tedavi yöntemleri ve sayısı

Hasta Seçimi: KOH Endikasyonları

- **Anovulasyon tedavisi**
 - **WHO- Tip1 Amenore (Hipogonadotropik)**
 - **WHO- Tip II Amenore (PKOS)**
- Açıklanamayan İnfertilite
- Ağır olmayan erkek faktörü
- Minimal/Mild Endometriozis

PC of ASRM 2006,
Guzick 1999,
Arıcı 1994,
Reindollar 1986

Tedavi Öncesi Bazal Değerlendirme

- Bazal FSH, LH, E2
- Tiroid Fonksiyon Testleri
- Prolaktin
- Transvajinal US
- HSG
- Semen analizi

Tedavi başlangıcında

- Siklusun ilk 3 gününde
- Endometrium <6 mm
- Over kisti yok
- Tüm foliküller <10 mm
- E2 <50 pg/ml

Monitorizasyon

- Transvajinal Ultrason takipleri
 - Folikül ölçümleri
 - Endometriyal kalınlık ve görünüm
 - 5.gün
 - 1-3 gün arayla seri ölçümler
- Serum E2 takipleri

Huirne J, Drugs, 2004

Cristello F, Gynecol Endocrinol, 2005

Gonadotropin ovulasyon indüksiyonunda

- Protokol Seçimi
- Doz Seçimi

Gonadotropin ovulasyon indüksiyonu protokoller:

- Klasik Step up

Gemzel 1966

- Kronik düşük doz
 - Step-up

Kamrawa 1982

- Step down

Mizunuma 1991

- Sequential (ardışık)

Hugues 1996

Protokoller

- 1- **Konvansiyonel protokol**
 - 150 IU 5-7 gün
- 2-**Düşük doz protokoller** (<75 IU/gün)
 - **Step-up**
 - Düşük doz: 75IU, haftalık doz artımı
 - Kronik düşük doz: 75IU, 7-14 gün,%50 doz artımı
 - **Step-down:** 150 IU, fol. $\geq$ 10mm, 37.5IU/gün doz azaltımı
 - **Ardışık Step up/down** : Önde giden folikül 14 mm olunca doz yarıya düşülür

Düşük doz step-up protokol

- Multiple folikül gelişimi ve OHSS önleme amacı ile geliştirilmiştir.
- 14 günden önce doz artımı yapılmaz.
- 37.5 IU doz artışları haftada
- Maks. 225 IU/gün



Step-up

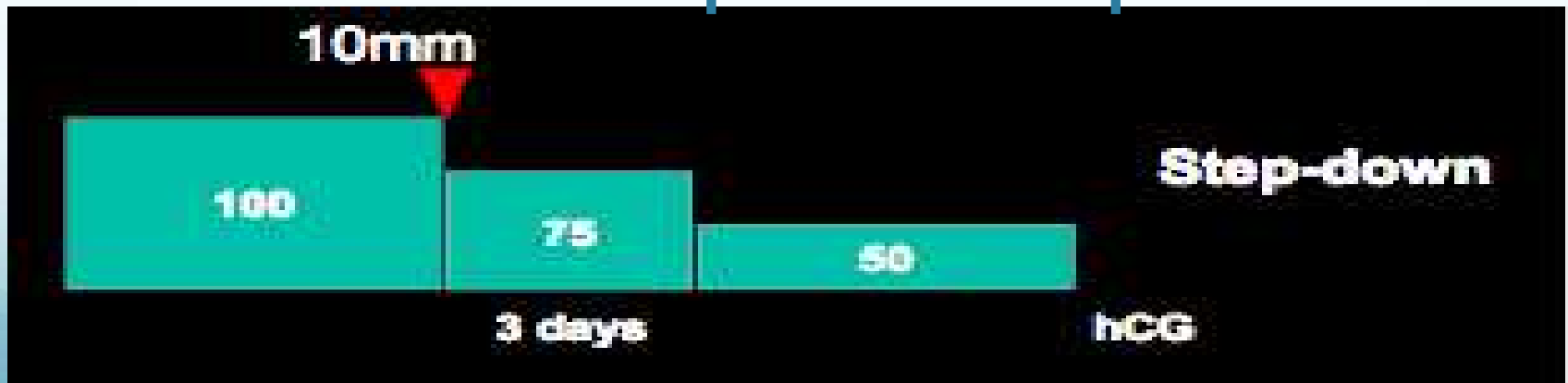
	<u>Konvansiyonel</u> <u>protokol</u>	Low dose step up	<u>Kronik Low</u> <u>dose step up</u>
<u>Monoovulation</u>		%69	%68
<u>Gebelik</u>	%65.9	%20	%21
<u>Çoğul gebelik</u>	%34	%6	%3,1
<u>OHSS</u>	%4,6	%0.14	
	<u>Wang-</u> <u>Gemzell, 1980</u>	<u>11 çalışma</u> <u>sonucu</u>	<u>Howles et al,2</u> <u>randomize</u> <u>çalışma</u> <u>sonucu, 2010</u>
			475 hasta 75 <u>başlangıç</u>

Step-Down protokol

- Normal fizyolojiyi taklit eder.



Low dose step-down protokol



Low dose step up vs low dose step down

- Step-up daha güvenli
 - OHSS daha az
 - Monofoliküler gelişim daha fazla
 - Ovulasyon oranı daha fazla

Christin-Maitre & Hugues, 2003

Folikül sayısı:

- Meta-analiz
- 14 çalışmada 11589 siklus

OH+IUI gebelik için monofoliküler vs

- 2 folikül: OR 1.6 (99% CI 1.3–2.0), %5 artış gebelikte
- 3 folikül: OR 2.0, %8 artış gebelikte
- 4 folikül: OR 2.0 ,%8 artış gebelikte

ESHRE Capri Workshop Group

- Başarı için maksimum 2 folikül yeterlidir.
- >2 folikülde çoğul gebelik ve OHSS de artış
- >2 folikülde: escape IVF veya folikül aspirasyonu yapılabilir.

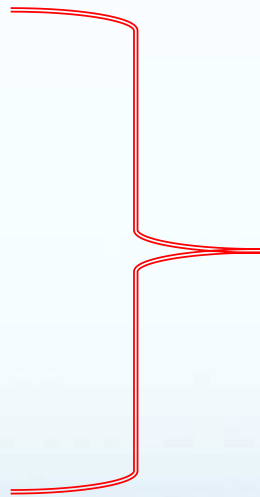
Ovulasyonun Tetiklenmesi

Bir matür folikül >17 mm

Endometrium >8 mm

Cochrane Database Syst Rev. 2010

- 10 çalışma
- üriner LH surge vs hCG
- rec hCG vs urinary hCG
- hCG vs GnRH agonist.



Canlı doğum
açısından fark yok.

Siklus iptali

- >2 folikül ≥ 16 mm veya
1 folikül ≥ 16 ve 2 folikül ≥ 14 mm
- Serum E2 > 1000 pg/mL çoğul gebelik riski
- Serum E2 > 2500 pg/mL OHSS riski
- E2 400-650 pg/ml: çoğul gebelik OR: 8.2; $P < 0.01$
- E2 > 650 pg/ml: çoğul gebelik OR: 11.11 ; $P < 0.01$

Goldman 2014

Gonadotropin Seçimi

- hMG
- HP-hMG
- Uriner FSH
- Rec FSH

uFSH vs HMG:

Cochrane Database Syst Rev 2000

- Hasta başına gebelik OR: 0.6 95% CI (0.35-1.24)
- Siklus başına gebelik %12 vs %10 OR: 0.89 (95% CI 0.51-1.53)
- **OHSS uFSH ile daha düşük** OR: 0.2 (95% CI 0.09-0.46).

rFSH vs uFSH

Cochrane Database Syst Rev 2001

- Ovulasyon oranı: OR 1.19 (95% CI 0.78-1.80)
- Gebelik oranı: OR 0.95 (95% CI 0.64-1.41)
- Abort oranı: OR 1.26 (95% CI 0.59-2.70)
- Çoğul gebelik oranı: OR 0.44 (95% CI 0.16-1.21)
- OHSS OR: 1.55 (95% CI 0.50-4.84)

HP-hMG vs rec FSH/LH

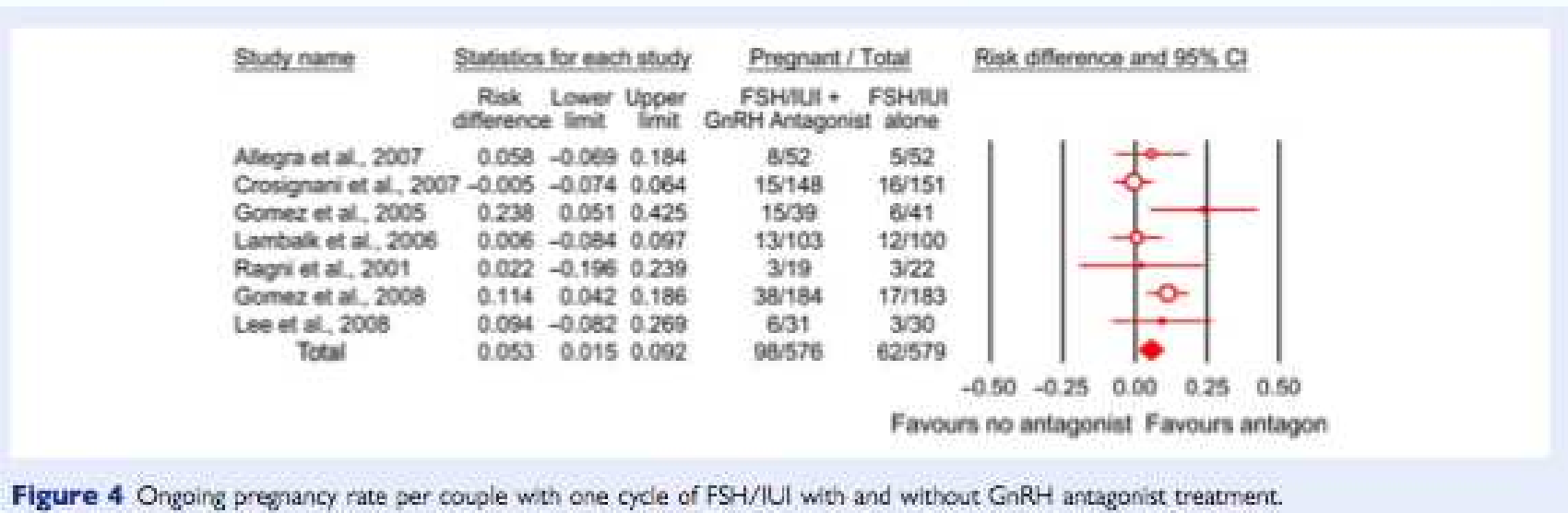
- 579 hasta; ≥ 35 yaş
- IUI
- 150 IU/gün
- **Devam eden gebelik oranı fark yok OR: 1.50, 95% CI 0.94-2.41**
- **Rec ile OHSS anlamlı fazla OR 6.73, 95% CI 1.51-30.12**

GnRH-Analoglarının Rolü

- Amaç:
- LH supresyonu,
- Prematür oosit maturasyonun engellenmesi,
- Gebelik kaybının azaltılması

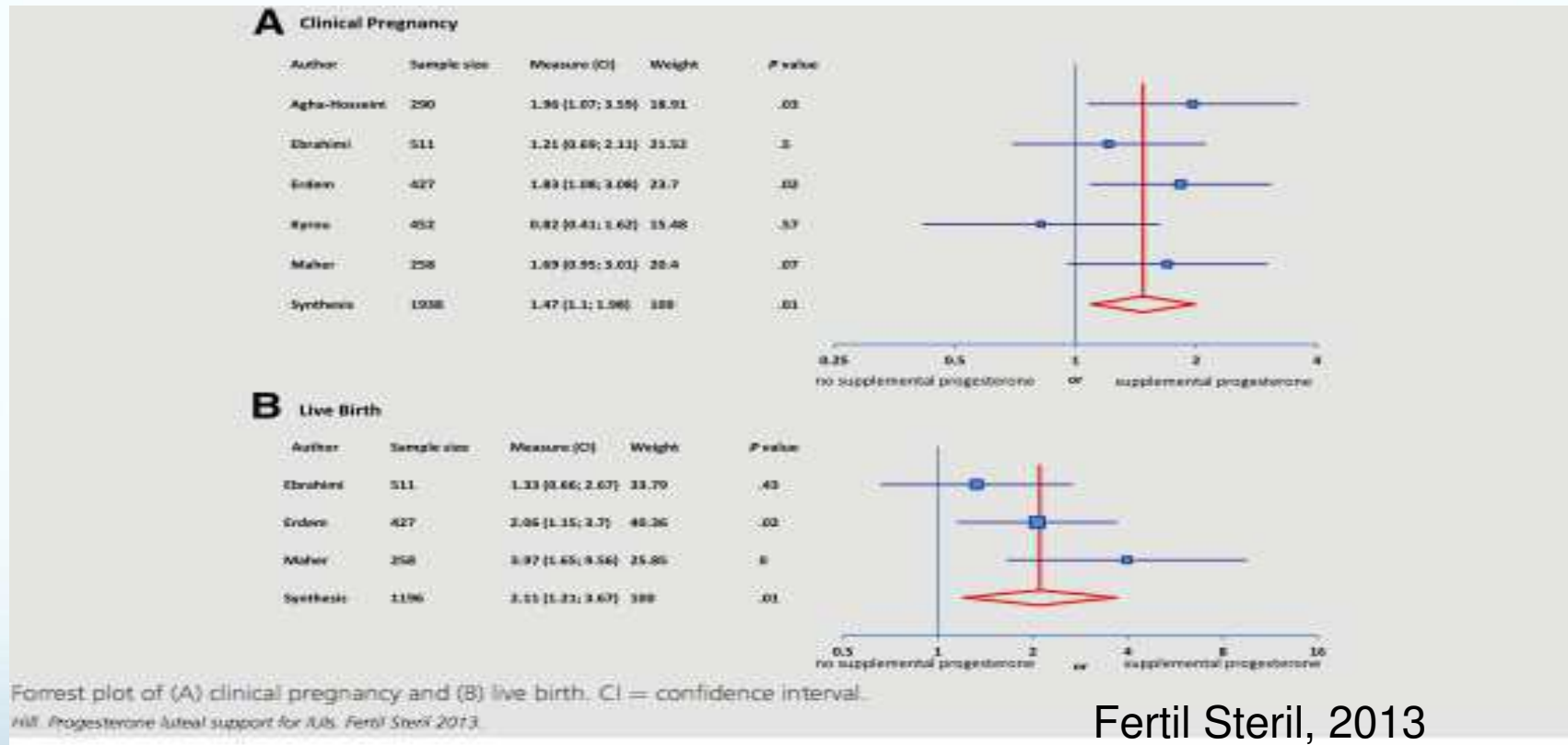
Premature LH surge

- Stimule sikluslarda %25-30
- Antagonist ile %5.3 artış gebelikte
- NNT: 20 siklus



Luteal faz: progesteron

Meta-analiz



5 çalışma; 1298 hasta, 1938 siklus

Progesterone : klinik gebelik OR 1.47, 95% CI 1.15–1.98

canlı doğum fazla OR 2.11, 95% CI 1.21–3.67

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi

- **WHO- Tip1 Amenore (Hipogonadotropik)**
- **1-Pulsatil GnRH**
 - 5-20µgr/atım
 - 6 siklus sonucunda >%90 gebelik,%17.4 çoğul
(Homburg 1989, Martin 1993)
- **2-Gonadotropin tedavisi**
 - 150 IU/gün ,5 gün arayla %33 artış
 - 6 siklus sonucunda %89 gebelik,%30 çoğul
(Fluker 1994, Yadokoro 1997)
- **hMG**
 - rec FSH 150IU + 75IU LH
 - Eur Rec LH Study Group 1998

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi

- **WHO- Tip1 Amenore**

- <0.5 IU/L LH

Gebelik :

- Doz: AMH ?

- %25 siklus başına

- HMG veya rec FSH + 75IU LH

Fluker etal., 1994

- hCG

- Luteal fazda progesteron

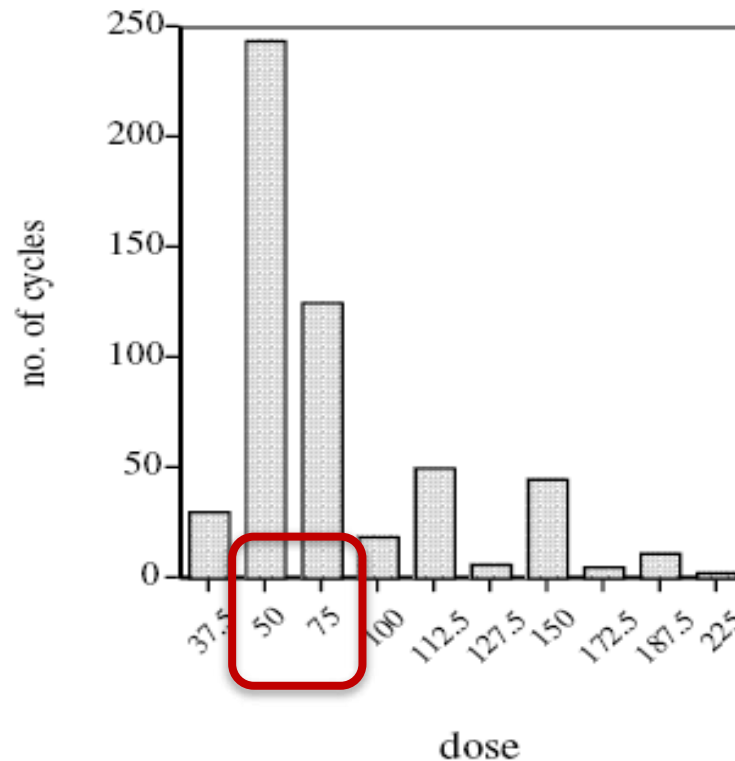
Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi

- **WHO- Tip II Amenore (PKOS)**
 - 13 çalışma
 - 1269 siklus
 - 2.7 siklus/hasta
 - %15 siklus başına gebelik
 - %41 hasta başına gebelik
- **OHSS**
- **Çoğul gebelik**
- **Obezite**
- **İnsülin direnci**

Mulders et al., 2003

PKOS' da FSH Eşığı

Distribution of FSH threshold dose in 532 cycles



Düşük doz step-up: 50 IU rFSH başlangıç dozu

	Sonuçlar
Monofoliküler	%61
Siklus iptali	%13
6 siklusta ovulasyon oranı	%84
Siklus başına gebelik oranı	%14
6 siklusta kümülatif gebelik	%53

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi

- **WHO- Tip II Amenore (PKOS)**

Önerilen başlangıç dozu 37.5-50 IU

14 günden önce doz artımı yok (ilk siklusta)

Artış: %50

6 siklus

Yakın monitorizasyon

ASRM/ESHRE Consensus

Rutin GnRH analoguna gerek yok.

**Consensus on infertility treatment related to polycystic
ovary syndrome**

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi Açıklanamayan infertilite

. Pregnancy rates following treatment for unexplained infertility.

Treatment	Monthly fecundity (%)
No treatment	3
IUI	4
Clomiphene	6
Clomiphene plus IUI	7
Gonadotrophin	8
Gonadotrophin plus IUI	18
IVF	23

Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials

Mohamed Aboulghar, M.D., Ragaa Mansour, M.D., Gamal Serour, M.D.,
Ashraf Abdrazek, M.D., Yehia Amin, M.D., and Catharine Rhodes, M.R.C.O.G.

	Patients (n)	Treatment	Pregnancy (n)	Overall cycle fecundity	Cumulative pregnancy rate
Group A	594	1-3 cycle COH+IUI	182	16.4%	%39.2
Group B	91	4-6 cycle COH+IUI	9	5.6%	%48.5
Group C	131	1 cycle IVF-ICSI	48	36.6%	

Açıklanamayan infertilite olgularında Oİ ve IUI tedavisi 3 siklusla sınırlandırılmalıdır.

Best practices of ASRM and ESHRE:

- Açıklanamayan infertilitede expectant management ile maliyet düşürülür iken gebelik şansı veya zamanı riske atılmamış olur.

Gianoroli et al. Human Reprod , 2012

NICE 2013 GUIDELINES

- Açıklanamayan infertilitede COH-IUI önerilmez.
- 2 yıl içinde gebelik olmaz ise direkt IVF yapılması önerilir.

NIH sponsored trials: Açıklanamayan infertilite

FASTT Trial: < 40 yaş

- 3xCC+IUI
- ~~3XFSH+IUI~~
- 6XIVF

Gebelik : HR: 1.25

- Daha kısa sürede 8 vs 11 ay
- Daha az siklus
- Maliyet az 9800\$

FSH+IUI anlamı yok

FORT-Trial: >38 -42 yaş

- ~~2xCC+IUI veya FSH+IUI~~
- 6 siklus IVF

- CPR: 9-11% vs 25%
- LBR: 8-7 vs 16%

Fertil Steril, 2014

Fertil Steril, 2010

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi

MILD MALE FAKTÖR

- *Cochrane Library, 2007 & 2010*
- **IUI ±OH etkin bir tedavi olduğunu gösteren kanıt yoktur.**
- IUI vs TI or EM naturel siklularda
- IUI vs TI OH siklularda
- IUI naturel siklularda vs TI + OH
- IUI + OH vs TI naturel siklularda
- IUI naturel siklularda vs IUI + OH

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi: Endometriozis

Cycle fecundity in women with stage I or II endometriosis, according to treatment.

Group Treatment	Unexplained infertility	Endometriosis-associated infertility			
	Guzick et al. (27)	Deaton et al. (28)	Chaffkin et al. (29)	Fedele et al. (30)	Kemmann et al. (31)
No treatment or intracervical insemination	0.02	0.033	—	0.045	0.028
IUI	0.05 ^a	—	—	—	—
Clomiphene	—	—	—	—	0.066
Clomiphene/IUI	—	0.095 ^a	—	—	—
Gonadotropins	0.04 ^a	—	0.066	—	0.073 ^a
Gonadotropin/IUI	0.09 ^a	—	0.129 ^a	0.15 ^a	—
IVF	—	—	—	—	0.222 ^a

**The Practice Committee of the
American Society for Reproductive
Medicine, 2006**

Fertility and Sterility, 2012

Farklı endikasyonlarda Gonadotropin Tedavisi:

EVRE 1-2 Endometriozis

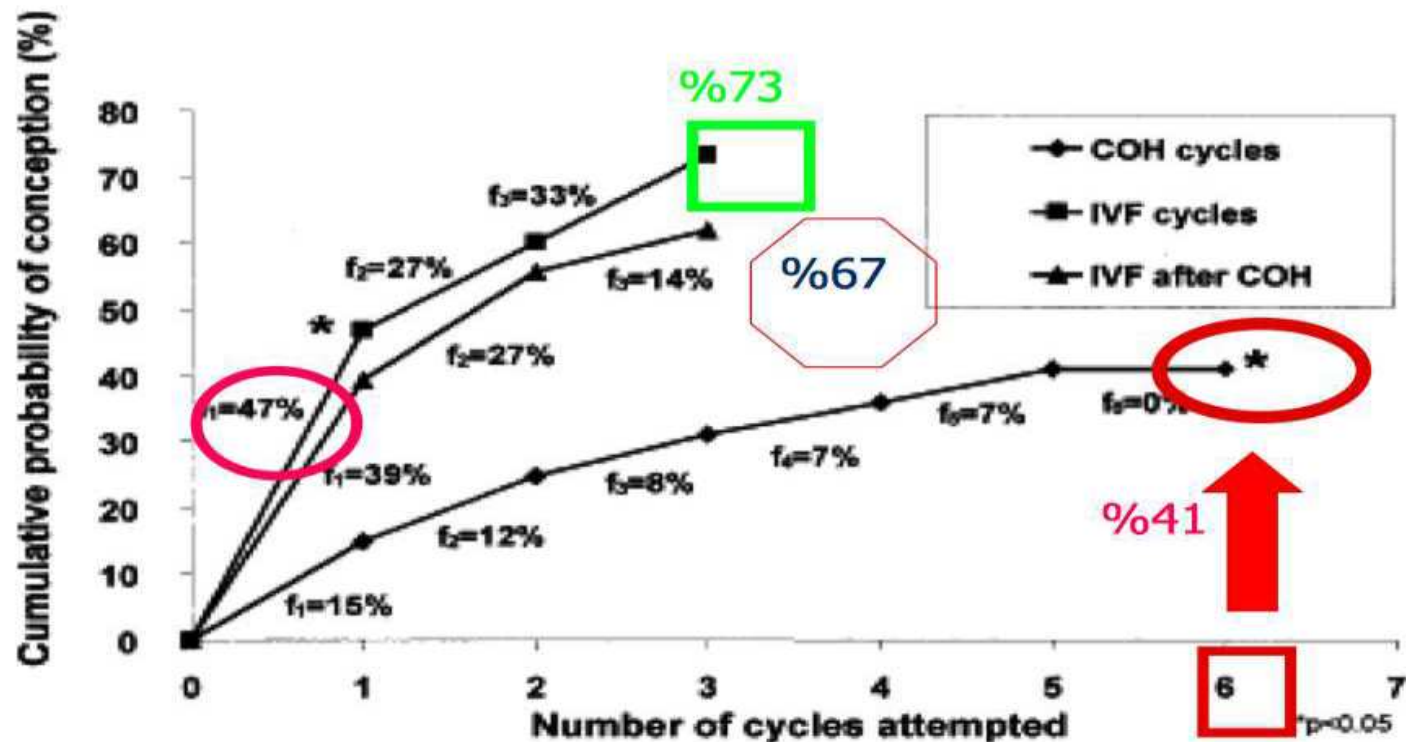
TEDAVİ	GEBELİK ORANI
EXPECTANT MANAGEMENT	%2.8
TIMED INTERCOURSE	%3.3
GONADOTROPİN	%7.3
CC+IUI	%9.5
GONADOTROPİN +IUI	%15

OI+IUI EVRE 1-2 ENDOMETRİOZİSTE UYGULANABİLİR.

Fertility and Sterility, 2012

EVRE 1-2 Endometriozis

Cycle and cumulative fecundity in women with endometriosis undergoing COH-IUI, IVF-ET, or IVF-ET after failed COH-IUI.



Dmowski et al. Fertil Steril 2002

Endometriosis

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

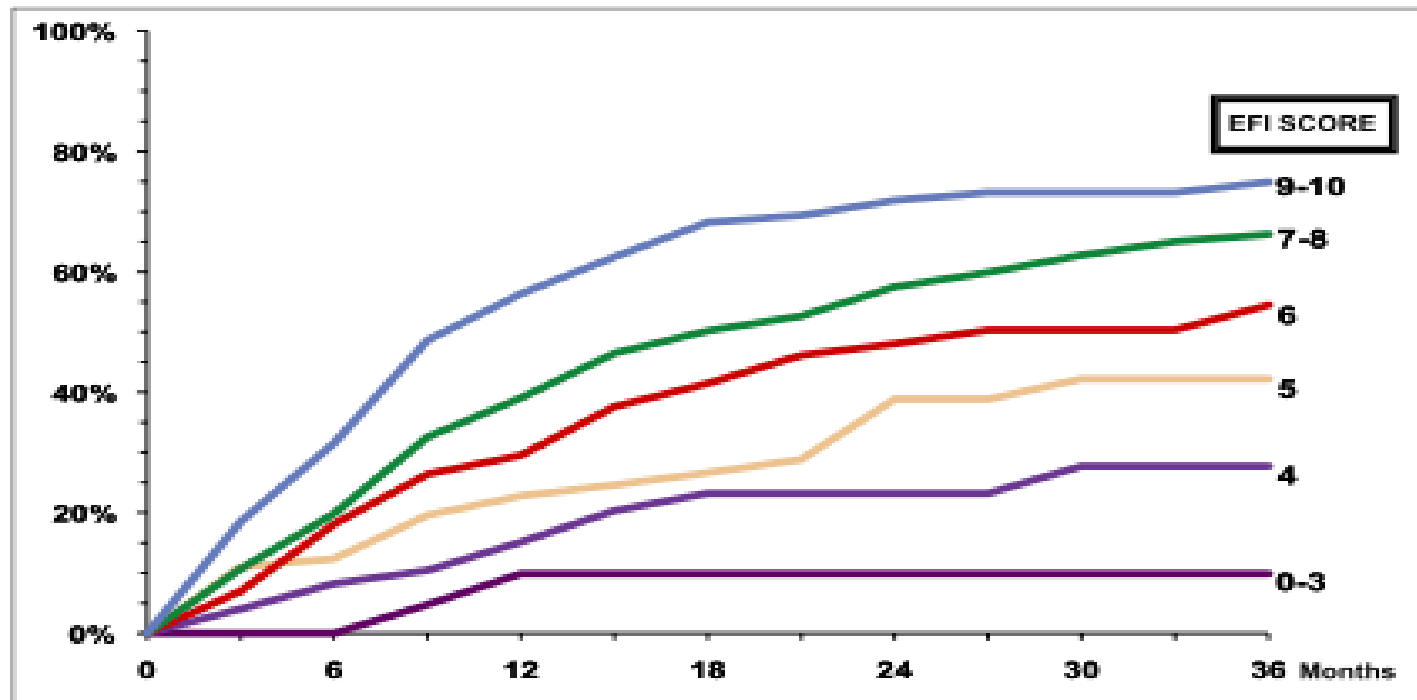
Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
<u>Age</u>			<u>LF Score</u>		
	If age is ≤ 35 years	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
<u>Years Infertile</u>			<u>AFS Endometriosis Score</u>		
	If years infertile is ≤ 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
<u>Prior Pregnancy</u>			<u>AFS Total Score</u>		
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			+ = Historical Surgical EFI Score		

Adamson et al., 2010

Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system

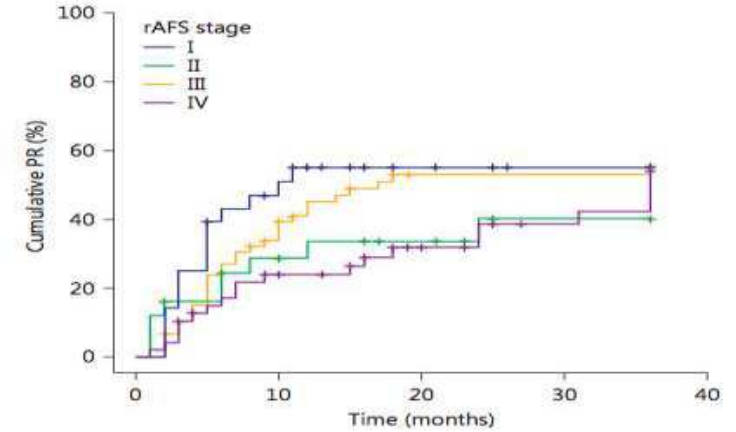
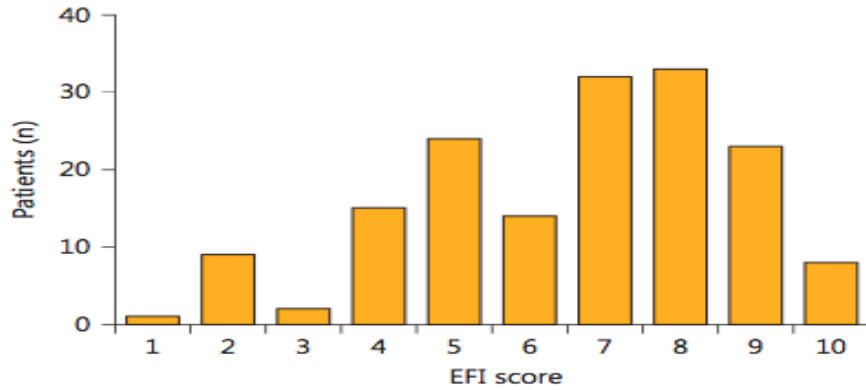
Endometriosis

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Adamson et al., 2010

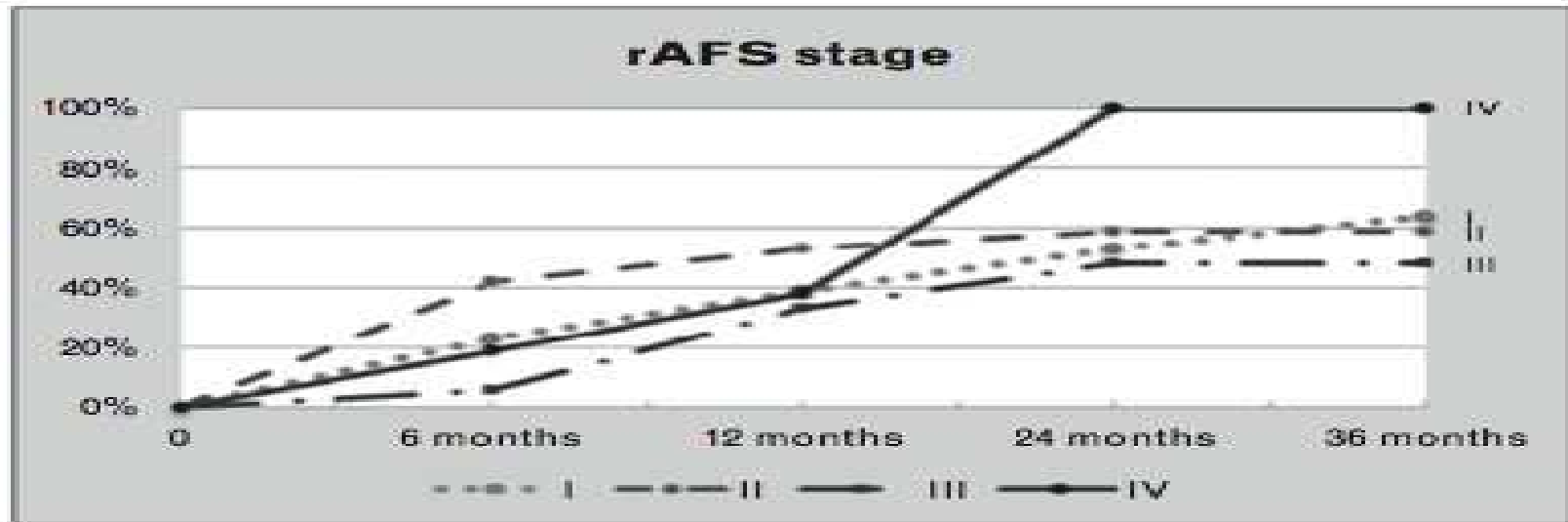
Endometriozis



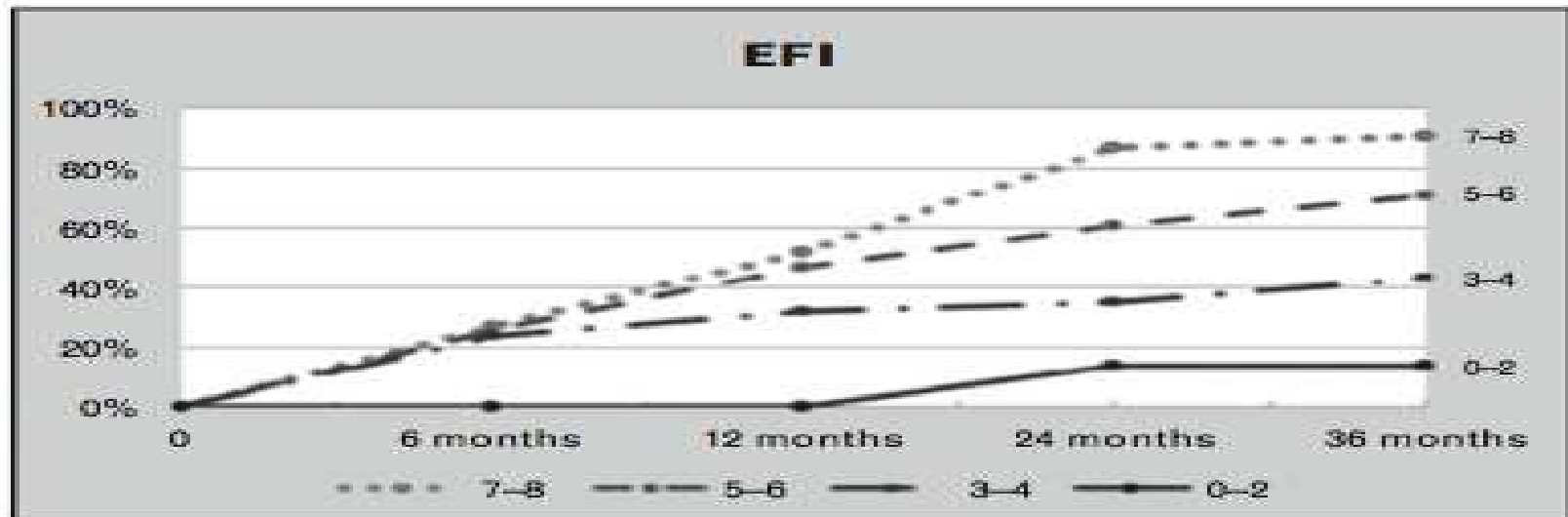
EFI Score	<u>Kümülatif gebelik oranları %</u>	<u>rAFS</u>	<u>Kümülatif gebelik oranları %</u>
1-3	8,3	<u>Evre 1</u>	53,6
4-7	41,2	<u>Evre 2</u>	36
8-10	60,9	<u>Evre 3</u>	51,7
		<u>Evre 4</u>	41,7

Wei DM et al., 2011

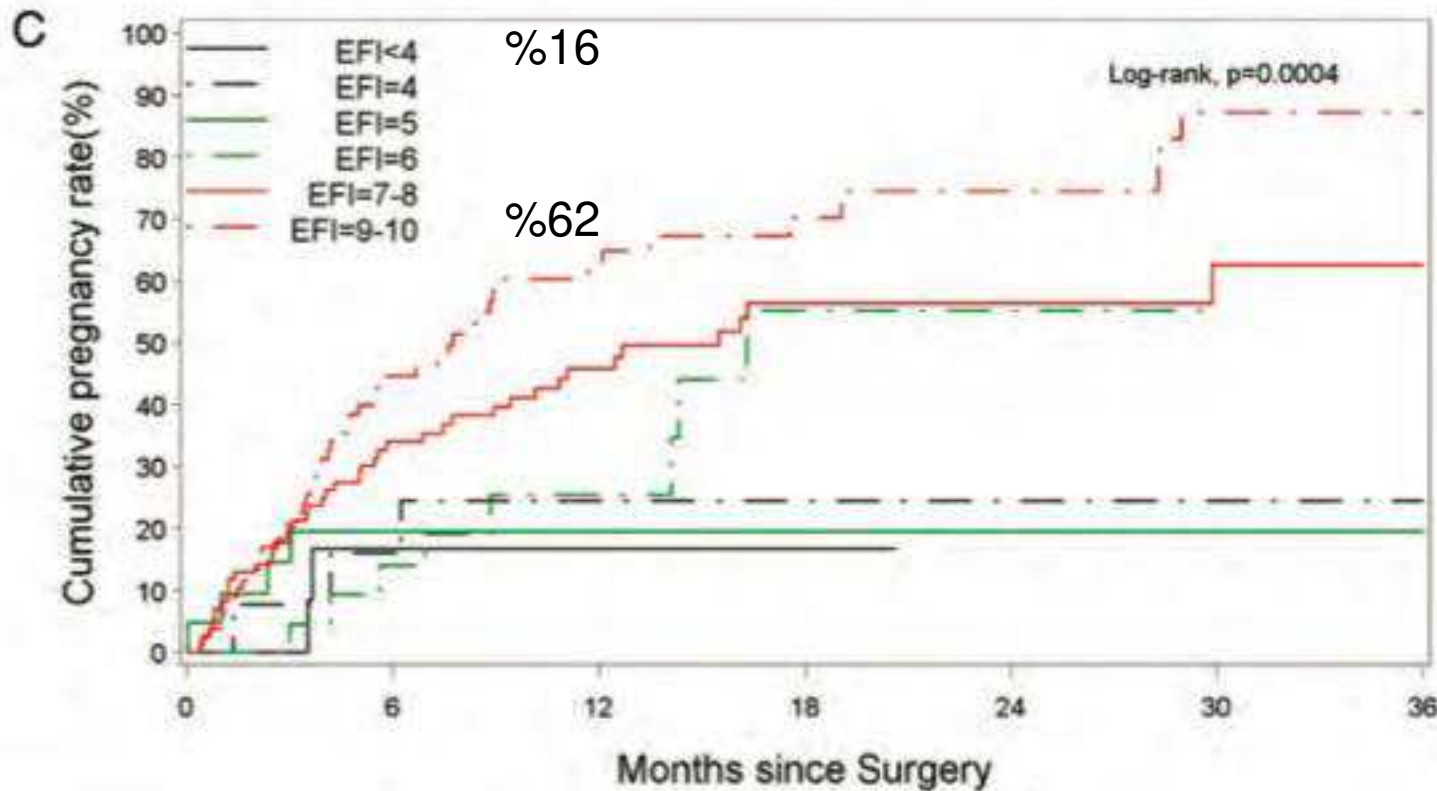
Endometriosis- EFI



Yacoub et al., 2011



Endometriosis- EFI score



Tomasetti et al., Human Reprod, 2013

Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu:

- Pahalı
- Zaman alıcı
- Yakın monitorizasyon
- Tedavi dozu aralığı çok dar
- PCOS aşırı yanıt- OHSS
- Çoğul gebelik
- Endikasyonlar : WHO I-II

1966- ∞

