

## Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon Protokolleri

Cihan KABUKÇU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

In-vitro fertilizasyon (IVF) sonrası ilk başarılı doğum spontan ovulatuvar siklustan elde edilen tek oosit ile gerçekleştirilmiştir. Fakat daha çok sayıda oosit elde edilen siklulardaki gebelik başarısının çok daha yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle günümüzde, senkron gelişen yeterli sayıda oosit elde edebilmek için kontrollü overyan stimülasyon protokolleri yaygın olarak kullanılır. IVF'in başarısı, hastayı aşırı hiperstimülasyon risklerine maruz bırakmadan, transfer için yüksek kaliteli embriyolar oluşturmak için yeterli sayıda oosit elde edilmesini sağlayan kontrollü overyan hiperstimülasyona bağlıdır.

Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) üç temel basamaktan oluşur.

1. Çoklu foliküler gelişimi uyarmak için ekzojen gonadotropinler kullanımı,
2. Hipofiz fonksiyonunu baskılamak ve erken ovulasyonu önlemek için gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti veya antagonist kullanımı,

3. Oosit toplanmasından 36 saat önce nihai oosit olgunlaşmasının tetiklenmesidir.

Bu basamaklarda uygulanacak ilaçlar ve tedavi süreci kısaca şu şekilde özetlenebilir:

KOH için kullanılan mevcut gonadotropin preparatları arasında insan menopozal gonadotropini (hMG), saflaştırılmış FSH (p-FSH) ve yüksek oranda saflaştırılmış FSH (hp-FSH) ve rekombinant FSH (rFSH) ve LH (rFSH/rLH) preparatları bulunmaktadır.

GnRH agonistleri veya antagonistleri, farklı protokollerde kullanılabilir. 'Uzun protokol' olarak adlandırılan protokolde, GnRH agonisti stimülasyondan önceki siklusun mid-luteal döneminde başlanır ve oosit maturasyonu tetiklene kadar devam edilir. Alternatif olarak, GnRH agonistinin stimülasyonla eş zamanlı olarak başlatıldığı ve oosit olgunlaşmasının tetiklendiği güne kadar sürdürüldüğü kısa bir protokol de kullanılabilir. Başka bir seçenek de GnRH antagonistlerinin kullanılmasıdır. GnRH antagonistleri, diğer protokoller ile kıyaslandığında daha kısa kullanım süresi içerir.

<sup>1</sup> Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., cihankabukcu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-3331-5714

yoların kalitesini yansıtmaz. Yetersiz gonadotropin dozları, tedavinin başarısız olmasına neden olan zayıf bir cevaba yol açabileceği gibi daha yüksek dozlar, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hiperstimülasyon sendromu ile sonuçlanan aşırı cevaba yol açabilir. Günümüzde vitrifikasyon gibi gelişen teknikler hasta güvenliğini sağlarken farklı protokolleri de optimize etme imkânı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- van den Wijngaard L, van Wely M, Dancet EA, et al. Patients' preferences for gonadotrophin-releasing hormone analogs in in vitro fertilization. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2014;78(1):16-21. doi: 10.1159/000362274.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility Sterility*. 1992;58(5):888-896. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55430-2.
- Geng Y, Xun Y, Hu S, et al. GnRH antagonist versus follicular-phase single-dose GnRH agonist protocol in patients of normal ovarian responses during controlled ovarian stimulation. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(4):309-313. doi: 10.1080/09513590.2018.1528221
- Ren J, Sha A, Han D, et al. Does prolonged pituitary down-regulation with gonadotropin-releasing hormone agonist improve the live-birth rate in in vitro fertilization treatment? *Fertility Sterility*. 2014;102(1):75-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.030
- Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2014;7(3):170-174. doi: 10.4103/0974-1208.142476
- Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, et al. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecological Endocrinology*. 2009;25(5):328-334. doi: 10.1080/09513590802617762
- Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reproductive Biomedicine Online*. 2013;26(1):4-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.11.001
- Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2008;23(2):310-315. doi: 10.1093/humrep/dem305
- Tan SL, Balen A, el Hussein E, et al. A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotropin administration after pituitary desensitization in in vitro fertilization. *Fertility Sterility*. 1992;57(6):1259-1264. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55084-5
- Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;4(4):CD003719. doi: 10.1002/14651858.CD003719.pub4
- Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(11):CD006919. doi: 10.1002/14651858.CD006919.pub4
- ESHRE Reproductive Endocrinology Guidelines Group. Ovarian stimulation for IVF/ICSI-Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019
- Frydman R, Belaisch-Allart J, Parneix I, et al. Comparison between flare up and down regulation effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in an in vitro fertilization program. *Fertility Sterility*. 1988;50(3):471-475. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60135-8
- Cramer DW, Powers DR, Oskowitz SP, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist use in assisted reproduction cycles: the influence of long and short regimens on pregnancy rates. *Fertility Sterility*. 1999;72(1):83-89. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00187-9
- Ravhon A, Lawrie H, Ellenbogen A, et al. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone in three different in vitro fertilization protocols. *Fertility Sterility*. 2000;73(5):908-912. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00469-6
- Sbracia M, Farina A, Poverini R, et al. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients > or = 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertility Sterility*. 2005;84(3):644-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.046
- Coccia ME, Comparetto C, Bracco GL, et al. GnRH antagonists. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2004;115, Suppl 1:S44-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.01.033
- Weiss JM, Ludwig M, Ortmann O, et al. GnRH antagonists in the treatment of infertility. *Annals of Medicine*. 2003;35(7):512-522. doi: 10.1080/07853890310001302
- Olivennes F, Alvarez S, Bouchard P, et al. The use of a GnRH antagonist (Cetrorelix) in a single dose protocol in IVF-embryo transfer: a dose finding study of 3 versus 2 mg. *Human Reproduction*. 1998;13(9):2411-2414. doi: 10.1093/humrep/13.9.2411
- Olivenne F, Ayoubi JM, Fanchin R, et al. GnRH antagonist in single-dose applications. *Human Reproduction Update*. 2000;6(4):313-17. doi: 10.1093/humupd/6.4.313
- Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, et al. Op-

- timizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed versus flexible protocol. *Reproductive Biomedicine Online*. 2005;10(5):567-570. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61661-6
22. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;4(4):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub4
  23. Toftager M, Bogstad J, Løssl K, et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Human Reproduction*. 2017;32(3):556-567. doi: 10.1093/humrep/dew358
  24. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*. 2016;31(6):1253-1264. doi: 10.1093/humrep/dew051
  25. Escudero E, Bosch E, Crespo J, et al. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertility Sterility*. 2004;81(3):562-566. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.027
  26. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertility Sterility*. 2015;104(1):62-70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.022
  27. Yu S, Long H, Chang HY, et al. A. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*. 2018;33(2):229-237. doi: 10.1093/humrep/dex367
  28. Wang Y, Chen Q, Wang N, et al. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *Medicine*. 2016;95(9):e2939. doi: 10.1097/MD.0000000000002939
  29. Zhu X, Ye H, Fu Y. The Utrogestan and hMG protocol in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation during IVF/ICSI treatments. *Medicine*. 2016;95(28):e4193. doi: 10.1097/MD.0000000000004193.
  30. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction Update*. 2017;23(2):211-220. doi: 10.1093/humupd/dmw047
  31. Kwan I, Bhattacharya S, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;4(4):CD005289. doi: 10.1002/14651858.CD005289.pub4
  32. Liao Z, Liu C, Cai L, et al. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;12:814648. doi: 10.3389/fendo.2021.814648
  33. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction*. 2005;20(5):1213-1220. doi: 10.1093/humrep/deh765. Epub 2005 Mar 10
  34. Lin MH, Wu FS, Lee RK, et al. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertility Sterility*. 2013;100(5):1296-1302. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1976
  35. Zhang J, Wang Y, Mao X, et al. Dual trigger of final oocyte maturation in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI cycles. *Reproductive Biomedicine Online*. 2017;35(6):701-707. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.002
  36. Eser A, Devranoğlu B, Bostancı Ergen E, et al. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin for poor responders. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2018;19(2):98-103. doi: 10.4274/jtgga.2017.0045