



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANA BİLİMDALİ**

**KONTROLLÜ OVERYAN HİPERSTİMÜLASYON (KOH)
UYGULANAN OLGULARDA OVERYAN
HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS) GÖRÜLME
İNSİDANSI**

Dr. Hüseyin Kunter TATAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK

ADANA-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfertilite	3
2.2. İnfertilite Nedenleri.....	3
2.2.1. Kadına Ait Nedenler	4
2.2.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar.....	4
2.2.1.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm	6
2.2.1.1.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS).....	6
2.2.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm	7
2.2.1.2. Tubo-Peritoneal İnfertilite Nedenleri.....	7
2.2.1.3. Servikal ve İmmünolojik Faktörler.....	8
2.2.1.4. Uterin Faktör.....	8
2.2.2. Erkek Faktörü	9
2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite	9
2.3. Yardımla Üreme Teknikleri (YÜT).....	10
2.3.1. IVF Endikasyonları.....	11
2.3.2. IVF’de Prognostik Faktörler.....	11
2.4. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon Protokolleri.....	11
2.4.1. Doğal Siklus Protokolü.....	12
2.4.2. Modifiye Doğal Siklus Protokolü.....	12
2.4.3. Kломifen Sitrat Protokolü.....	12
2.4.4. Kломifen Sitrat ve Eksojen Gonadotropin Protokolü.....	12
2.4.5. Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) Agonistleri ile Yapılan Down Regülasyonun Sonrasında Eksojen Gonadotropin Uyarımı Uzun (Long) Protokoller	12
2.4.6. GNRH Agonisti ve Eksojen Gonadotropinlerle Yapılan Kısa veya Flare Protokoller	14
2.4.7. GnRH Antagonist Eklenerek Yapılan Eksojen Gonadotropin Protokoller ..	15
2.5. OHSS	16
2.5.1. OHSS İnsidansı.....	17
2.5.2. Risk Faktörleri	17
2.5.3. OHSS Sınıflandırması.....	20
2.5.4. OHSS Patofizyolojisi.....	21
2.5.4.1. Histamin ve OHSS.....	21
2.5.4.2. Östrojen ve OHSS.....	22
2.5.4.3. Prostaglandinler ve OHSS	22
2.5.4.4. HCG ve OHSS	22
2.5.4.5. Renin-anjiyotensin sistemi ve OHSS.....	23

2.5.4.6. OHSS ve TNF α	23
2.5.4.7. OHSS ve VEGF	23
2.5.5. OHSS'den Korunma	24
2.5.5.1. Endokrin Monitörizasyon	24
2.5.5.2. USG ile Foliküler Monitörizasyon	24
2.5.5.3. OHSS'nun Önlenmesi.....	25
2.5.5.3.1. OHSS Açısından Riskli Hastaların Önceden Belirlenmesi	26
2.5.5.3.2. OHSS Riski Olan Hastalarda IVF İçin Stimülasyon Protokolleri ..	26
2.5.5.3.3. Stimülasyon Esnasında Yüksek Riskli Hastaları OHSS'den Koruma	27
2.5.5.3.4. Ovulasyonun Uyarılması ve OHSS	28
2.5.5.4. OHSS'de Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	32
2.5.5.5. OHSS Yönetimi	33
3. MATERYAL ve METOD	36
3.1. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	65

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN'e, sayın Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a, sayın Prof. Dr. M. Ali VARDAR'a, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a, sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a, sayın Uzman Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a teşekkür ederim.

Bulgularımın istatistiksel değerlendirmesindeki yardımları için Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve Çağla SARITÜRK'e, asistanlık sürecini paylaştığım mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma, özellikle IVF ünitesinde çalışan Zeynep ÖZCAN, Canan SOSAR, Gülbin ÖNGER olmak üzere tüm hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda olduğu gibi tezimde desteğini esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Esengül YILMAZ TATAR'a ve bu günlere gelmemi sağlayan babam, annem, kardeşim ve amcama teşekkür ederim.

Hüseyin Kunter TATAR

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İnfertilite nedenleri	4
Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu	5
Tablo 3. 1990 NIH ve 2003 Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE)/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) sponsorluğundaki kongrelerde kabul edilmiş PKOS tanı kriterleri	7
Tablo 4. Semen analizinde normal değerler	9
Tablo 5. OHSS sınıflaması	21
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri	39
Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları	40
Tablo 8. Gonadotropin dozları ve kullanım süreleri	40
Tablo 9. Gelişen folikül ve toplanan oosit sayıları	41
Tablo 10. OHSS risk faktörleri için odds oranları	42
Tablo 11. Oosit sayısı ve HCG günü E2 değeri için hesaplanan sınır değerleri	43
Tablo 12. OHSS risk faktörleri için çoklu regresyon analizi	45
Tablo 13. OHSS risk faktörleri için çoklu regresyon analizi	45
Tablo 14. OHSS tipine göre hastaların dağılımı	45
Tablo 15. OHSS şiddetine göre hastaların dağılımı	46

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. GnRH agonisti ile uzun protokol	14
Şekil 2. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller	15
Şekil 3. GnRH antagonisti ile yapılan protokoller	16
Şekil 4. HCG günü folikül sayısı, hCG günü E2 konsantrasyonu, LH/FSH ve toplanan oosit sayısı için Roc eğrisi	44

KISALTMALAR

AMH	: Anti mülleryan hormon
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
ESHRE	: Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği
ET	: Embriyo transferi
E2	: Östradiol
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin relasing hormon
GIFT	: Gamet Intra Fallopian Transfer
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HES	: Hidroksietil nişasta solüsyonu
HMG	: Human menopozal gonadotropin
HSG	: Histerosalpingografi
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
IVF	: İn-vitro Fertilizasyon
IVM	: İn-vitro matürasyon
KOH	: Kontrollü overyan hiperstimülasyon
KS	: Klomifen Sitrat
LH	: Luteinize edici hormon
NICE	: National Institute for Clinical Excellence
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
OHSS	: Overyan Hiperstimülasyon Sendromu
PKOS	: Polikistik over sendromu
PZD	: Parsiyel Zona Disseksiyonu
rFSH	: Rekombinant FSH
TET	: Tubal Embriyo Transferi
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YÜT	: Yardımla Üreme Teknikleri

TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
ZIFT	: Zigot Intra Fallopian Transfer
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon (KOH) Uygulanan Olgularda Overyan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) Görülme İnsidansı

Amaç: Overyan hiperstimülasyon sendromu gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunun iatrojenik bir komplikasyonudur. Bu çalışmada; kliniğimizde IVF-ICSI / ET siklusuna alınan ve kontrollü overyan hiperstimülasyon uygulanan olgularda OHSS insidansını belirlemek amaçlandı. Bunun yanında OHSS risk faktörleri açısından OHSS gelişen ve gelişmeyen gruptaki hastaların karşılaştırılması hedeflendi.

Gereç ve yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde 01 Ocak 2006 ve 30 Aralık 2009 tarihleri arasında kontrollü overyan hiperstimülasyon yapılan IVF- ICSI / ET siklusları incelendi. Hastalar OHSS gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların dosyaları yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, PKOS varlığı, önceki OHSS öyküsü, bazal USG bulguları, adetın 3. günü bakılan E2, FSH, LH seviyeleri, kullanılan tedavi protokolü, kullanılan gonadotropin dozları ve süreleri, hCG dozları ve tipi, hCG günü matür folikül sayısı ve E2 konsantrasyonu, aspire edilen preovulatar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları ve gebelik olup olmadığı açısından tarandı.

Bulgular: OHSS gelişen grupta 69 siklus, gelişmeyen grupta ise 1373 siklus mevcuttu. Çalışmamızda orta şiddetli OHSS insidansı % 4, şiddetli OHSS insidansı % 0,2 olarak bulundu. Tüm OHSS vakaları için ise insidansımız % 4,7 idi. Bazal LH değeri, LH/FSH oranı ve hCG günü E2 değeri yüksek olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla izlendi. OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı, aspire edilen preovulatar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksekti (p=0,0001). PKOS olan hastalarda OHSS gelişme riski PKOS olmayan hastalara göre 7,6 (% 95 GA 4,3-13,5) kat daha fazladır. Gebelik oluşan gruplarda OHSS riski oluşmayana göre daha fazladır (p=0,0001). OHSS öyküsü olan hastalarda OHSS gelişme olasılığı olmayanlara göre 15,2 (% 95 GA 4,71-49,35) kat daha fazla bulundu. Yine hCG günü E2 değeri 3000 pg/ml'nin üzerinde olanlarda OHSS gelişme olasılığı 7,7 (% 95 GA 4,6-12,8) kat daha fazla saptandı. Antagonist protokol ile long luteal agonist protokol karşılaştırıldığında OHSS gelişimi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,069). Çalışmamızda OHSS gelişimi açısından üriner 10000 IU ve rekombinant 250 mcg hCG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,992). Yaş, VKİ, LH/FSH tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunsa da çoklu logistik regresyon analizi sonucunda OHSS için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. OHSS gelişen grup (n=69) OHSS tipine bakıldığında 51 hasta erken tip, 18 hasta ise geç tip OHSS idi. Yine hastaların 8 tanesi hafif, 58 tanesi orta, 3 tanesi şiddetli OHSS idi.

Sonuç: Çalışmamızda gebelik, E2 değerinin >3000 pg/ml olması, LH/FSH oranının >2 olması, PKOS öyküsü OHSS için risk faktörü olarak bulundu. Riskli olgularda kontrollü olarak uygun folikül gelişimini sağlayacak en düşük dozda tedavi

verilmelidir ve tedavi protokolleri bireyselleştirilmelidir. Tedavi esnasında folikül gelişimi, ultrasonografi ve östradiol takibi ile yakından izlenmelidir. Gerekli vakalar hastaneye yatırılmalı ve yakından takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: IVF-ICSI/ET siklusları, hCG, östradiol, gonadotropin, OHSS

ABSTRACT

Incidence of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) in Cases Subjected to Controlled Ovarian Hyperstimulation

Objective: Ovarian hyperstimulation syndrome is an iatrogenic complication of ovulation induction applied with gonadotrophins. In this study, we aimed to determine the OHSS incidence for cases taken into IVF- ICSI / ET cycle and subjected to controlled ovarian hyperstimulation in our clinic. In addition, for allowing an evaluation on the risk factors of OHSS, it was targeted to make a comparison between the patient groups developing and not developing OHSS.

Materials and Methods: In our study, IVF- ICSI / ET cycles subjected to controlled ovarian hyperstimulation between 1st of January, 2006 and 30th of December, 2009 in the Clinic of Obstetrics and Gynecology of Çukurova University, School of Medicine were evaluated. Patients developing OHSS and patients not developing OHSS were set as two different groups. File of each patient was searched for information on age, weight, height, body mass index, presence of PCOS, OHSS history, basal USG findings, E2, FSH, LH levels measured on the 3rd day on menstruation, treatment protocols applied, gonadotrophine doses and periods applied, hCG doses and types applied, hCG day mature follicle number, aspired small follicle number, collected oocytes number and presence of pregnancy.

Results: Number of cycles for the groups developing OHSS and not developing OHSS were 69 and 1373 respectively. Incidences of moderate OHSS and intense OHSS were determined to be 4% and 0.2% respectively. On the other hand, incidence for all OHSS cases was 4.7%. OHSS development was seen to be higher for patients having high basal LH values, LH/FSH ratios and hCG day E2 values. HCG day mature follicle numbers, aspired preovulatory follicle numbers, aspired small follicle numbers and collected oocyte numbers for the OHSS developing group were found to be higher than the other group ($p = 0.0001$). Risk of OHSS development was determined to be 7.6 times higher (95% confidence interval 4.3 – 13.5) for patients having PCOS when compared top the patients not having PCOS. OHSS risk was found to be higher for the patients having pregnancy ($p = 0.0001$). Risk of OHSS development was 15.2 times higher (95% confidence interval 4.71 – 49.35) for patients having a history of OHSS when compared with the ones not having such a history. Possibility of OHSS development was 7.7 times higher (95% confidence interval 4.6 – 12.8) for patients whose hCG day E2 values were higher than 3000 pg/ml. The comparison made between the antagonist protocol and the long luteal agonist protocol showed that there is no statistically significant difference between the two groups in terms of OHSS development ($p = 0.069$). Our study also revealed that there is no statistically significant difference between urinary 10000 IU and recombinant 250 mcg hCG in terms of OHSS development ($p = 0.992$). Although age, body mass index and LH/FSH were determined to be risk factors for OHSS in the single variable analysis, they are not included in the list of risk factors according to the the multiple logistic regression analysis. When the OHSS developing patients group ($n=69$) was analyzed, 51 of the patients were seen to

have early type OHSS and remaining 18 of them were seen to have late type OHSS. On the other hand, 8 of the cases were determined to be mild OHSS, 58 were determined to be moderate OHSS and 3 were determined to be severe OHSS.

Conclusion: In our study it was found that E2 values higher than 3000 pg/ml, LH/FSH ratio higher than 2 and presence of PCOS history are risk factors for OHSS. It is thought that the minimum dose required for proper follicle development must be applied for patients having high risk and treatment protocols must be individualized. Follicle development must be closely monitored during the treatment process by use of ultrasonography and estradiol follow-up. For vulnerable cases, patients must be hospitalized and closely monitored.

Keywords: IVF-ICSI/ET cycles, hCG, estradiol, gonadotrophin, OHSS

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunun iatrojenik bir komplikasyonudur. Overlerin suprafizyolojik uyarımı çoğu asiste konsepsiyon metodunun temelini oluşturmaktadır ve bu yolla elde edilen oosit ve embriyo sayısını artırmak hedeflenmektedir. Overyan hiperstimülasyon sendromu nadiren klomifen sitrat (KS) ile indüklenmiş sikluslarda ve aşırı human koryonik gonadotropin (hCG) artışı ile beraber olan durumlarda da (çoğul gebelikler, molar gebelik) gözlenebilir.¹ Çok nadir olarak OHSS spontan gebeliklerde de gözlenebilir ve folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptör mutasyonu ile ilişkili olabilir.²

Bazen hayatı tehdit edebilen bu iatrojenik komplikasyonun insidansı kaynaklara göre farklılık göstermektedir. Bunun nedeni çalışmaların farklı sınıflandırmalar kullanması, uygulanan tedavi ve hasta grupları arasındaki farklılıklardır.^{3,4} İn vitro fertilizasyon (IVF) olgularında OHSS insidansı orta şiddetteki olgularda % 3-6, şiddetli olgularda % 0,1-2 olarak belirtilmiştir.³ Hafif formlar ise IVF sikluslarında % 20-33 olarak rapor edilmiştir.³ Benzer şekilde 2003 yılında Cunha-Filho ve arkadaşları tarafından hospitalizasyon gerektiren OHSS vakalarında bir yılda % 0,9'dan % 1,8'e artış olduğu rapor edilmiştir. Son olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) OHSS insidansını tüm stimülasyon siklusları için % 0,2 - % 1 olarak hesaplamıştır.³

OHSS; overlerin kistik büyümesi ve artan kapiller geçirgenlik sonucu proteinden zengin sıvının intravasküler aralığı terk etmesi ile karakterizedir. Etyolojide immün sistem, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), over kaynaklı renin-anjiotansinojen sistemi, hCG, östradiol (E2) üzerinde durulmakla birlikte, bu değişikliklerin altında yatan patofizyolojik olaylar tam olarak tanımlanamamıştır.

Genellikle semptomlar karında şişkinlik ve gerginlik yakınmalarıyla başlar. Bunlara bulantı, kusma ve diyare eklenebilir. Nefes darlığı ve idrar çıkışında azalma morbiditenin arttığına işaret eder. Klinik bulgular olarak; hızlı kilo artışı, oligüri veya anüri, hemokonsantrasyon, lökositoz, hipovolemi, elektrolit bozukluğu, asit, plevral veya perikardial efüzyon, hiperkoagülabilité gibi geniş spektrumlu bir tablo karşımıza çıkabilir.⁵

OHSS'yi oluşturan faktörler tanımlanamadığı için genel kabul görmüş bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Tedavi bugün için ampirik ve konservatif olarak yapılmaktadır.

Bu çalışmada; kliniğimizde IVF- ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) / ET siklusuna alınan ve kontrollü overyan hiperstimölasyon (KOH) uygulanan olgularda OHSS insidansını belirlemek amaçlandı. Bunun yanında OHSS risk faktörleri açısından OHSS gelişen ve gelişmeyen gruptaki hastaların karşılaştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

İnfertilite, reproduktif yaşıta olan bir çiftin doğum kontrol yöntemi kullanmadan en az bir yıl düzenli (haftada 2-3 kez) cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebeliğin oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, canlı doğumla sonuçlansın ya da sonuçlanmasın en az bir gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite denir.

Doğurganlık çağındaki çiftlerin % 10-15'inde infertiliteye rastlanır.⁶ Ancak, 30'lu yaşların sonlarında olan kadınlarda, infertilite görülme oranı % 25'e ulaşırken, 40 yaşından sonra fertilitede azalma daha hızlı olur.^{7,8} Kontrasepsiyonun yasaklandığı doğal yaşamı seçen topluluklarda yapılan çalışmalar, infertilitenin yaşla beraber azaldığını gösteren en iyi kanıtlardır.⁹

Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması, sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler, gebe kalma yaşının geciktirilmesi fertilitede azalmaya neden olan faktörlerdir.⁶

Bir menstrüel siklusta, gebe kalabilme olasılığına fekundabilite (normal çiftlerin % 25'i), bir siklusta canlı doğum olma olasılığına ise fekundite denir. Fekundabilite fertilitite potansiyeline sayısal baz oluşturması nedeni ile değerli ve bilimsel bir kavramdır. Fertilitite tedavilerinin yeterliliğinin sayısal olarak tahmin edilebilmesini ve optimal tedavinin planlanmasını sağlar.

2.2. İnfertilite Nedenleri

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri (Tablo 1) bir toplumdan diğerine farklılık göstermektedir. İnfertilitenin en sık sebepleri: ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir. Uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanın nedeni ise açıklanamayan infertilitedir. Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir.¹

Tablo 1. İnfertilite nedenleri¹

İnfertilite Nedenleri	Oran
1. Tubal ve Pelvik Patoloji	% 35
2. Erkek Faktörü	% 35
3. Ovulatuvar Disfonksiyon	% 15
4. Açıklanamayan İnfertilite	% 10
5. Nadir Problemler	% 5

İnsan üreme fizyolojisi karmaşık bir yapıya sahiptir. Faktörler ayrı ayrı incelendiğinde:

- Sperm, ovulasyon sırasında veya ovulasyona yakın bir zamanda servikste depolanmalı, fallop tüplerine ulaşmalı ve oositi fertilize etme yeteneğine sahip olmalıdır (erkek faktör).
- Olgunlaşmış bir oosit düzenli ve sıklık şekilde ovule olmalıdır (ovulatuvar faktör).
- Serviks spermi yakalamalı, filtre etmeli, beslemeli ve uterus ile fallop tüplerine geçişine izin vermelidir (servikal faktör).
- Fallop tüpleri ovulasyonu takiben oositi yakalamalı ve sperm ile embriyoyu etkin bir şekilde transport edebilmelidir (tubal faktör).
- Uterus embriyo implantasyonu için uygun olmalı ve embriyonun normal gelişimi için uygun desteği verebilmelidir (uterin faktör)¹

2.2.1. Kadına Ait Nedenler

Kadın infertilitesinin araştırılmasında öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Nedenler arasında tubo-peritoneal, ovulatuvar ve uterin nedenler yer alır.

2.2.1.1. Ovulatuvar Bozukluklar

Kadına bağlı infertilitenin % 30-40'ını oluşturur. Anovulasyon, amenore ve adet düzensizlikleri ile kendini gösterir. İnfertil hastalarda ovulasyonun olup olmadığı mutlaka tespit edilmelidir. Ovulasyon, hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzenli çalışmasıyla sağlanır ve herhangi bir aşamadaki bozukluk sonucu, anovulasyon oluşabilir. Ovulasyonun tespitinde çeşitli yöntemler kullanılabilir. Menstrüel hikaye,

bazal ısı grafisi, serum progesteron düzeyleri ve endometrial biopsi bize ovulasyon hakkında bilgi verir.⁵

Hikaye: Düzenli aylık menstrüasyon gören ve meme hassasiyeti ya da dismenore gibi siklik semptomları olan hastalar tipik olarak ovulatuardır.

Bazal Vücut Isısı Ölçümü: Yataktan kalkmadan önceki sabah vücut ısısı ovulasyondan önce 36,5°C'dan az olup, normal luteal fazda 36,5°C'nin üzerine çıkar ve ısı artışı 10 gün kadar sürer. Progesteronun termojenik etkisi sonucu, vücut ısısında 0,2 - 0,3°C artış izlenir. Bu bifazik patern hemen hemen her zaman ovulasyonla ilintilidir.

Mid-luteal Progesteron Ölçümü: Orta luteal fazda 10 ng/ml olan progesteron seviyesi fazdaki endometrial histoloji ile uyumludur. Progesteronun pulsatil karakterinden dolayı siklusun 20-24 günleri arasında en az 3 örnekle serum progesteron tayini gerekir.

Ultrasonografi (USG): Dominant folikülün varlığı ve çatlamasının ultrasonografik olarak tespit edilmesi ovulasyonun olduğunu göstermektedir.

Luteinizan Hormon (LH): Seri LH ölçümlerinde LH yükselmesinin oluşması ovulatuvar siklus olabileceğini gösterir.

Endometrial Biyopsi: Biyopside sekretuar değişikliklerin gözlenmesi ovulasyonun göstergesidir. Ayrıca luteal faz progesteronunun ve endometrial cevabın yeterliliği hakkında bilgi verir. Normal olarak histolojik ve kronolojik günlemenin 2 gün içinde uyum halinde olması gerekir. İki günden fazla uyumsuzluk luteal faz yetmezliği açısından düşündürücüdür. İnvaziv bir girişim olduğundan luteal faz defekti ya da endometrial reseptivitede bozukluk düşünüldüğünde uygulanır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) anovulasyon-oligomenoreli hastaları 7 gruba (Tablo 2) ayırmıştır.¹⁰

Tablo 2. Anovulasyon-oligomenore klasifikasyonu¹⁰

Grup 1	Hipotalamo- Hipofizer Yetmezlik
Grup 2	Hipotalamo- Hipofizer Disfonksiyon
Grup 3	Ovaryen Yetmezlik
Grup 4	Konjenital veya Akkiz Genital Yol Bozuklukları
Grup 5	Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik infertil kadınlar

Tablo 2'nin devamı

Grup 6	Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik infertil kadınlar
Grup 7	Hipotalamo-Hipofizer bölgede yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil kadınlar

2.2.1.1.1. Hipogonadotropik Hipogonadizm

LH ve FSH sekresyonunun azalması hipotalamik amenorede görülür. Hipogonadotropik hipogonadizm fizyolojik gecikme, Kallmann sendromu, santral sinir sistemi tümörleri ve hipotalamik/pitüiter disfonksiyon durumlarında görülebilir.¹ Öyküde aşırı kilo kaybı (anoreksia nervosa, malabsorbsiyon, kronik hastalık), stres, aşırı egzersiz, malnütrisyon sorgulanmalıdır. Bu grup eksojen gonadotropin ile en çok tedaviye aday grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda ilaç seçimi menotropinler olmalıdır; çünkü hem FSH hem LH içermektedirler.¹

2.2.1.1.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Hiperandrojenizm ve hirsutizmin en sık sebebi PKOS'dur.¹³ Üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrinopatidir ve % 4-6 oranında görülür.¹¹ Polikistik over sendromunun altta yatan patofizyolojisi sebebiyle tip 2 diyabet, endometrial kanser ve koroner kalp hastalıkları gibi bazı uzun dönem sağlık riskleri de beraberinde gelmektedir. Ancak, tanıyı doğrulamak açısından uygulanabilir en uygun tanı kriterleri hakkında tam bir fikir birliği yoktur. İlk olarak tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş konferansta oluşturulmuştur (Tablo 3). Kriterler 2003 yılında düzenlenen toplantıda yeniden gözden geçirilmiş ve Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 3).¹¹

Tablo 3. 1990 NIH ve 2003 Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE)/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) sponsorluğundaki kongrelerde kabul edilmiş PKOS tanı kriterleri¹¹

1990 NIH tanı kriterleri (her iki kriter varlığı da şarttır)
1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer sebeplerin dışlanması
2003 ESHRE/ASRM tanı kriterleri (üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı şarttır)
1. Oligo veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik over görünümü ile diğer sebeplerin dışlanması

Hiperandrojenemik kadınların öykülerinde, peripubertal başlayan menstrüel düzensizlik sıklıkla görülen bulgulardan biridir ve oligo-amenore şeklinde kliniğe yansır.¹² Oligo-amenore görülme oranı % 80'ler civarındadır. Buna rağmen % 20 hastada düzenli adetler görülebilmektedir. PKOS'lu olguların % 40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Tedavide androjen miktarının azaltılması, endometriyumu östrojen etkisinden korumak, normal vücut ağırlığına kavuşmak ve gebelik için ovulasyonu uyarmak hedeflenmelidir.¹

2.2.1.1.3. Hipergonadotropik Hipogonadizm

Östrojen seviyeleri düşük, FSH seviyeleri yüksektir. Prematür over yetmezliği, Turner sendromu gibi hastalıklar bu gruba girer. Otuz yaşın altında yüksek gonadotropinleri olan bütün hastalara karyotip taraması yapılmalıdır. Prematür over yetmezliği olan hastalar otoimmün nedenler açısından araştırılmalıdır.

2.2.1.2. Tubo-Peritoneal İnfertilite Nedenleri

İnfertil çiftlerin % 30-35'inde görülmektedir. Pelvik inflamatuvar hastalıklar, apandisit, septik abortus, önceki tubal cerrahi, endometriozis, C.trahomatis ile subklinik pelvik enfeksiyonlar tubal hastalığa katkıda bulunurlar. Salpingitis istmica nodosa, tubal endometriozis, tubal lümendeki polipler, intratubal mukoza artıkları ve tubal spazm tubal tıkanıklığın diğer nedenleridir. Tubal durumu değerlendirmek için en çok kullanılan testler histerosalpingografi (HSG) ve laparoskopidir. HSG siklusun 6-10. günleri arasında yapılır. HSG uterin kavite ile ilgili bilgi sağlar ve fekondabiliteyi arttırabilir. Dezavantajı ise işlemin ağrılı olması ve adezyonlar ya da endometriozis gibi

hastalıklar hakkında fikir vermemesidir. Laparoskopi tubal hastalıkları tespit etmede daha duyarlı ve özgüdür. Laparoskopi endometriozisi tespit edebilir ve görülen anormalliklerin tedavisini sağlayabilir. Tubal faktör infertilitesinde tedavi seçenekleri rekonstruktif cerrahi ve IVF'dir.

2.2.1.3. Servikal ve İmmünolojik Faktörler

Serviks ve salgısı üreme sürecinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Çiftlerin % 3-5'inde infertilite nedeni olarak görülür. Servikal mukusun yapısı sperm geçişini etkiler. Servikal mukus, endoserviksin sekretuar hücreleri tarafından sürekli olarak üretilen bir salgıdır. Öncelikle semen analizi yapılmalı ve servikal mukus incelenmelidir; daha sonra gerekirse postkoital tetkikler ve daha özel in vitro araştırmalara geçilir. Sperm penetrasyonunu kolaylaştıran servikal mukus bol, ince ve alkalendir. Şiddetli (+4) ferning ve yüksek spinbarkeit gösterir. İmmünolojik infertilite yönünden değerlendirmek için, antispermin antikorların tanısında çok çeşitli testler mevcuttur (sperm aglutinasyon, sperm kompleman bağımlı immobilizasyon, mikso aglutinasyon testleri). Ancak, bu testlerin infertilite tedavisindeki yeri tartışmalıdır.

2.2.1.4. Uterin Faktör

Uterin anomali ve fonksiyonun her ikisi de embriyonun implantasyonu ve takip eden fetal büyüme ve gelişme açısından kritik etkinliğe sahiptirler. Uterin anomaliler arasında konjenital malformasyonlar, myomlar, endometrial polipler ve intrauterin sineşiler gibi durumlar yer alır.¹³ İnfertilitenin değerlendirmesinde tek fonksiyonel uterin anormallik kronik endometrittir. Uterin kavitenin değerlendirmesinde 3 temel metod vardır. Bunlar; histerosalpingografi, standart ultrasonografi veya sonohisterografi ve histeroskopi'dir. HSG geleneksel ve hala ilk tercih edilen yöntemdir. Uterusun konjenital anomalilerinde, genellikle ilk ve ikinci trimesterde gebelik kaybı meydana gelmekle birlikte, blastokistin implante olduğu bölgede anomali mevcutsa implantasyonu da etkileyebilir. Tüm konjenital anormallikler arasında septat uterus en sık görülenidir. Leiomyomların infertilite ile ilişkisi net olarak ortaya koyulamamakla birlikte; uterin kontraktileteye ve komşuluğundaki implantasyon alanında vasküler ve moleküler değişikliğe sebep olarak infertiliteye neden olabilir.¹⁴ Asherman sendromunun en önemli nedeni endometrial kavitenin küretajı ve intrauterin

enfeksiyonlardır (tüberküloz, şistozoma, mikobakteriler). İntrauterin yapışıklıklar embriyo implantasyonunu engelleyebilirler.

2.2.2. Erkek Faktörü

İnfertil çiftlerin % 30-40'ında sadece erkek faktörü, infertilite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkek infertilitesinin incelenmesinde detaylı anamnez, fizik muayene ve spermiogram temel değerlendirmedir. Hastanın öyküsünde, çocukluk döneminde geçirilen hastalıklar ve inmemiş testis gibi konjenital bozukluklar, testis torsiyonu ya da travması, kabakulak, tüberküloz gibi orşite neden olabilecek hastalıklar sorgulanmalıdır. Erkek infertilitesinde, ilk ve temel tetkik spermiogramdır.¹³ Semen örneği, 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası alınmalı ve verildikten sonra 2 saat içinde değerlendirilme yapılmalıdır. Bazal semen analizinde sperm volüm, konsantrasyon, hareket ve morfolojisine bakılır. Normal değerler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Semen analizinde normal değerler

Görünüm	: Homojen, gri-opak
Viskozite	: <2 cm
Likefaksiyon süresi	: <60 dk
Volüm	: >2 ml
Ph	: 7,2-8,0
Sperm sayısı	: >20 milyon/ml
Total sperm sayısı	: >40 milyon/ml
Total motilite	: >% 50
Hızlı ileri hareket	: >% 25
Morfoloji	: >% 30 WHO kriteri
Vitalite	: >% 75
Beyaz küre	: <1 milyon/ml

2.2.3. Açıklanamayan İnfertilite

Açıklanamayan infertilite; infertilite nedenleri için yapılan tetkikler sonucunda herhangi bir neden saptanamaması olarak tanımlanır. İnfertil çiftlerin yaklaşık % 10-30'unda görülür.¹⁵ Laparoskopinin açıklanamayan infertilite vakalarına yaklaşımda yeri tartışmalı hale gelmiştir. Laparoskopi, tespit edilememiş tubal faktör ve endometriozisin tanısını koyarak tedavi sağlayabilir veya nedeni açıklanamayan infertilite için yapılan ampirik tedavileri sınırlandırabilir. Açıklanamayan infertilite tedavisinde amaç, aylık fekundite hızını arttırmaktır. Açıklanamayan infertilite tanısı almış hastalarda hemen ampirik tedaviye başlanmalıdır.

2.3. Yardımla Üreme Teknikleri (YÜT)

Yardımla üreme teknolojisi, overden oositlerin elde edilmesini sağlayan tüm teknikleri içermektedir. İlk ve en yaygın yöntem in vitro fertilizasyondur. Ancak gün geçtikçe teknolojik yöntemlerde sayıca artmaktadır.¹ YÜT’de başarıyı etkileyen en önemli faktör, hasta seçimidir. Başlangıçta tubal faktör için kullanılan IVF, zamanla yaygınlaşarak günümüzde geleneksel tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamamış tüm infertil çiftlerde kullanılır hale gelmiştir. YÜT’ün uygulanmasında, temel kısıtlayıcı etken kadın yaşı ve buna bağlı azalan over rezervidir. Over rezervini azaltan diğer nedenler ise; geçirilmiş over cerrahisi, şiddetli endometriozis, obezite, pelvisde anatomik bozukluklara yol açan adezyonlar ve prematür overyan yetmezliktir.

IVF-ET (embriyo transferi) işlemi, eksojen gonadotropin ile yapılan kontrollü overyan stimülasyonu, transvajinal ultrasonografi (TVUSG) altında oosit toplama işlemini, laboratuarda fertilizasyonu ve embriyoların transservikal olarak transferini içerir.

- GIFT (Gamet İntrafallopian Transfer): 1984 yılında ilk olarak *Asch* tarafından tanımlanan bu yöntem, başlangıçta tubal patolojinin olmadığı, açıklanamayan ve erkek infertilitesi olanlarda tercih edilmiştir. Bu yöntemde toplanan oositler ve sperm bir araya getirilip laparoskopik olarak tuba uterinanın ampüller bölgesine transfer edilir. Uygulama esnasında genel anestezi verilmesi, fertilizasyon ve embriyo gelişiminin in vitro izlenmemesi ve ektopik gebelik riskinin fazla olmasından dolayı bu yöntem fazla kullanılmamıştır. GIFT ile, döllenme in vitro yerine in vivo ortamda olmaktadır.

- ZIFT (Zigot İntrafallopian Transfer): *Chen* tarafından 1986 yılında önerilmiş bir tekniktir. Bu teknikte zigot tuba uterinalara laparoskopi yardımıyla transfer edilir. ZİFT ve GIFT teknik olarak embriyo transferi yapılamadığı durumlarda uygulanmaktadır.

- PZD (Parsiyel Zona Disseksiyonu): Spermin oosite ulaşılabilmesi için zona pellicuda da spermin geçebileceği bir açıklık oluşturduktan sonra oositin insemine edilmesidir.

- TET (Tubal Embriyo Transferi): Laparoskopi yardımıyla fallop tüpüne bölünmeye başlamış embriyoların bırakılmasıdır.

- ICSI (Intrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu): Tek bir spermin çok ince pipet yardımıyla oosit sitoplazmasına enjekte edilmesidir.

Günümüzde en yaygın kullanılan yardımcı üreme teknikleri IVF-ET ve ICSI’dir.

2.3.1. IVF Endikasyonları

Şiddetli tubal faktör varlığı ve erkek faktörü en çok kullanıldığı alanlardır. Birden çok infertilite faktörü olanlar için de idealdir. Normal overi olan ama fonksiyonel uterusu olmayanlarda (mülleryan anomali, şiddetli intrauterin yapışıklık, geçirilmiş histerektomi), gebeliğin önemli riskler getirebileceği medikal hastalığa sahip kadınlarda da taşıyıcı annelik uygulaması amacıyla IVF uygulanabilir. Genetik hastalıklar da veya dengeli kromozomal translokasyonlar da, IVF eşliğinde yapılacak preimplantasyon genetik tanı işlemi etkilenmiş bir çocuğun doğmasını engelleyecektir. Prematür overyan yetmezlik problemi olan ve üreme çağını geçmiş kadınlarda, genç bayanlardan oosit bağıışı ile birlikte yüksek IVF başarısı mevcuttur.

2.3.2. IVF’de Prognostik Faktörler

IVF siklusuna başlamadan önce maternal yaş, over kapasitesi ve önceki üreme performansı değerlendirilmelidir.

Genç ve normal over kapasitesine sahip kadınlarda gebelik ihtimali, yaşlı ve kapasitesi daha düşük olanlara göre daha yüksektir. Daha önceden bir tane canlı doğumu olanlar nulliparlara göre daha şanslıdır. Azalmış over kapasitesi hariç diğer infertilite tanılarının ve sebeplerinin IVF başarı şansı üzerine etkisi yoktur.¹⁶

2.4. Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon Protokolleri

KOH uygulamalarında mümkün olduğunca çok sayıda ve iyi kalitede oosit elde edilmesi amaçlanmaktadır. İyi sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi için gerekli olan KOH protokolü, her hasta için kendi özellikleri doğrultusunda planlanmalıdır. Bireysel olarak seçilen uygun bir KOH protokolü tedavide başarı şansını arttırdığı gibi, iptale giden siklus sayısı da azalmaktadır.

Hastanın over kapasitesi, yaşı, antral folikül sayısı, daha önce geçirilmiş over cerrahisi öyküsü, çiftin önceki sikluslarından elde edilen cevap deneyimi, endometriozis ve/veya polikistik over sendromunun varlığı uygun protokolün kişiselleştirilebilmesi için önemli değişkenlerdir.

2.4.1. Doğal Siklus Protokolü

Doğal IVF siklusu mümkündür; fakat siklus iptali şansı yüksektir. Folikül ve oosit doğal olarak seçilir ve hipotalamo-pitüiter-ovaryan aks baskılanmaz. Siklus başına başarı şansı düşüktür ve doğal siklularda sadece bir tane oosit ve tek embriyo elde edilir. Over uyarımına cevap vermeyen ve uyarımın medikal olarak sakıncalı olduğu durumlarda seçenек olabilir.

2.4.2. Modifiye Doğal Siklus Protokolü

Doğal siklus takibi yapılır. Seçilen folikülün çapı 12-13 mm'ye ulaştığından itibaren prematür ovulasyonun engellenmesi amacı ile GnRH (Gonadotropin relasing hormon) antagonisti başlanır. Aynı günden itibaren 150 IU FSH veya human menopozal gonadotropin (HMG) tedaviye eklenir.

2.4.3. Klomifen Sitrat Protokolü

Gelişen foliküllerin sayısını artırmak için kullanılabilir. Normal ovulatuvar kadınlarda 2 veya daha fazla folikül geliştirir. Siklus iptal oranları doğal siklulardan daha düşük, oosit, embriyo ve gebelik oranları daha yüksektir.

2.4.4. Klomifen Sitrat ve Eksojen Gonadotropin Protokolü

Klomifen sitrat gonadotropinlerle kombine edilebilir. Tek başına KS tedavisine göre eksojen gonadotropinle yapılan ardışık tedavi daha başarılıdır. GnRH antagonistleriyle erken LH salınımını engellemek için kombine edilebilir; fakat maliyet artar.

2.4.5. Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) Agonistleri ile Yapılan Down Regülasyonun Sonrasında Eksojen Gonadotropin Uyarımı Uzun (Long) Protokoller

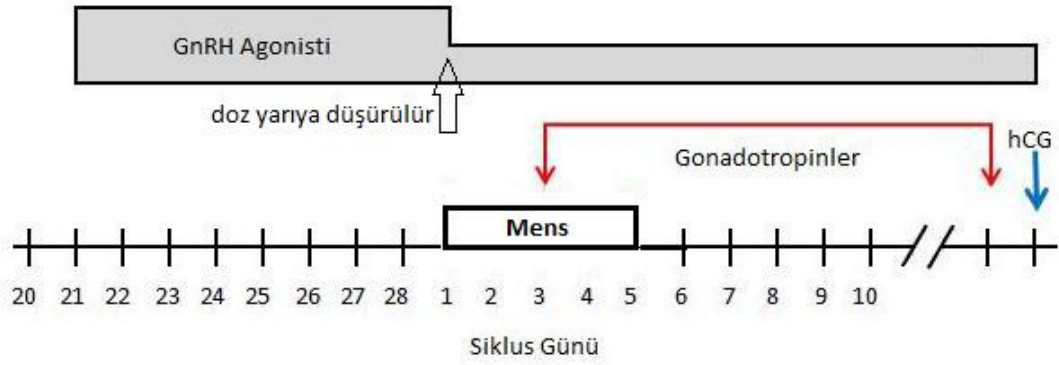
Uzun etkili GnRH agonistlerinin ortaya çıkması ile YÜT'de endojen hipofizer gonadotropin stimülasyonunu baskılamak ve erken LH salınımını engellemek mümkün olmuştur. GnRH analogları hipofizden salınan FSH ve LH seviyelerini azaltır, foliküler gelişimi durdurur. Uzun protokol, YÜT için uzun yıllar tercih edilen stimülasyon protokolü olmuştur. Tek dezavantajı, uzun süreli agonist tedavisinin, takip eden eksojen

gonadotropin tedavisine yanıtı azaltmasıdır. Dolayısıyla uygun foliküler gelişimi sağlamak için kullanılan total gonadotropin dozu ve miktarını arttırmak gerekebilir.¹ En çok kullanılan GnRH agonistleri; löprolid asetat (cilt altı enjeksiyon) ve nafarelin asetatdır (intranazal olarak uygulanır). Buserelin (ciltaltı veya intranazal uygulanır) ve triptorelin (ciltaltı) de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu protokolde GnRH agonisti enjeksiyonuna tedaviden önceki siklusun midluteal (genellikle 21. gün) fazında başlanır. Gonadotropinlerle indüksiyona başlamadan hemen önce GnRH reseptörlerinde yeterli down-regülasyon meydana gelmiş olur. GnRH agonist tedavisi (örneğin 1 mg/gün dozunda leuprolid asetat) adet dönemine ya da gonadotropin stimülasyonuna kadar uygulanır. Daha sonra hCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edilir. GnRH agonist uygulaması ile depolanmış hipofizer gonadotropinler birden salınır (flare etki). Ancak bu hafif artışın, foliküler gelişimi sağlayabilecek bir etkisi yoktur.^{19,20} GnRH agonist tedavisine erken foliküler fazda da başlanabilir. Ancak down regülasyonu sağlamak için gereken süre uzar ve bu durumda kistik folikül gelişimi daha fazladır.¹⁹

Gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce serum E2 seviyelerini ve overyan foliküler aktiviteyi değerlendirmek gerekir. Serum E2 < 40 pg/ ml olmalı ve bazal USG ile 10-15 mm çapından büyük foliküler kist izlenmemelidir.¹ Bazı araştırmacılar, foliküler kist oluşumunun gonadotropin stimülasyonuna iyi cevap oluşmayacağını bir işareti olduğunu ve düşük sayıdaki oosit ve embriyo sayısı nedeniyle, kötü bir IVF başarı oranı sağlayacağını iddia etmektedir. Bazı araştırmacılar ise etkisi olmadığını iddia etmektedir.^{21,22}

Hipofizer baskılanma saptanmış ise hastanın yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), antral folikül seviyesi ve önceki ovülasyon indüksiyonuna verdiği optimum cevaba göre bireysel gonadotropin dozu ile uyarım yapmaya başlanır. Genel olarak başlangıçta 150 veya 300 IU üriner FSH (üFSH), rekombinant FSH (rFSH) veya üriner menotropin (hMG) dozu uygulanır. Step-up ya da step-down protokolü kullanılabilir. Ancak step-down protokolü daha çok tercih edilen protokoldür. Çoğu kadın 7-12 günlük bir uyarı dönemi gerektirir. Genelde hedef en az 2 tane 17-18 mm çapında folikül elde etmektir ve ideal olarak birkaç tane 14-16 mm arasında folikül olabilir. Hedeflenen folikül sayısına ulaşıldıktan sonra son oosit matürasyonu için 5000-10000 IU hCG verilmelidir. Eş dozda rekombinant hCG yaklaşık 250 mcg'dır ve uygun bir alternatif yaklaşımdır.²³



Şekil 1. GnRH agonisti ile uzun protokol

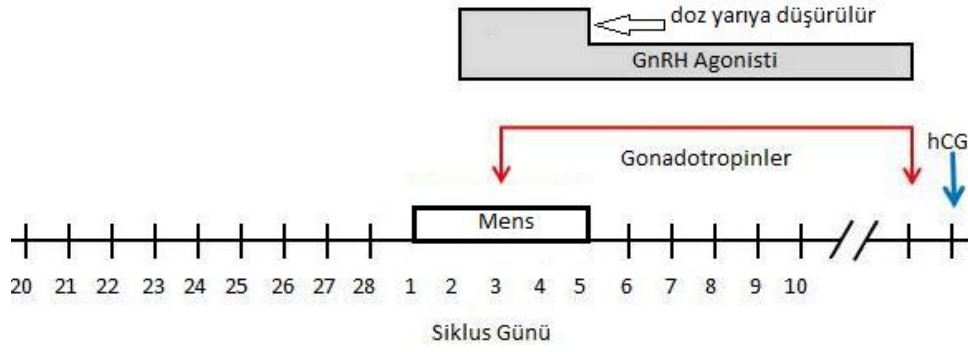
2.4.6. GNRH Agonisti ve Eksojen Gonadotropinlerle Yapılan Kısa veya Flare Protokoller

Kısa protokolde gonadotropinlerin flare-up etkisinden yararlanılır. Hem uzun dönemli bir GnRH agonistinin ilk baştaki agonistik etkisini, hem de daha uzun tedavi döneminde uyarılan endojen gonadotropin salgısındaki baskılanmayı sağlaması açısından uygun alternatif yaklaşımlardır.^{24,25}

Bu protokolde GnRH agonisti siklusun 2-4. günlerinde uygulanır, daha sonra dozu azaltılır ve gonadotropin enjeksiyonuna adetın 3. günü başlanır. Eğer gerek olursa gonadotropin dozunda oynamalar yapılabilir. HCG zamanı ise tıpkı diğer protokollerde olduğu gibidir.

Kısa ve uzun protokolleri karşılaştıran 7 adet klinik çalışmayı içeren meta analizde, her iki grupta benzer siklus iptali ve gebelik oranları saptanmıştır.^{26,27}

Ultra kısa GnRH agonist protokolünde ise flare etkiyi stimüle etmek için agonist tedavisi 3 gün boyunca verilir ve sonra kesilir. Tedaviye sadece gonadotropin ile devam edilir. Kısa ve uzun protokollere göre erken LH artışı daha sıktır. Ultra kısa protokol; kısa ve uzun protokollere göre daha düşük başarı oranına sahiptir ve nadiren uygulanır.

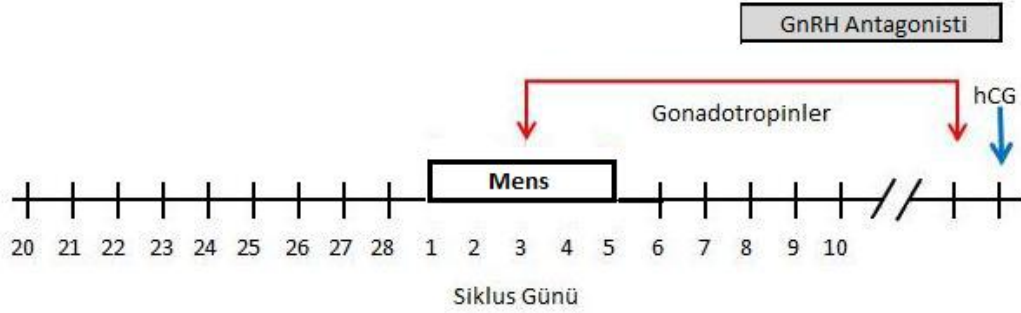


Şekil 2. GnRH agonisti ve ekzojen gonadotropinlerle ardışık olarak yapılan kısa ya da flare protokoller

2.4.7. GnRH Antagonist Eklenecek Yapılan Eksojen Gonadotropin Protokoller

GnRH antagonistleri doz bağımlı şekilde GnRH reseptörlerini kompetitif bloke ederler, flare etki yaratmaz ve gonadotropinleri süprese ederler. Tedavi süresi agonistlere oranla daha kısadır, desensitizasyon periyodu gerektirmezler, foliküler evrenin geç aşamasına kadar uygulanabilirler ve kullanılan gonadotropin dozu ve süresi daha azdır. Dolayısıyla standart uzun protokolden fayda görmeyen zayıf cevaplı olgularda antagonist tedavisi başarılı olabilir. Agonistlerle karşılaştırıldığında antagonistlerin etkisi oldukça doza bağlı olup etki mekanizması endojen GnRH ile antagonist arasındaki dengeye bağlıdır.²⁸ OHSS riski, agonistlerden daha azdır.^{29,30} Günlük düşük dozlarda uygulandığı zaman tedaviye mutlak uymak gerekir. Agonistlere göre endojen gonadotropin salgısını daha kesin durdurmaktadır. Ayrıca uzun agonist protokol kullananlara göre antagonist tedavisi alanlarda gebelik oranları hafif bir düşüklük gösterebilir. Bunun nedeni GnRH antagonistlerinin folikülogenez, blastomer oluşumu ve endometrial gelişmede önemli bir yere sahip mitotik programlamayı etkilemesinden dolayı olabilir.^{31,32} Ganirelix ve cetrorelix klinik kullanımda olan GnRH antagonistleridir. Prematür LH yükselmesini önleyen minimum doz 0,25 mg/gün'dür. Subkutan olarak uygulanır.^{33,34} Tedaviye genellikle gonadotropin tedavisi başladıktan 5-6 gün sonra başlanır (sabit protokol- bu protokolle agonistler kadar kuvvetli şekilde LH yükselmesi önlenemez) ya da hastanın cevabına göre düzenlenir (esnek protokol-önde giden folikül 13-14 mm olduğunda tedaviye başlanır). Her iki yöntemde de hCG enjeksiyonuna kadar medikasyona devam edilir. GnRH antagonist protokolleri özellikle normal kapasiteli kadınlar için uygun tedavidir. Özellikle agonistlere göre OHSS

sıklığının daha az olması ve son oosit matürasyonu için hCG yerine GnRH agonisti kullanılması imkanını sağlaması ilgiyi polikistik over sendromlu hastalardaki kullanımına çekmiştir.



Şekil 3. GnRH antagonisti ile yapılan protokoller

2.5. OHSS

Ovulasyonun gonadotropinlerle uyarılması infertilite tedavisinde görülen en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Gonadotropin uygulaması başarılı olmakla birlikte ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. OHSS eksojen gonadotropin uygulaması sonucu oluşabilen ve hayatı tehdit edebilen iatrojenik bir komplikasyondur. OHSS nadiren klomifen sitrat (KS) ile indüklenmiş siklularda ve aşırı human koryonik gonadotropin artışı ile beraber olan durumlarda da (çoğul gebelikler, molar gebelik) gözlenebilir.¹ Çok nadir olarak spontan gebeliklerde de gözlenebilir ve FSH reseptör mutasyonu ile ilişkili olabilir.²

OHSS, overyan çap artımının neden olduğu abdominal rahatsızlık ile başlayan daha ileri formunda overlerin kistik hal alması nedeniyle abdominal distansiyon, ağrı, bulantı, kusmaya neden olan, ancak ultrasonografi ile tespit edilen asit formasyonunu takiben daha ağır formlarda arteriyel dilatasyon, artmış kapiller permeabilite, ekstravasküler proteinden zengin eksüdanın periton, plevra hatta perikardial boşlukta birikmesine sekonder olarak ciddi hipalbuminemi, batında asit, plevral ve perikardiyal efüzyon, hemokonsantrasyon, vazokonstriktör ve antinatriüretik faktörlerin aktivasyonu, hipovolemi, oliguri, elektrolit imbalansı, hiperkoagulasyon, tromboembolik fenomenlerle seyreden ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen iatrojenik bir komplikasyondur.³

2.5.1. OHSS İnsidansı

OHSS insidansını doğru şekilde hesaplamak zordur. Çünkü tarihsel olarak farklı klasifikasyon şemaları kullanılmıştır. İnsidansı tedavi ve hasta gurupları arasında varyasyon göstermektedir. OHSS'nin yayınlanmış insidansı değişik çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Daha da ötesi, bu çalışmalar ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler veya KS veya IVF sırasında overyan stimülasyon gibi değişik klinik durumlarla da ilişkilidir. IVF uygulamalarından önce gonadotropinlerin kullanıldığı çalışmalarda yayınlanmış OHSS insidansı, Schenker ve Weinstein tarafından OHSS'nin hafif formu için % 8,4 ile % 23, orta formu için % 0,005 ile % 7 ve ağır formu için % 0,008 ile % 10 arasında bildirilmiştir.³ Aynı yazarlar klomifen sitrat kullanıldığında 8029 siklusta OHSS'nin hafif formunu % 13,5 olarak yayımlarken, orta ve ağır OHSS'yi sporadik olarak tanımlamışlardır.

IVF vakalarında ise OHSS'nin insidansı, orta formda % 3 ile % 6 arasında, ağır formda ise % 0,1 ile % 2 arasında yayınlanmıştır.³ Çok az klinik semptom veren OHSS'nin hafif formu IVF sikluslarının % 20 ile % 33'ünde oluşmuştur.³ Abramav ve arkadaşlarının İsrail de yaptığı en büyük kohort tipi çalışmada, overyan indüksiyonu takiben gelişen ağır OHSS vakaları değişmez iken, IVF'i takiben gelişen ağır OHSS vakalarının insidansı % 0,06'dan (1987) % 0,24'e (1996) yükselmiştir.³ Benzer şekilde 2003 yılında Cunha-Filho ve arkadaşları tarafından hospitalizasyon gerektiren OHSS vakalarında bir yılda % 0,9'dan % 1,8'e artış olduğu rapor edilmiştir. Son olarak WHO OHSS insidansını tüm stimülasyon siklusları için % 0,2-% 1 olarak hesaplamıştır.³

2.5.2. Risk Faktörleri

Önceki OHSS Öyküsü: Daha önceden OHSS gelişen bayanlar tekrarlayan sikluslarda artmış riske sahiptir.³

Yaş: Çoğu çalışma OHSS gelişen bayanların gelişmeyenlere göre daha genç olduğunu göstermiştir. Fakat yaş için belirlenmiş bir sınır değeri yoktur.

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Düşük vücut ağırlığı 2003 yılında ASRM tarafından risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Yapılan iki çalışmada pozitif korelasyon saptanmıştır. Diğer üç çalışmada ise bu korelasyon saptanamamıştır. OHSS riskini saptamada kullanışlı bir markır olarak gözükmemektedir.³

Allerji Öyküsü: Enskog ve arkadaşları overlerde OHSS’de meydana gelen patofizyolojik değişikliklerden dolayı immünomodülatör sitokinlere artmış inflamatuvar cevap nedeniyle immünolojik sensitif hastaların OHSS riski taşıyabileceğini düşünmüşlerdir. Yazarlar 18 ağır OHSS’li hastanın allerji prevalansında anlamlı artış bulmuş ve bu gözlemin daha büyük bir çalışmada değerlendirilmesini önermişlerdir.³

İnfertilite Etiyolojisi: Primer veya sekonder infertilite ile OHSS arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. İnertilitenin süresinin OHSS sıklığını etkilemediği gösterilmiştir.³

PKOS: Oligomenore OHSS için bir risk faktörüdür. Ovülasyon indüksiyonu sonrası, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre grup II oligomenoreik anovulatuvar hastalarda, grup I hipogonadotropik amenoreli hastalara göre daha fazla OHSS görülmektedir. IVF sikluslarında bile PKOS’un OHSS için major risk faktörü olduğu kabul edilmiştir.³⁵ Şiddetli OHSS’li hastaların % 63’ünde ultrasonografik olarak PKOS saptanmıştır.³⁶ Tibi ve ark. normoovulatuvar hastalarda bir overde 4-8 mmden büyük 10 veya daha fazla folikülün varlığının abartılı overyan cevap için ortam hazırladığını ve OHSS için riskte olduklarını düşünmüşlerdir.³ Brinsden ve ark. bu duruma sahip hastaların PKOS’un klinik ve biyolojik işaretlerinin yokluğunda bile artmış OHSS insidansına sahip olduğunu düşünmüşlerdir.³⁷ Bu görüş “kolye işareti” olarak tanımlanmıştır ve PKOS’ un diğer klinik veya biyolojik belirtilerinin yokluğunda artmış OHSS riskini göstermektedir. Bazı araştırmacılar over içi kan akımını ölçmüş OHSS ağırlığı ile stimüle overlerdeki düşük rezistanslı kan akımı arasında yakın ilişki bulmuşlardır.

PKOS’ un diğer belirtilerinin yokluğunda LH/FSH oranının >2 olması da OHSS için risk faktörü olarak kabul edilmiş, 128 vakalık bir seride LH/FSH oranının artışının androjen östrojen dönüşümünü engellediği ve OHSS gelişimi için riskli olduğu düşünülmüştür.³

Anti Mülleryan Hormon (AMH): Nakhuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek bazal serum AMH seviyeleri OHSS için primer risk faktörü olarak tanımlanmıştır.³ Lee ve arkadaşları tarafından bazal serum AMH sınır değeri 3,6 ng/ml alındığında % 90,5 duyarlılık ve % 81,3 özgünlük ile OHSS’yi predikte edebileceği söylenmiştir.³

FSH Reseptör Polimorfizmi: Spontan OHSS gelişen vakaların etyolojisinde sorumlu bulunmuştur.

İndüksiyon Ajanları: Yüksek dozda eksojen gonadotropinlerin kullanımı OHSS riskini artırmaktadır. Bir metaanalizde rekombinant FSH ile üriner FSH preparatları arasında OHSS gelişimi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Antagonistlerle ilgili yapılan bir metaanalizde uzun protokol down regülasyon olgularına göre daha az ciddi OHSS geliştiği görüşü desteklenmemiştir.

Östradiol Seviyeleri: Çoğu araştırmacı overyan stimülasyon esnasında yükselen E2 seviyeleri ile OHSS arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Östradiol seviyeleri OHSS gelişen hastalarda kontrol gurubuna göre belirgin yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda prediktif E2 değeri saptanmaya çalışılmıştır. Bir çalışmada E2 konsantrasyonu 3500 pg/ml'nin altında alındığında hiçbir OHSS gelişen hasta gözlenmemiş. E2 konsantrasyonu 3500 pg/ml–5999 pg/ml arasında ve 6000 pg/ml üzerinde alındığında, hastaların sırası ile % 1,5 ve % 38'inde OHSS gelişmiş. Yine antagonist siklularda E2'nin OHSS'yi öngörmedeki güvenilirliği düşük bulunmuş. Bazen düşük E2 seviyelerinde de OHSS gelişebilmektedir veya yüksek E2 seviyeleri normal siklularda da görülebilmektedir. Sınır değeri 6000 pg/ml ve üzeri alındığında prediktivitesi artmaktadır.³ OHSS riskini azaltmada E2 monitorizasyonu efektif bulunmuş. Tüm bunlara rağmen maksimum östradiol değeri tek başına yeterli bir prediktif faktör değildir.

Östradiolün Yükseliş Şekli: Östradiolün stimülasyon sırasındaki artış biçimi risk faktörü olarak gösterilmiştir.³

Folikül Sayısı ve Çapı: Birçok çalışmada preovulatuvar folikül sayısının fazlalığı OHSS için risk faktörü olarak bulunmuştur. Folikül sayısı ve boyutu açısından birçok çalışmada farklı eşik değerler saptanmıştır.

Oosit Sayısı: Üremeye yardımcı tedavi siklullarında elde olunan oosit sayısı ile OHSS riski korele olarak artmaktadır. Bir çalışmada 20 altında oosit toplandığında hiçbir hasta şiddetli OHSS geliştirmemiş.³ Yine 20-29 oosit toplandığında hastaların % 1,4'ünde OHSS gelişmiş. Fakat 30 üzerinde oosit toplandığında hastaların % 22,7'sinde hastalık saptanmış. Başka bir çalışmada yine 30 üzeri oosit toplandığında % 14 OHSS saptanmış.³

Çoklu Kriter Kombinasyonu: Östradiol konsantrasyonu ve folikül sayısı ve/veya toplanan oosit sayısı sıklıkla OHSS'yi predikte etmede birlikte kullanılır. Asch ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı çalışmada; E2 konsantrasyonu 6000 pg/ml üzerinde olduğunda ve 30'dan fazla oosit toplandığında şiddetli OHSS insidansı % 80 bulunmuş.

Overyan Ürünler: Enskog ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada inhibin A ve inhibin B üzerinde araştırma yapmışlar. OHSS geliştiğinde inhibin A seviyeleri yüksek bulunmuş. İnhibin B'nin pik seviyeleri OHSS gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Abramov ve arkadaşları (1997) VEGF ve diğer interlökinlerin OHSS'yi tahmin etmede yardımcı olabileceğini söylemiştir. Yine McElhinney ve arkadaşları (2002) çalışmalarında OHSS gelişmeyen vakalarda bir VEGF inhibitörü olan α 2 makroglobulini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır.

Ek olarak ovulasyonun tetiklenmesi için hCG kullanımı da hiperstimülasyon riski olan olgularda OHSS gelişimini tetikleyecektir. Bu durumda doz azaltılması, LH uygulaması, antagonist sikluslarında GnRH analogunun ovulasyonun tetiklenmesi için uygulanması gibi alternatif yöntemler bulunmaktadır. Yine YÜT sikluslarında luteal faz desteği olarak hCG kullanımı riski artırmaktadır. Oluşan gebeliğin kendisi de sendromun süresi ve ağırlığını artırmaktadır. Yine A kan grubu Binder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken tip OHSS ile ilişkili bulunmuş.

2.5.3. OHSS Sınıflandırması

OHSS'yi sınıflamada literatürde birçok sınıflama kullanılmıştır. En popüler klasifikasyon Golan ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı sınıflamadır. Sonrasında Navot ve arkadaşlarının (1992) ve Rizk ve Aboulghar'ın (1999) sınıflamaları da yayınlanmıştır. Golan ve arkadaşları ile Navot ve arkadaşlarının sınıflamaları Tablo 5'te verilmiştir.³⁸

Tablo 5. OHSS sınıflaması³⁸

	Hafif	Orta	Şiddetli	
Golan ve ark.	<u>Grade 1:</u> Karın şişkinliği ve rahatsızlığı <u>Grade 2:</u> Grade1 + bulantı, kusma ve/veya diare, genişlemiş overler (5-12 cm)	<u>Grade 3:</u> Grade2 + USG de asit varlığı	<u>Grade 4:</u> Grade 3 + asitin klinik bulgularının varlığı ve/veya hidrotoraks ve solunum güçlüğü	<u>Grade 5:</u> Grade 4+ hemokonsantrasyon artmış kan vizkozitesi koagulasyon anormallliği ve azalmış renal perfüzyon.
Navot ve ark.	-		Şiddetli	Kritik
			Değişken boyutta büyümüş over; masif asit +/- hidrotoraks Htc>% 45 WBC>15000 Oliguri Kreatinin 1,0-1,5mg/dl Karaciğer disfonksiyonu	Değişken boyutta büyümüş over; masif asit +/- hidrotoraks Htc>% 55 WBC>25000 Oliguri Kreatinin >1,6 Renal yetmezlik Tromboembolik fenomen Respiratuar distres sendromu

OHSS'nin erken ve geç olmak üzere iki klinik formu bulunmaktadır. Erken OHSS stimülasyona overyan cevap ile ilişkilidir ve oosit toplamasını takiben 9 gün içinde ekzojen hCG uygulamasıyla oluşan akut etkidir. Buna zıt olarak geç OHSS 10 günden sonra ortaya çıkar ve overyan cevaptan çok embriyonun implantasyonu ile endojen hCG üretimine veya luteal faz desteği için verilen hCG'ye bağlıdır.

2.5.4. OHSS Patofizyolojisi

OHSS'nin oluşmasında en önemli olay, OHSS sırasında artmış kapiller geçirgenliğe bağlı olarak intravasküler alandaki proteinden zengin sıvının üçüncü boşluklara kaymasıdır. Histamin, serotonin, prostaglandinler, prolaktin ve daha birçok madde geçmişte suçlanmıştır. Bu faktörlerin rolünü destekleyen bilgiler net değildir.^{39,40} Son dönemde başka faktörlerin rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Renin anjiyotensin kaskadına ait faktörler, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrosis faktör alfa (TNF α), VEGF, Endotelin-1 gibi sitokinler ve von Willebrand Faktör (vWF) üzerinde durulmaktadır.

2.5.4.1. Histamin ve OHSS

Yapılan hayvan çalışmalarında, antihistaminik preparatların eklenmesiyle OHSS'nin bloke olabileceği bildirilmiştir.⁴¹ Antihistaminiklerle tedavi edilen grupta

kontrol grubuna göre hiperstimülasyonun daha hızlı gerilediği bildirilmiştir.⁴² Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda OHSS' li grup ile kontrol grubu arasında histamin seviyeleri arasında fark bulunmamıştır.⁴³

2.5.4.2. Östrojen ve OHSS

HMG ve hCG ile ovulasyon indüksiyonunu takiben oluşan OHSS'de asit sıvısında ve serumda özellikle östrojen olmak üzere steroidlerin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle östrojenin kapiller permeabiliteyi arttırdığı düşüncesi şaşırtıcı değildir. Diğer yandan yüksek doz östrojenin yalnız başına eklenmesinin klinik hiperstimülasyon oluşturmadığı bilinmektedir. Deney hayvanlarında overlerin ekstraperitonealizasyonu ile OHSS önlenememiştir.⁴⁴ OHSS'li hastalarda artmış kapiller permeabilitenin yüksek östrojen seviyelerinden çok hMG, hCG stimülasyonundan sonra overlerden salınan metabolitlere bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.5.4.3. Prostaglandinler ve OHSS

İlk yapılan çalışmalarda bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazinin asit oluşumunu, plevral efüzyonu ve bu sendromda görülen hipovolemiyi önlediği bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda ağır OHSS'de kullanılan indometazin ile değişik sonuçlar alınmıştır. Sonuç olarak prostaglandinlerin OHSS sürecinde tetik çekip çekmediği kanıtlanmış değildir.

2.5.4.4. HCG ve OHSS

Ciddi OHSS gelişiminin dışarıdan verilen hCG veya gebeliğin getirdiği endojen hCG stimülasyonuna bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Stimülasyon sırasında hCG hem ovulasyonu tetiklemek hem de luteal fazı desteklemek için verilir. Endojen LH pikinin olduğu siklularda OHSS nadir görülmektedir.⁴⁵ HCG'nin LH'ya göre yarı ömrünün daha uzun ve biyolojik aktivitesinin daha fazla olmasından dolayı OHSS gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Östrojen konsantrasyonunun çok yüksek olduğu durumlarda hCG'yi kısıtlamanın OHSS gelişimini önlediği ama ovulasyonun gerçekleşmesini de önleyebileceği bildirilmiştir. HCG uygulamasının OHSS oluşma riskini anlamlı derecede artırdığı bulunmuştur.⁴⁶

2.5.4.5. Renin-anjiotensin sistemi ve OHSS

Renin-anjiotensin-aldosteron kaskadının lokal aktivasyonunun endotelial hücreler üzerinden artmış kapiller permeabilite ve neovaskülarizasyona neden olarak sendromun ciddi formunun muhtemel sebebi olabileceği düşünülmüştür. Navot ve ark. OHSS'li hastalarda plazma renin aktivitesi ve aldosteronu çalışmış olup, plazma renin aktivitesi ve OHSS ağırlığı arasında direkt korelasyon bulmuşlardır. Plazma renin aktivitesi ile progesteron ve östradiol konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. OHSS gelişen siklularda, özellikle gebelik varlığında hastalarda plazma aldosteron düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlardır.⁴⁷ Renin-anjiotensin sisteminin, arterial vazokonstriksiyonu, arterial permeabiliteyi, prostaglandin ve aldosteron sentezini artırma yönündeki aktivitesi OHSS'deki birçok klinik fenomeni açıklamaktadır.⁴⁸ Bir anjiotensin konverting enzim inhibitörü olan enalaprilin OHSS insidansını % 40 azalttığı bildirilmiştir.⁴⁹ Bu çalışma anjiotensin II'nin kilo artımı, üçüncü boşluklara sıvı birikimi ve OHSS' deki intravasküler sıvı azalmasında anlamlı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber renin-anjiotensin sisteminin mi OHSS'yi tetiklediği veya OHSS'ye sekonder mi olduğu henüz net değildir.

2.5.4.6. OHSS ve TNF α

Over düzeyinde TNF α atrezi veya luteoliz ile ilişkili bulunmuştur. Ağır OHSS'de TNF α 'ın anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu bulgular TNF α 'nın OHSS'nin patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

2.5.4.7. OHSS ve VEGF

Aynı zamanda vasküler permeabilite faktör (VPF) olarak bilinen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vasküler endotelium için mitojenik olan potent bir anjiogenik faktördür. VEGF'ün insan ovaryumunda üretilip, sekrete edilmesi bu büyüme faktörünün hem siklik anjiogenezis hem de vasküler permeabilitenin regülasyonunda rol aldığını ve overyan folikülogenezis ve reproduktif fonksiyon için oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir. VEGF, histamine göre 1000 kat damar geçirgenliğini arttırabilen potent bir vazoaktif proteindir. Foliküler sıvıdaki VEGF seviyesinin serum veya peritoneal sıvıya göre hCG uygulamasından 36 saat sonra yaklaşık 100 kat fazla olduğu bildirilmiştir.⁵⁰ İn vitro fertilizasyon hastalarında

ovulasyon induksiyonu sonrası OHSS gelişen hastaların serum ve foliküler sıvısında VEGF gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.⁵¹ McClure ve ark. OHSS'deki asit oluşumunda VEGF' un major kapiller permeabilite faktörü olduğunu bulmuşlar ve spesifik VEGF antikoru ile kapiller permeabilitenin % 70 nötralize edildiğini bildirmişlerdir.⁵¹ VEGF plazma seviyesinin bu sendromla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.⁵²

2.5.5. OHSS'den Korunma

OHSS tedavisinde kesin tanının ve aktif önlemenin çok önemli olduğu belirtilmiştir.^{53,54} Araştırmacılar overyan stimülasyon boyunca OHSS'nin kesin tanısı için USG kullanımı ve foliküler gelişimin endokrin monitörizasyonunun kombine edilmesini tavsiye etmişlerdir.⁵⁵

2.5.5.1. Endokrin Monitörizasyon

Yapılan bir çalışmada 70 ovulasyon döngüsünde plazma 17- β östradiol ve 24 saatlik üriner östriol glukronid ve USG kullanımı kıyaslanmıştır. Plazma östradiolü, hiperstimülasyon skorunun en iyi göstergesidir. Plazma östradiol seviyesi < 1000 pg/ml olduğunda OHSS görülmemekte ve östradiol > 4000 pg/ml olduğunda tüm gebelerde OHSS ortaya çıkmaktadır.⁵⁶

2.5.5.2. USG ile Foliküler Monitörizasyon

USG'nin gebeliğe yardımda foliküler gelişimin monitörizasyonunda geniş kullanımı vardır. OHSS'de foliküllerin boy, sayı ve dağılım paternini göstermek için değerlidir. Tal ve arkadaşları, gelişmemiş folikül sayısı ve OHSS arasında pozitif korelasyon bulmuştur.⁵⁷

Donninger ve arkadaşları çalışmalarında stimülasyon öncesi overyan bazal volümün OHSS oluşmasındaki riskini araştırmıştır. Üç boyutlu USG ile overyan stimülasyondan önceki ve hCG enjeksiyon gününde ölçümler yapmışlardır. Araştırmada OHSS'yi göstermek için günlük transvaginal renkli doppler kullanılmıştır. OHSS ve bazal overyan volüm arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır.⁵⁸ Yazarlar riskli hastaların ortaya çıkmasında overyan volümetrinin fikir verdiğini belirtmişlerdir.⁵⁵

Moohan ve arkadaşları, intraoveryan kan akımı ve OHSS'nin ciddiyeti arasındaki ilişkiyi belirlemek için renkli TVUSG ve pulsed doppler görüntüleme kullanmışlardır. Yazarlara kontrol altındaki overyan hiperstimülasyonlu hastalarda OHSS gelişmesindeki risk hakkında intraoveryan vasküler direnç fikir vermiştir. Yazarlar östradiol seviyesi ve USG'nin OHSS'yi göstermede en iyi yöntem olduğunu söylemektedirler. USG ile folikül izlemi hCG vermek için en iyi zamanı belirlemek ve östradiol seviyesi ve USG'de küçük ve ara boyuttaki foliküllerin varlığı OHSS oluşma olasılığını göstermekte kullanılır.⁵⁹

2.5.5.3. OHSS'nun Önlenmesi

OHSS'nin önlenmesinde birinci basamak önceki OHSS ve PKO öyküsünün saptanmasıdır. Yine ovulasyon indüksiyonunda düşük dozlarda gonadotropinlerin kullanımı önemlidir. GnRH antagonistlerinin kullanımı da OHSS riskini azaltmada yüksek riskli hastalarda denenebilir. Yine hCG yapılmadan önce riskli hastalarda E2 seviyeleri düşene kadar gonadotropinlerin kesilmesi de (coasting) denenebilir. Oosit toplanması esnasında intravenöz Albumin verilmesi kullanışlıdır. Tüm embriyoların dondurulması geç OHSS gelişimini önlemekte; fakat erken OHSS gelişimini engellememektedir.

OHSS ovulasyon indüksiyonunun ciddi bir komplikasyonudur. Ciddi formlarında overyan genişleme, asit, hidrotoraks, elektrolit imbalansı, hipovolemi ve oligüri görülebilir.⁶⁰ Vasküler komplikasyonlar OHSS'nin en ciddi komplikasyonudur. Serobrovasküler tromboz veya arteriyal tromboz görülebilir. Respiratuar semptomlar plevral efüzyon ve akut respiratuar distres sendromudur (ARDS). Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu raporlanmıştır ve bunlar ölümcül olabilir.

Son 10 yıldır dünyada yapılan overyan stimülasyon sıklıkları artmıştır, ESHRE 2004 yılında Avrupa'da 367,066 siklus yapıldığını bildirmiştir.⁶⁰

OHSS'nin net bir etiyolojisi olmadığı için yapılan tedavilerde ampiriktir. En önemli yöntem OHSS'den korunmaktır. Yine tam olarak OHSS'yi önleyecek farmakolojik bir tedavi yoktur. Hastalıktan tamamen korunma da, siklus iptali dışında pek seçenek mümkün gibi durmamaktadır.⁶⁰

2.5.5.3.1. OHSS Açısından Riskli Hastaların Önceden Belirlenmesi

İki tip hasta OHSS geliştirme açısından risklidir. İlki; önceki stimülasyon sikluslarında OHSS geliştirmiş olanlar, ikincisi ise PKOS'lu hastalardır.

İlk gruptaki hastalar takip eden sikluslarda OHSS için tekrardan adaydırlar. Bu hastalara tedavi öncesi bilgi verilmeli riskler anlatılmalıdır. Düşük doz step up tedaviler bu hastalar için uygundur ve yakından takip edilmelidirler.⁶⁰

İkinci grup hastalarda ise OHSS gelişimi iyi bilinmektedir. Multipl intermediet ve immatür foliküller artmış OHSS riski ile ilişkilidir.^{35,61}

Hiperinsülinemik hastalarda, normoinsülinemik hastalara göre artmış OHSS riski vardır.⁶²

Overlerde artmış antral folikül sayısı (neckleack sign görünümü) klinisyeni duyarlılık açısından uyarmalıdır. Yine bazal over volümü ve OHSS arasında ilişki mevcuttur.⁵⁸

2.5.5.3.2. OHSS Riski Olan Hastalarda IVF İçin Stimülasyon Protokolleri

Gonadotropin Dozu: Hastalara stimülasyonu sağlayacak minimal dozda ilaç verilmelidir. Uygun tedavi süresini ve dozunu belirlemek zordur. Ne zaman gonadotropinlerin kesileceği ve final oosit tetiklenmesinin yapılacağı konusunda da birlik yoktur. Farklı folikül sayısı ve E2 seviyeleri kriter olarak kullanılmaktadır. Yine doğal siklus ve minimal stimülasyon protokolleri de yüksek siklus iptali riski taşımaktadır. Rizk and Aboulghar soft stimülasyonu önermişlerdir.⁶⁰ Bu düşük hCG ve düşük gonadotropin seviyeleriyle sağlanabilir. Başlangıç dozu olarak 150 IU gonadotropin dozu risk altındaki hastalara önerilebilir. Yine step down protokolüde daha önceki tedavi, yaş, kilo gibi parametrelerle kombine edilerek başlanabilir.⁶⁰

GnRH Agonistleri: Çoğu çalışmada uzun agonist protokoller OHSS ile ilişkili bulunmuştur. Bu protokolle geniş bir folikül kohortu gelişmektedir. Daha fazla folikül ise yüksek E2 seviyeleriyle ilişkilidir.⁶⁰

GnRH Antagonistleri: Yapılan faz III çok odaklı randomize çalışmalarda agonist ve antagonist protokoller arasında anlamlı fark saptanmamış. Yine yapılan bir Cochrane derlemesinde agonist ve antagonist protokoller arasında fark saptanmamış.³¹ Ters olarak prospektif randomize bir çalışmada multipl doz antagonist (Cetrorelix) ile long luteal agonist protokoller karşılaştırılmış ve agonist grupta daha fazla OHSS saptanmış.⁶³ Son

zamanlarda yapılan iki metaanaliz sonucunda antagonistlerde OHSS daha az saptanmış.⁶⁰ Al İnany ve arkadaşlarının çalışmasında antagonist grupta OHSS sebebi ile hastaneye yatışlar daha az saptanmış.⁶⁴ Başka bir metaanalizde ise gebelik oranları antagonist siklularda düşük bulunmuş.⁶⁵

2.5.5.3.3. Stimülasyon Esnasında Yüksek Riskli Hastaları OHSS'den Koruma

E2 Takibi: Hastalarda E2 seviyeleri OHSS ile tam olarak ilişkilendirilememiştir. Fakat literatürde yüksek E2 seviyeleri çoğu defa OHSS'de risk faktörü olarak gösterilmiştir.⁶⁰ E2 konsantrasyonlarının monitörizasyonu OHSS riskini azaltmada efektif bulunmuş. Genel görüş E2 konsantrasyonu takibinin, OHSS riskini belirlemede önemli bir markır olduğu yönündedir.⁶⁶

HCG'den Kaçınmak: Bilindiği üzere hCG OHSS riskini artırmaktadır. HCG yapmamak önceleri siklus iptali pahasına sık kullanılan bir OHSS' den korunma yöntemi idi. Siklus iptaline kadar gidebileceğinden hasta ve doktor açısından karar verilmesi zor bir yöntemdir. Hangi E2 seviyesinden sonra hCG yapılmayacağı ise klinikler arasında farklılıklar göstermektedir. Genel görüş 3000 pg/ml üzerinde hCG yapılmamasıdır.⁶⁷ Son zamanlarda pek kullanılmayan bir yöntemdir.

Coasting: Coasting işlemi hastalara yüksek E2 seviyeleri düşene kadar gonadotropinlerin yapılmaması ve hCG eklenmesinin geciktirilmesidir.

Bu esnada hipofizer desensitizasyona devam edilir. Bu yöntemle küçük foliküllerin büyüyerek FSH bağımsız hale gelmesi engellenir. Granüloza hücrelerinin artarak vazoaktif mediatörler salgılaması önlenmiş olur. Sonunda E2 seviyeleri güvenli seviyeye geldiğinde ovulasyon indüklenir.⁶⁸

Coasting işlemi şiddetli OHSS'yi önlemekte efektif bir metod olmasına rağmen, tamamen sendromun gelişmesini durduramamaktadır. Bir çalışmada GnRH agonist HMG/FSH sikluslarında uzamış coasting işleminin OHSS'nin yaşamı tehdit edici komplikasyonlarından koruyabileceğini söylemişlerdir.⁶⁹ Hastalara E2 değerleri 6000 pg/ml aşınca gonadotropinlerin verilmesi kesilmiş ve E2 seviyeleri 3000 pg/ml altına indiğinde 10000 IU hCG ovulasyonu tetiklemek için verilmiş. Coasting periyodunu takip eden 48 saat içinde E2 seviyeleri hızlı düşüş göstermiş. Coastinge 4-9 gün arasında devam edilmiş. Sonuçta 17 siklusun 6 tanesinde canlı gebelik elde edilmiş ve hiçbir hastada şiddetli OHSS gelişmemiş.⁶⁹

Coasting çoğu klinik tarafından kullanılan bir yöntem olmasına rağmen ne zaman başlanıp ne zaman sonlandırılacağı üzerine bir konsensus yoktur.⁶⁸ Sık kullanılan bir protokolde overyan folikül sayısı > 20 ve E2 seviyesi >3000 pg/ml olduğunda başlanır. Gonadotropinler E2 seviyeleri <3000 pg/ml olana kadar verilmez. Coasting sırasında E2 <1000 pg/ml olur veya E2 de hızlı bir düşüş saptanır ise bu durum da gebelik oranlarında azalma ile ilişkili bulunmuş. Yapılan çalışmalarda 4 günden fazla süren coasting işleminin gebelik oranlarını kötü yönde etkilediği gösterilmiş.⁶⁸ Bu yüzden eğer over cevabı 4 günden uzun sürede düzelmez ise siklus iptali önerilmektedir.

Antagonist sikluslarda coasting yapıldığında E2 düşüşü daha hızlı saptanmış. Coasting süresini azaltarak gebelik oranlarındaki azalmanın önüne geçilebilir. Yine folikül çapları 14-15 mm boyutunu yakalamadan coasting yapılır ise folikül gelişimi tehlikeye girebilir.⁶⁸

Albumin: Oosit toplanması esnasında intravenöz verilen albuminin vazoaaktif mediyatörleri bağlayarak OHSS'yi önleyebileceği düşünülmüştür.⁶⁸ Beş kontrollü çalışmayı içeren Cochrane metaanalizinde toplam 378 hasta değerlendirilmiş. Albumin alan hastalarda ciddi OHSS anlamlı oranda az saptanmış. Fakat 976 kadın üzerinde yapılan tek merkezli başka bir randomize kontrollü çalışmada OHSS gelişimi açısından kontrol grubu ile albumin alan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamış.⁶⁸ Son kanıtlar oosit toplanması esnasında verilen albuminin OHSS'den korunmada yararının olmadığı yönündedir.⁶⁸ Ayrıca albumin bir kan ürünüdür, pahalıdır ve potansiyel yan etkileri mevcuttur.

HES (Hidroksietil Nişasta Solüsyonu): Albumine alternatif olarak sentetik bir plazma volüm genişletici HES oosit toplama esnasında hastalara verilmiş. Yapılan prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada HES anlamlı olarak OHSS insidansını azaltmış.⁷⁰ Fakat bu amaç için kullanıma girmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.⁶⁸

2.5.5.3.4. Ovulasyonun Uyarılması ve OHSS

HCG Dozu: Ovulasyon tetiklemede genellikle LH yerine üriner hCG kullanılmaktadır. Fakat devamlı luteotropik etkisi ve uzun yarı ömrü OHSS riskini artırmaktadır. Rekombinant LH ile hCG karşılaştırıldığında oosit gelişimi, luteinizasyon, oosit sayıları, embriyo ve gebelik oranları benzerdir.⁶⁸

Yapılan iki çalışmanın metaanalizinde LH ve hCG arasında şiddetli OHSS açısından fark saptanmamış.⁶⁸ Alternatif yaklaşım olarak GnRH antagonistleri kullanılan sikluslarda endojen LH'dan faydalanılabilir. Bu tip sikluslarda preovulatar hCG yerine GnRH agonisti verilebilir. Flare etkisi ile LH yükselmesi taklit edilir. LH yarı ömrü hCG den kısa olduğu için OHSS riski daha düşüktür.

Yapılan prospektif randomize bir çalışmada 2000 IU, 5000 IU, 10000 IU dozlarında hCG ovulasyonu tetiklemek için kullanılmış. Bunlardan 5000 IU ve 10000 IU arasında toplanan oosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmamış. Fakat 2000 IU olan grupta anlamlı olarak düşük oosit elde edilmiş.⁷¹ Bu yüzden 5000 IU hCG dozu OHSS'den korunmada mantıklı bir seçim olarak görünmektedir.

Rekombinant hCG: Yapılan randomize çalışmalarda uzun GnRH protokol alan hastalarda düşük doz rekombinant hCG, 10000 IU üriner hCG kadar efektif bulunmuş. Bunun yanında gebelik oranları implantasyon oranları ve OHSS oranları benzer bulunmuş.⁷²

Rekombinant LH: Ovulasyon tetiklenmesinde kullanılabilir. Düşük gebelik oranları ve zayıf cost etkinliği kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Tam olarak oosit matürasyonu için üretilmiş bir ticari formu yoktur ve bu açıdan kullanımı yeterince araştırılmamıştır.

GnRH Agonist Kullanımı: Tek doz GnRH agonist enjeksiyonu 34 saat boyunca kombine FSH ve LH salınımı ile sonuçlanır. Buna karşılık yapılan 5000 IU hCG intramusküler enjeksiyonunu takiben kanda 6 gün boyunca tespit edilebilir. Bu yüzden luteal fazda kısa LH aktivitesi nedeniyle GnRH agonistleri hCG'ye göre over stimülasyonu riskini azaltırlar.⁶⁰

Daha Sonra Transfer Etmek İçin Tüm Embriyoların Dondurulması (Kriyoprezervasyon): Yapılan bir çalışmada OHSS gelişimi açısından 33 yüksek riskli hasta izlenmiş ve hastalara taze embriyo transferi ertelenmiş. Ertelenen siklus sonrasında takip eden sikluslarda hastaların % 87'sine embriyo transferi yapılmış. Hastaların bir tanesinde ciddi OHSS saptanmış.⁷³ Başka bir çalışmada E2 konsantrasyonu 3500 pg/ml üzerinde olan hastalara tüm embriyolara elektif kriyoprezervasyon yapılmış. Bu uygulamanın sonucunda OHSS insidansı azalmazken şiddetinde azalma saptanmış.⁷⁴ Diğer bir çalışmada OHSS riski olan 23 hastalık bir grupta tüm embriyolar dondurulmuş. Bir hastada orta şiddette OHSS saptanmış ve

dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi ile % 32,6 gebelik oranı elde edilmiş.⁷⁵ Kriyoprezervasyonu takip eden stimüle edilmemiş sikluslarda yapılan embriyo transferi ile gebelik sonuçları başarılı görünmektedir.⁶⁰ Başka bir çalışmada folikül ve oosit sayısına bakarak OHSS eşiği saptanmaya çalışılmış. Optimum değerler 24 oosit ve 29 folikül değerlerinde saptanmış.⁷⁶ Aşırı over cavabında bu eşik değerleri kriyoprezervasyonda kullanmak siklus iptaline bir alternatif olabilir.⁶⁰ Bir Cochrane derlemesinde tüm embriyoların dondurulması veya taze embriyo transferi karşılaştırıldığında sonuçlarda bir farklılık saptanmamış.⁷⁷

Transfer Edilen Embriyo Sayısının Azaltılması: Tek embriyo transferi ile çoğul gebeliklerden korunulur. Bu yolla geç tip OHSS riski azaltılabilir.⁷⁸

İn vitro Matürasyon (IVM): OHSS'den korunmanın güvenli yolu overleri uyarmamaktan geçer. İn vitro matürasyon sikluslarında hafif uyarılmış ya da uyarılmamış overlerden immatür oositler toplanır. Toplanan oositler 24-48 saat boyunca kültür ortamında medyumda büyütülür. Daha sonra IVF-ICSI yapılır. Fertilizasyondan 2-3 gün sonra embriyolar transfer edilir. Sonuçta kullanılan ilaç dozu azaltılır, OHSS riskinden korur, hasta ziyaret sayısını azaltır.⁷⁹ Yapılan klinik çalışmalarda PKOS'lu hastalarda IVM ile embriyo transferi başına iyi implantasyon ve gebelik oranları saptanmış. Ovulatuvar bayanlarda IVM yapıldığında sonuçlar biraz daha düşük bulunmuş. IVM ile iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen fertilite tedavisinde ana tedavi olamamıştır. Nedenleri ise diğer konvansiyonel tedavilere göre teknikte zorluk, yaşayan çocuk oranlarının daha az olması, immatür insan oosit hücrelerinde mayotik spindle ve kromozomal anomalilerde artmış risk saptanmasıdır.⁷⁹

Metformin: İnsülinin VEGF protein salınımını ve üretimini artırdığı bilinmektedir. Metformin insülin sensitivitesini artırmakta hiperinsülinemi azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada IVF/ICSI siklusuna alınan 287 hastaya tedaviye başlamadan en az 5 hafta öncesinden başlanarak, tedavi esnasında ve luteal faz süresince metformin verilmiş. Kullanılan gonadotropin sayısında, stimülasyon süresinde, toplanan oosit sayısında, yerleştirilen embriyo sayısında anlamlı fark bulunmamış. Klinik gebelik oranlarında anlamlı fark bulunmamış. Metformin alan grupta ise OHSS insidansı daha az saptanmış.⁸⁰ Yine yapılan randomize plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, PKOS'lu hastalarda IVF/ICSI sikluslarında kısa dönem

metformin tedavisinin, stimölasyona yanıtta artış yapmadığı, OHSS gelişimini azalttığı, gebelik sonuçlarını iyileştirdiği saptanmış.⁸¹

Dopamin agonistleri: Dopamin agonistlerinin ilk olarak VEGF tarafından indüklenen vasküler geçirgenliği inhibe ettiği saptanmış. Yapılan hayvan modellerinde düşük doz Kabergolinin vasküler geçirgenliği luteal anjiogenezi etkilemeden düzelttiği saptanmış. Randomize kontrollü klinik bir çalışmada günde 0,5 mg Kabergolin oosit toplanması ile beraber hastalara başlanmış ve 3 hafta boyunca verilmiş. Diğer gruba ise Kabergolin verilmemiş. Her iki grupta benzer gebelik oranları, implantasyon ve düşük oranları bulunmuş. Yine erken OHSS Kabergolin alan grupta anlamlı olarak düşük saptanmış. Fakat geç OHSS insidansında farklılık saptanmamış.

Non Steroidal Antiinflatuar İlaçlar: Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada düşük doz aspirin tedavisi (günlük 100 mg, ovulasyon stimölasyonunun ilk günü başlanır) yüksek riskli hastalarda OHSS'den korunmada efektif olarak bulunmuş.⁸²

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler ve sentetik türevleri vasküler düz kas hücrelerinde VEGF gen ekspresyonuna inhibitör etki göstermektedirler. Vazodilatasyonun inhibisyonu ve vasküler permeabilite artışının engellenmesi ile inflamatuvar yanıt ve ödem formasyonu önlenir, bu da gelişen OHSS'nin erken bulgularında potansiyel terapötik etki sağlamaktadır. Kortikosteroid kullanımının OHSS'nin önlenmesinde yarar sağlayabileceği düşünülmüşse de koruyucu etkisi bulunamamıştır.⁸³

Luteal Faz Desteği: Cochrane derlemesinde luteal faz desteği olarak hCG ve progesterone karşılaştırılmış. Sonuçta hCG ile OHSS insidansında artış olduğu gösterilmiş.⁸⁴ Yine son zamanlarda yayınlanan National Institute for Clinical Excellence (NICE) kılavuzuna göre progesteron luteal destek için önerilmiştir.⁸⁵

Foliküler Aspirasyon: OHSS riskinden korunmak için overlerdeki luteinize granüloza hücre havuzunu azaltmanın faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bunun için hCG gününden önce bazı foliküllerin aspirasyonu önerilmiştir. Fakat aspirasyonun hCG yapılmasından ne kadar önce uygulanması gerektiği belirsizdir ve hastaya ek bir invaziv işlem yüklemektedir. Bu yöntem maliyetinin fazla, hasta konforunun az ve anestezi altında invaziv işlem gereksiniminin olması nedeniyle pek uygulanmamaktadır.

2.5.5.4. OHSS’de Klinik ve Laboratuvar Bulgular

OHSS’de klinik bulgular;

ESRE üremeye yardımcı tedavi uygulamalarının güvenliği ve kalitesi için yayınladığı rehberlerinde OHSS’nin klinik belirtilerini gruplandırmıştır. Bunlar klinik semptomlar, paraklinik belirtiler ve biyolojik bulgular olarak gruplandırılmıştır.⁸⁶

a. OHSS de sık rastlanan klinik semptomlar;⁸⁶

- Kasık bölgesinde rahatsızlık
- Karın çevresinde artış
- Bulantı, kusma
- Dispne
- Diare
- Solunum sıkıntısı
- Hızlı ağırlık artışı
- Oligüri, anüri

b. Paraklinik belirtiler;⁸⁶

- Genişlemiş overler
- Assit
- Plevral efüzyon
- Tromboembolizm
- Perikardiak efüzyon

c. OHSS ile ilişkili laboratuvar bulguları;^{86,87}

- Elektrolit imbalansı; hiponatremi (serum Na<135 mEq/L) ve hiperkalemi (serum K>5 mEq/L) ile birlikte

- Hipovolemi
- Hemokonsantrasyon (htc> % 45)
- Lökositoz (beyaz kan hücresi>15,000)
- Kreatinin klirensinde azalma (serum kreatinin>1.2 mg/dl, kreatinin klirensi< 50 ml/h)

- Yükselmiş karaciğer enzimleri
- Hiperkoagülasyon
- Hipoalbuminemi

OHSS'nin yaşamı tehdit edici komplikasyonları ARDS, böbrek yetmezliği, multiorgan yetmezliği, overyan hemoraji ve tromboembolizmdir.³⁸

Adneksiyal torsiyon az görülen ve tanısı güç jinekolojik bir acildir. Over kistleri ve gebelik over torsiyonuna predispozan faktörlerdir. Yine ovulasyon stimülasyonu protokollerinden sonrada artmış torsiyon riski gösterilmiştir.^{88,89} OHSS gelişimi, özellikle gebelikte varsa bu riski artırmaktadır.

Overyan hemoraji foliküler rüptür nedeniyle gelişebilir. Akut batın ve anemi şeklinde belirti verebilir.

Tromboembolik olaylar OHSS'nin ciddi ve hayatı tehdit edici komplikasyonudur. Üremeye yardımcı tedavilerle ilişkili olarak venöz ya da arterial tromboemboliler görülebilir. Literatürdeki son yayınlarda tromboembolinin % 69 gebelikte birlikteliği belirtilmiştir.³⁸ OHSS ile beraber arterial tromboemboliler daha sık görülmektedir. Arterial tromboemboliler vücudun üst yarısında ve özellikle intraserebral lokalizasyonlarda gözlenmektedir. Yine OHSS düzeldikten haftalar sonra bile venöz tromboemboliler gelişebilmektedir.³⁸

2.5.5.5. OHSS Yönetimi

Tüm gonadotropinlerle over stimülasyonu yapılan hastalar OHSS semptomları hakkında bilgilendirilmelidirler. Acil durumlarda iletişime geçmeleri söylenmelidir. OHSS yönetimi hastalığın şiddetine hastanın durumuna ve özelliklerine göre değişir. Unutmamak gerekir ki hastalığın şiddeti zamanla ilerleme gösterebilir. Semptomların azalması gebelik gelişmez ise 7-10 gün sürebilir. Eğer gebelik gelişir ise hastalık uzayabilir ve şiddeti artabilir.

a. Ayaktan tedavi^{86,87}

Hafif OHSS kendi kendini sınırlayabilen bir hastalıktır fakat şiddetli forma dönüşebilir. Bu yüzden bu hastaların gözlemi önemlidir. Çoğu zaman sadece analjezikler ile hastalar izlenebilir. Hastalık daha kötüleşir ise antiemetiklerle beraber potent analjezikler gerekebilir.

Ayaktan tedavi edilen, persistans gösteren ya da ilerleyen hastalar için öneriler:

- Hasta günde 1 litreden az olmamak kaydıyla oral yolla sıvı almalı ve hasta aldığı ve çıkardığı sıvıları kayıt etmelidir

- Ağırlık ve günlük bel çevresini ölçmeli ve kayıt etmelidir.

- Kan tetkikleri, fiziksel ve sonografik tetkikler her 48 saatte bir tekrarlanmalıdır.
- Ağır fiziksel aktivite ve cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır.
- Hasta herhangi bir komplikasyona dair bulgu gelişirse hastaneye başvurulmalıdır.

b. Hospitalizasyon

Şiddetli OHSS gelişmiş ise hastalar hospitalize edilmelidir. Aşağıdaki bir ya da birden çok durum gelişmiş ise hastalar hospitalize edilmelidir.

- Şiddetli abdominal ağrı
- Şiddetli oligüri yada anüri
- Yaygın asit
- Dispne, takipne
- Hipotansiyon, baş dönmesi yada senkop
- Şiddetli elektrolit imbalansı ($\text{Na} < 135 \text{ mEq/L}$, $\text{K} > 5 \text{ mEq/L}$, hemokonsantrasyon ($\text{htc} > 45$), anormal karaciğer fonksiyon testleri

Ağrı kontrolü için parasetamol uygundur. Gerekirse parenteral opiatlar verilebilir.⁹⁰ Böbrek fonksiyonlarını tehlikeye atabileceğinden dolayı non steroidal antiinflatuar ilaçlardan uzak durmak gerekir.⁹⁰

Hastanede yatan hastalar için takip ve değerlendirmede öneriler;⁸⁷

- Vital takibi (her 2-8 saatte, klinik duruma göre)
- Ağırlık takibi (günlük)
- Fiziksel muayene (günlük, bimanuel muayeneden overyan rüptür ve torsiyon nedeniyle kaçınılmalıdır)
- Alınan ve çıkarılan sıvının monitorizasyonu (günlük kayıt edilmeli)
- Ultrasonografi (over çapları ve asit için)
- Göğüs filmi ve ekokardiyografi (plevral ve perikardiyal efüzyon şüphesi varsa)
- Puls oksimetri (pulmoner semptomların varlığında)
- Tam kan sayımı (günlük ya da duruma göre daha sık)
- Elektrolitler (günlük)
- Renal fonksiyon testleri (gerekli görüldükçe tekrarla)
- Karaciğer enzimleri (gerekli görüldükçe tekrarla)
- Koagülasyon testleri (gerekli görüldükçe tekrarla)

Sıvı ve Elektrolit Yönetimi: Şiddetli OHSS’de literatürde uygun sıvı tedavisini sağlayacak yöntem açısından bir konsensus yoktur.⁶⁸ Sıvı replasmanında hedef

hemokonsantrasyonun azaltılması ve üriner çıkışın yaklaşık 20-30 ml/saat şeklinde sürdürülmesidir. Artmış vasküler geçirgenlik nedeni ile verilen intravasküler sıvılar asiti ve efüzyonları artırabilir. Sıvı replasmanında gözlem altında oral yol ilk tercih olmalıdır. Hastalar susadıkça su içmeye özendirilmelidir. Oral alımın sağlanabilmesi için bulantı ve ağrı düzeltilmelidir. İntravenöz sıvılar hasta oral alamadığı zaman, ciddi hemokonsantrasyon gelişmiş ise ve ilk rehidrasyonda verilebilir. Salin gibi kristaloidler ilk replasmanda verilebilir. Kristaloidlere rağmen yüksek hematokrit ve düşük üriner çıkış devam eder ise hastaya HES ya da albumin verilebilir. Plazma genişleticileri kullanılmasının ektravasküler boşluğa dağılmadan hemen önceki yararlı etkilerinin geçici olduğu ve asit oluşumunu arttırması ihtimali de mevcuttur. Diüretiklerden kaçınmak gerekir. Çünkü hipovolemiyi kötüleştirebilirler. Eğer üriner çıkışı sağlamak için diüretik vermek gerekiyor ise yeterli hidrasyon sağlanmalı ve gerektiği takdirde invaziv monitorizasyon yapılmalıdır. Yine çeşitli durumlarda dopamin kullanılabilir.

Trombofilaksi: OHSS tromboza yatkınlık yaratmaktadır ve yaşamı tehdit edebilir. Yüksek östrojen seviyeleri, dehidratasyon, sitokinlerin etkileri, asit ve genişlemiş overlerin venöz geri dönüşü bozmaları sebebi ile tromboz riski artmaktadır.⁶⁸ Hastalara profilakside varis çorapları ve düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir. Tromboz genelde üst vücut bölgesinde ve arteriel sistemde gözlenmektedir.

Abdominal Parasentez: Şiddetli OHSS’de USG eşliğinde overlere dikkat edilerek parasentez yapılabilir. Yine hidrotoraks gelişti ise hasta asit drenajından fayda görebilir. Büyük volümlerde proteinden zengin asit sıvısının aspirasyonu, asit sıvısının hızlı bir şekilde tekrar oluşmasına neden olabilir.⁹¹ Bu yöntemin hastaların yatışını azalttığına ve hastalığın gidişatına katkısına dair yeterli kanıt yoktur.⁶⁸

Operasyon: Cerrahi müdahale rutinde endike değildir. Ancak ektopik gebelik ve over torsiyonu mevcut ise endike olabilir. Overler fragil ve vasküler olduğundan operasyonda dikkatli olunmalıdır.

Yoğun bakım: Kritik OHSS vakalarında yoğun bakım gerekebilir. Özellikle respiratuar distres sendromu, tromboembolik olay, böbrek yetmezliği olanlar yoğun bakım şartlarında izlenmelidir.

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde 01 Ocak 2006 ve 30 Aralık 2009 tarihleri arasında kontrollü overyan hiperstimülasyon yapılan IVF- ICSI / ET siklusları incelendi. Yanlış ilaç kullanımı ve tedaviye devam etmeme nedeni ile siklus iptali yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 1512 tedavi siklusunun tüm tüp bebek dosya bilgilerine ulaşıldı. Bu sikluslardan 1442 tanesinin arşiv dosya bilgilerine ulaşılabilirdi. Alınan etik kurul onayından sonra hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Hastalar OHSS gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların dosyaları yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, PKOS varlığı, önceki OHSS öyküsü, bazal USG bulguları, adet 3. günü bakılan E2, FSH, LH seviyeleri, kullanılan tedavi protokolü, kullanılan gonadotropin dozları ve süreleri, hCG dozları ve tipi, hCG günü E2 değeri ile matür folikül sayısı, aspire edilen preovulatuvar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları ve gebelik olup olmadığı açısından tarandı. Matür folikül olarak ≥ 17 mm çaptaki foliküller, aspire edilen preovulatuvar folikül olarak ≥ 14 mm çaptaki foliküller, aspire edilen küçük folikül olarak < 14 mm boyutundaki foliküller alındı. OHSS gelişen gruptaki hastalarda hastalığın şiddeti, tipi, infertilite tipi ve USG bulguları değerlendirildi. OHSS sınıflamasında Golan ve arkadaşlarının 1989 yılında yapmış olduğu; olguların klinik bulguları, ultrasonografik bulguları ve laboratuvar verilerine dayanan sınıflama kullanıldı. Erken OHSS oosit toplanmasını takiben ilk 9 gün içinde gelişen vakalar, geç OHSS ise oosit toplanmasından 10 gün sonra gelişen vakalar olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, klinik profili, over rezervi ve daha önceki stimülasyon rejimlerine verdiği cevap gözönünde bulundurularak GnRH analogları (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) uygulandı.

GnRH agonisti ile uzun protokole alınan hastalarda tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH analogu (löprolid asetat-Lucrin, Triptorelin asetat- Decapeptyl) Lucrin 1 mg/gün, Decapeptly 0,1 mg/gün dozunda subkutan olarak başlandı. Hastalar adet 2-3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için çağrıldı. Transvajinal ultrasonografide foliküler aktivitenin olmaması ve serum E2

konsantrasyonunun 60 pg/ml altında olması down regülasyon olarak kabul edildi. Hastaya rekombinant FSH (rFSH) ya da rFSH/hMG kombinasyonu ile ovulasyon indüksiyonuna başlandı. Prematür LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH analogunun dozu yarıya düşülerek devam ettirildi. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine, over volümüne ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlendi. Belirlenen doz ve ilacın kullanılması hastaya anlatıldı. Her gün aynı saate 5 gün uyguladıktan sonra folikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmek üzere kontrole çağrıldı. Hastanın cevabına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlandı ya da aynı dozda idame ettirildi.

GnRH antagonisti protokolüne alınan hastalara GnRH antagonisti olarak da iki farklı ajandan biri kullanıldı; cetrorelix içeren Cetrotide flakon 0,25 mg ve ganirelix içeren Orgalutran enjektör 0,25 mg. Adetin 3.günü gonadotropin stimülasyonu başladıktan sonra serum E2 seviyesi 400 pg/ml'yi geçtiğinde ya da lider folikül 13-14 mm'ye ulaştığı zaman GnRH antagonistlerinden biri cilt altına uygulanmaya başlandı. HCG enjeksiyonuna kadar medikasyona devam edildi.

Her iki protokolde de oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Seri ultrasonografi kontrolleri ve serum E2 kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az 2-3 folikül geliştiği ya da hastanın isteği ve sağlık güvencesinin sunduğu imkanları kullanmak isteyen hastalarda 18 mm'den büyük tek folikül gelişse bile oosit toplama işlemi planlandı. HCG (Pregnyl 5000 IU) ya da rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg) gece 21:00-24:00 arasında hCG 10000 IU veya 5000IU intramusküler ya da 250 µg rekombinant hCG subkutan uygulandı. Hastalara hCG günü serum E2 değeri bakıldı.

Oosit toplama işlemi hCG dozundan itibaren 35-37. saatte gerçekleştirildi.

Luteal faz desteği için embriyo transferi yapılan hastalara vajinal yolla progesteron jel (Crinone % 8 vaginal jel- 90 mg progesteron içerir) günde bir kez veya progesteron tablet (Progestan 100 mg yumuşak kapsül- 100 mg naturel mikronize progesteron içerir) günde 2 adet 3 kez verildi. Bazı hastalar ise bu tedaviye ek olarak transdermal östradiol (Climara forte transdermal sistem -25 cm²'lik flaster 7,8 mg estradiol içerir) haftada bir aldılar. Tedaviye oosit toplandığı gün başlandı.

Oosit toplanmasından itibaren hastalara 2 ya da 3. gün embriyo transferi uygulandı. Tüm hastalara embriyo transferinden 12 gün sonra β-hCG bakıldı.

OHSS nedeniyle başvuran hastalara klinik muayene yapıldı. Distansiyon, karında gerginlik, bulantı, kusma, diyare, dispne gibi semptomları sorgulandı ve kaydedildi. Tüm hastalara transvaginal USG yapıldı. USG’de bilateral over çapları, batında ve douglasta serbest sıvı olup olmadığı, uterin kavitede gebelik kesesinin varlığı değerlendirildi ve kaydedildi. Hastalara tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri bakıldı. Hafif OHSS vakaları ayaktan takip edildi. Orta ve şiddetli OHSS vakaları hastaneye yatırılarak izlendi. Hastalara günlük kilo, bel çevresi, aldığı-çıkarıldığı sıvı takibi yapıldı. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri bakıldı ve belirli aralıklarla transvaginal USG takibine alındı.

3.1. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann-Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise Ki-Kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sınır değerlerin (cutoff) saptanmasında ROC analizi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Tüm testlerde p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımla Üreme Merkezinde 1 Ocak 2006 ve 30 Aralık 2009 tarihleri arasında KOH sonrası IVF-ICSI/ET uygulanan 1442 tedavi siklusu incelenmiştir. Yapılan sikluslar OHSS gelişen ve OHSS gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. OHSS gelişen grupta 69 siklus, gelişmeyen grupta ise 1373 siklus mevcuttu.

Çalışmamızda orta şiddetli OHSS insidansı % 4, şiddetli OHSS insidansı % 0,2 olarak bulundu. Tüm OHSS vakaları için ise insidansımız % 4,7 idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları $31,7 \pm 5,3$, VKİ ortalamaları ise $26,3 \pm 4$ idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

	OHSS Ort±SS Ortanca (min-mak)		Toplam Ort±SS Ortanca (min-mak)	p değeri
	GELİŞEN (n=69)	GELİŞMEYEN (n =1373)	(n =1442)	
YAŞ (yıl)	$29,7 \pm 4,8$ 30 (20-42)	$31,8 \pm 5,3$ 32 (17-47)	$31,7 \pm 5,3$ 32 (17-47)	0,001
VKİ (kg/m ²)	$24,7 \pm 3,9$ 24 (18,5-36)	$26,4 \pm 4,7$ 25,8 (16,4-43)	$26,3 \pm 4,7$ 25,7 (16,4-43)	0,003
BOY (m)	$1,6 \pm 0,04$ 1,6 (1,5-1,7)	$1,6 \pm 0,05$ 1,6 (1,4-1,8)	$1,6 \pm 0,05$ 1,6 (1,4-1,8)	0,3
KİLO (kg)	$63,9 \pm 10,1$ 63 (45-93)	$67,7 \pm 12,0$ 66 (41-135)	67 ± 12 66 (41-135)	0,01

Çalışmaya alınan hastaları OHSS gelişip gelişmemesine göre incelediğimizde genç hastalarda ve VKİ düşük olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla gözlenmiştir (Tablo 6).

Hastaların laboratuvar özellikleri incelendiğinde bazal FSH değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p=0,0001$). Bazal FSH değeri düşük olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla gözlenmiştir. Bunun yanında bazal LH değeri, LH/FSH oranı ve hCG günü E2 değeri yüksek olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları

	OHSS Ort±SS Ortanca (min-mak)		Toplam Ort±SS Ortanca (min-mak) (n =1442)	p değeri
	GELİŞEN (n=69)	GELİŞMEYEN (n =1373)		
BAZAL FSH (IU/ml)	6,1±1,5 6,1 (1,2-10)	7,3±2,7 7 (0,2-23,7)	7,3±2,7 6,9 (0,2-23,7)	0,0001
BAZAL LH (IU/ml)	8,1±5,6 6,35 (0,4-34)	6,5±5,4 5,5 (0,1-64)	6,6±5,5 5,6 (0,1-64)	0,02
LH/FSH ORANI	1,4±0,9 1,1 (0,3-5,6)	1,0±0,9 0,8 (0-18,5)	1,0±1 0,8 (0-18,5)	0,001
HCG GÜNÜ E2 DÜZEYİ (pg/ml)	3099±1298 3473 (273-4300)	1745±1176 1364 (98-4300)	1817±1220 1420 (98-4300)	0,0001

OHSS gelişen ve gelişmeyen grupların ilaç kullanım süre ve dozlarına baktığımızda yüksek dozda veya uzun süre gonadotropin kullanan hastalarda OHSS gelişmediği görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001) (Tablo 8).

Tablo 8. Gonadotropin dozları ve kullanım süreleri

	OHSS Ort±SS Ortanca (min-mak)		Toplam Ort±SS Ortanca (min-mak) (n =1442)	p değeri
	GELİŞEN (n=69)	GELİŞMEYEN (n =1373)		
TOTAL GONADOTROPİN DOZU (IU)	1686±523 1500 (600-3600)	2099±862 1875 (0-7125)	2079±854 1800 (0-7125)	0,0001
TOTAL GONADOTROPİN SÜRESİ (gün)	9,6±1,7 9 (6-15)	10,2±2,2 10 (4-20)	10,2±2,2 10 (4-20)	0,016

Çalışmaya aldığımız 1442 hastanın klinik özellikleri de OHSS gelişip gelişmemesine göre incelenmiştir. OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı, aspire edilen preovulatuvar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksektir (p=0,0001) (Tablo 9).

Tablo 9. Gelişen folikül ve toplanan oosit sayıları

	OHSS Ort±SS Ortanca (min-mak)		Toplam Ort±SS Ortanca (min- mak)	p değeri
	GELİŞEN (n=69)	GELİŞMEYEN (n =1373)	(n =1442)	
HCG GÜNÜ MATÜR FOLİKÜL SAYISI	6,1±3,1 6 (1-14)	4,0±2,0 4 (0-19)	4,0±2,1 4 (0-19)	0,0001
ASPIRE EDİLEN PREOVULATUAR FOLİKÜL SAYISI	12,7±5,3 11 (5-33)	6,4±3,7 6 (0-27)	6,7±4 6 (0-33)	0,0001
ASPIRE EDİLEN KÜÇÜK FOLİKÜL SAYISI	9,7±6,4 9 (1-28)	3,5±3 3 (0-25)	3,8±3,5 3 (0-28)	0,0001
TOPLANAN OOSİT SAYISI	14±6,6 14 (0-33)	6,4±4,9 5 (0-33)	6,8±5,2 6 (0-33)	0,0001

Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri risk faktörleri açısından da incelenmiştir.

Gebelik açısından hastalar gebelik gelişmeyen, tekil ve çoğul gebelik gelişenler olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. Gebelik oluşan gruplarda OHSS riski oluşmayana göre daha fazladır (p=0,0001). PKOS olan hastalarda OHSS gelişme riski PKOS olmayan hastalara göre 7,6 (% 95 GA 4,3-13,5) kat daha fazladır. OHSS öyküsü olan hastalarda OHSS gelişme olasılığı olmayanlara göre 15,2 (% 95 GA 4,71-49,35) kat daha fazladır. Yine hCG günü E2 değeri 3000 pg/ml'nin üzerinde olanlarda OHSS gelişme olasılığı 7,7 (% 95 GA 4,6-12,8) kat daha fazladır. Bunlarla birlikte LH/FSH oranı ikinin üzerinde olan hasta grubunda ikinin altında olanlara göre OHSS gelişme riski 2,7 (% 95 GA 1,3-5,4) kat daha fazladır (Tablo 10). Çalışmaya alınan 1442 hastanın toplanan oosit sayılarına bakılmış ve oosit sayısının OHSS gelişmesinde bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Oosit sayıları iki şekilde gruplandırılmıştır. İlk olarak toplanan oosit sayısı ≤10 ve >10 gruplandırılmıştır ve bunun sonucunda toplanan oosit sayısı 10'nun üstünde olanlarda OHSS gelişme olasılığı diğer gruba göre 8,6 (% 95 GA 4,8-15,1) kat daha fazladır. Daha sonra oosit sayısı literatürle ilişkili olarak ≤20 ve >20 şeklinde gruplandırılmıştır ve toplam oosit sayısı 20 üzerinde olanlarda OHSS gelişme olasılığının 4 (% 95 GA 2,2-7,1) kat daha fazla olacağı bulunmuştur (Tablo 10).

VKİ ortalaması düşük olan gruplarda OHSS gelişmesinin daha sık olduğunu gözlemiştik. Vücut kitle indeksini 0-25, 26-30 ve >31 şeklinde grupladığımızda VKİ'si

0-25 olan grupta OHSS görülme olasılığının VKİ'si >31 olan gruba göre 2,8 (% 95 GA 1,2-6,3) kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 10).

Tek değişkenli analiz sonucunda yaştan OHSS gelişmesinde bir risk faktörü olduğunu bulmuştuk. Yaşı kendi içerisinde ≤ 25 , 26-30, 31-35 ve >35 olarak dört grupta sınıflandırdığımızda 35 yaşın altında olanlarda OHSS gelişme olasılığının daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p=0,05$) (Tablo 10).

Yine antagonist protokol ile long luteal agonist protokol karşılaştırıldığında OHSS gelişimi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,069$).

Tablo 10. OHSS risk faktörleri için odds oranları

	OHSS GELİŞEN n (%)	OHSS GELİŞMEYEN n (%)	OR (%95 GA) p
GEBELİK YOK TEKİL ÇOĞUL	37 (3,3) 21 (7,7) 11 (36,7)	1099 (96,7) 252 (92,3) 19 (63,3)	Ref. 0,0001
ALLERJİ ÖYKÜSÜ YOK VAR	9 (10,5) 60 (4,4)	77 (89,5) 1296 (95,6)	2,5 (1,2-5,3) 0,011
PKOS VARLIĞI YOK VAR	49 (3,6) 20 (22,2)	1303 (96,4) 70 (77,8)	Ref. 7,6 (4,3-13,5) 0,0001
OHSS ÖYKÜSÜ YOK VAR	64 (4,5) 5 (41,7)	1366 (95,5) 7 (58,3)	Ref. 15,2 (4,71-49,35) 0,0001
HCG GÜNÜ E2 DEĞERİ (pg/ml)			
<2700	24 (2,4)	995 (97,6)	Ref.
2700-3000	2 (7,7)	24 (92,3)	0,1 (0,05-0,18) 0,0001
3000-3500	9 (13,6)	57 (86,4)	0,4 (0,1-1,6) 0,179
3500-4000	6 (12,5)	42 (87,5)	0,7 (0,3-1,5) 0,374
>4000	28 (18,9)	120 (81,1)	0,6 (0,2-1,6) 0,311
HCG GÜNÜ E2 DEĞERİ (pg/ml)			
≤ 3000	26 (2,5)	1019 (97,5) 219 (83,6)	Ref.
>3000	43 (16,4)		7,7 (4,6-12,8) 0,0001
HCG GÜNÜ E2 DEĞERİ (pg/ml)			
≤ 3500	35 (3,2)	1076 (96,8)	Ref.
>3500	34 (17,3)	162 (82,7)	6,4 (3,9-10,6) 0,0001
HCG GÜNÜ E2 DEĞERİ (pg/ml)			
≤ 4000	41 (3,5)	1118 (96,5) 120 (81,1)	Ref.
>,000	28 (18,9)		6,4 (3,8-10,7) (0,0001)
LH/FSH ORANI			
<2	59 (4,4)	1291 (95,6)	Ref.
>2	10 (10,9)	82 (89,1)	2,7 (1,3-5,4) 0,005
TOPLANAN OOSİT SAYISI			
<20	52 (3,9)	1269 (96,1)	Ref.
>20	17 (14)	104 (86)	4,0 (2,2-7,1) 0,0001
TOPLANAN OOSİT SAYISI			
<10	16 (1,6)	990 (98,4)	Ref.
>10	53 (12,2)	383 (87,8)	8,6 (4,8-15,1) 0,0001

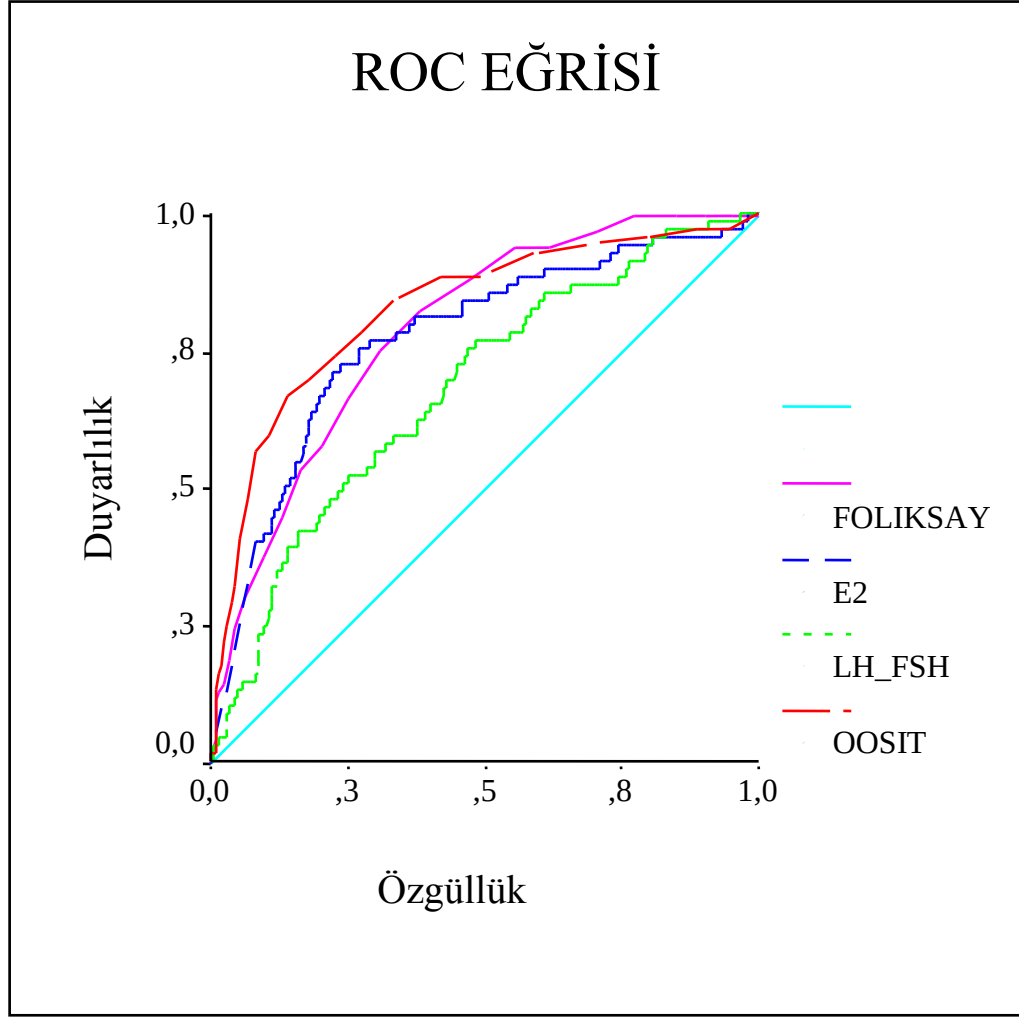
Tablo 10'un devamı

VKİ			
0-25	40 (6,4)	586 (93,6)	2,8 (1,2-6,3) 0,013
26-30	22 (4,2)	499 (95,8)	1,8 (0,7-4,3) 0,176
>31	7 (2,4)	288 (97,6)	<i>Ref</i>
YAŞ (yıl)			
≤ 25	13 (6,6)	184 (93,4)	<i>Ref.</i>
26- 30	30 (7,0)	399 (93,0)	2,5 (1,1-5,7) 0,026
31- 35	15 (3,7)	395 (96,3)	2,7 (1,3-5,5) 0,006
>35	11 (2,7)	395 (97,3)	1,4 (0,6-3,0) 0,442
TEDAVİ PROTOKOLÜ			
AGONİST	55 (4,9)	1067 (95,1)	
ANTAGONİST	14 (4,4)	306 (95,6)	0,9 (0,5-1,6) 0,697
HCG DOZ VE TİPİ			
ÜRİNER HCG (10000IU)	4 (25)	12 (75)	<i>Ref.</i>
ÜRİNER HCG (5000IU)	58 (4,6)	1215 (95,4)	6,9 (1,8-27,1) 0,005
REKOMBİNANT HCG (250 mcg)	7 (4,6)	146 (95,4)	0,4 (0,4-2,2) 0,992

Çalışmamızda oosit sayısı, LH/FSH ve E2 için sınır değerleri bulunmaya çalışılmıştır. Sınır değerleri, bunların duyarlılık ve özgünlük değerleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Oosit sayısı ve HCG günü E2 değeri için hesaplanan sınır değerleri

	Sınır Değer	Duyarlılık	Özgünlük
OOSİT SAYISI	7,5	0,84	0,66
	8,5*	0,78	0,73
	9,5*	0,73	0,77
	10,5*	0,70	0,81
	11,5	0,66	0,86
	12,5	0,60	0,88
HCG GÜNÜ E2 DEĞERİ (pg/ml)	1801	0,80	0,64
	2181*	0,75	0,73
	2348,5*	0,72	0,76
	2478,5*	0,71	0,78
	3011	0,60	0,83
	4001,5	0,41	0,99



Şekil 4. HCG günü folikül sayısı, hCG günü E2 konsantrasyonu, LH/FSH ve toplanan oosit sayısı için Roc eğrisi

Çoklu logistik regresyon analizi sonucuna göre yaş, VKİ, LH/FSH tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunsa da çoklu logistik regresyon analizi sonucunda OHSS için bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır. Ancak gebeliğin, hCG günü E2 değerinin 3000 pg/ml üzerinde olmasının, PKOS varlığı ve oosit sayısının OHSS için birer risk faktörü olduğu bulunmuştur (Tablo 12, Tablo 13).

Yapılan çoklu logistik regresyonlardan birinde oosit sayısı literatürle uyumlu olarak 20 alınmışken, diğerinde bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sınır değeri sonucunda 10 olarak alınmıştır. Sonuç olarak oosit sayısının >20 olması OHSS gelişme olasılığını 2,8 (% 95 GA 1,4-5,9) kat artırırken; oosit sayısının >10 üzerinde olmasının OHSS gelişme olasılığını 4,2 (% 95 GA 2,2-8,0) kat artırdığı bulunmuştur (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 12. OHSS risk faktörleri için çoklu regresyon analizi*

	B	OR	%95 GA	p
YAŞ	0,02	1,02	0,96-1,01	0,572
VKİ	0,04	1,03	0,97-1,11	0,297
GEBELİK		Ref.		0,0001
GEBELİK (Çoğul)	2,53	12,55	4,81-32,76	0,0001
GEBELİK (Var)	1,57	4,796	1,73-13,29	0,003
E2 (>3,000 pg/ml)	1,22	3,386	1,87-6,11	0,0001
LH/FSH (> 2)	0,25	1,289	0,54-3,09	0,568
OOSİT (>10)*	1,43	4,187	2,18-8,04	0,0001
PKOS (Var)	1,56	4,760	2,39-9,46	0,0001
OHSS ÖYKÜSÜ (Var)	1,14	3,122	0,74-13,23	0,122
Sabit	-4,79	,008		0,001

* Oosit sayısı >10 için

Tablo 13. OHSS risk faktörleri için çoklu regresyon analizi*

	B	OR	%95 GA	p
YAŞ	0,02	1,02	0,97-1,08	0,42
VKİ	0,04	1,04	0,97-1,11	0,26
GEBELİK		Ref.		0,0001
GEBELİK (Çoğul)	2,66	14,24	5,48-37,03	0,0001
GEBELİK (Tekil)	1,61	5,01	1,83-13,71	0,002
E2 (>3,000 pg/ml)	1,63	5,11	2,91-8,99	0,0001
LH/FSH (>2)	0,39	1,48	0,62-3,55	0,38
PCOS (Var)	1,59	4,91	2,43-9,94	0,0001
OHSS ÖYKÜSÜ (Var)	1,16	3,19	0,62-16,45	0,17
OOSİT (>20)*	1,06	2,88	1,39-5,94	0,004
SABİT	-5,85			0,0001

* Oosit sayısı >20 için

OHSS gelişen grup (n=69) kendi içerisinde OHSS tipi ve OHSS şiddeti açısından incelendi. OHSS tipine bakıldığında 51 hasta erken tip, 18 hasta ise geç tip OHSS idi (Tablo 14). Yine hastaların 8 tanesi hafif, 58 tanesi orta, 3 tanesi şiddetli OHSS idi (Tablo 15).

Tablo 14. OHSS tipine göre hastaların dağılımı

	SAYI	YÜZDE
ERKEN OHSS	51	73,9
GEÇ OHSS	18	26,1
TOPLAM	69	100

Tablo 15. OHSS şiddetine göre hastaların dağılımı

	SAYI	YÜZDE
HAFİF	8	11,6
ORTA	58	84,1
ŞİDDETLİ	3	4,3
TOPLAM	69	100

5. TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonuna aşırı cevap olarak tanımlanan bu sendrom sıklıkla iatrojenik kaynaklıdır. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin sıklıkla kullanımı OHSS gibi tedaviye bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Overlerin eksojen gonadotropinlerle uyarılması ve daha nadiren klomifen sitrat gibi diğer ajanlarla ilişkilidir. Nadiren spontan olarak da gelişebilmektedir. Çağımızda önemli gelişme gösteren yardımcı üreme tekniklerinde amaçlanan da zaten kontrollü bir over hiperstimülasyonu gelişmesidir. Bütün ovaryen stimülasyon protokolleri belli bir orandaki hastada, ciddi düzeylere ulaşmayan overyan hiperstimülasyona (OHSS) neden olabilirler. Ancak bu durumun ovaryan hiperstimülasyon sendromundan ayırt edilmesi gereklidir.

Genellikle kendi kendini sınırlayan bu sendromda günler içinde bulgular gerilemekle birlikte özellikle gebeliğin olduğu sikluslarda bulgular daha uzun süre devam edebilmektedir.³

OHSS’de klinik bulgular aşırı büyümüş overler ve asit ile karakterizedir. Sendromun klinik bulguları oldukça geniş bir yelpazededir. Patogenezi konusunda kesin bilgiler olmamasına karşın overler ve peritoneal alanda artmış kapiller permeabilitenin tabloya neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmalarda raporlanan OHSS insidansları farklılık göstermektedir. Çünkü çalışmalar farklı sınıflandırmalar kullanmaktadır. Örneğin ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrat veya gonadotropinlerin kullanıldığı ya da İVF için overyan stimülasyon protokollerinin uygulandığı çalışmalar mevcuttur.

Örneğin İVF’den önce Schenker ve Weinstein’in 1978 yılında yaptığı çalışmada gonadotropinler ile OHSS insidansı hafif şiddetli form için % 8,4- % 23 arasında, orta şiddetli form için % 0,005-% 7 arasında, şiddetli form için % 0,008-% 10 arasında raporlanmıştır.³

İVF olguları göz önünde tutulduğunda Golan ve arkadaşlarının 1989, Senker ve Ezra’nın 1994, Brinsden ve arkadaşlarının 1995, Serour ve arkadaşlarının 1998 yıllarında yaptıkları çalışmalarda OHSS insidansı orta şiddetli form için % 3-% 6, şiddetli form için % 0,1-% 2 olarak bildirilmiştir.

Golan ve arkadaşlarının 1989 yılında, Morris ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmada IVF sikluslarında orta şiddetli form için insidansı % 20 - % 33 olarak belirtmişlerdir.³

Schenker 1990 yılındaki çalışmasında dünyada yıllık 100000 yardımla üreme siklusunda yaklaşık 100 ile 200 arasında bayanın şiddetli OHSS'den etkilendiğini belirtmiştir.³

Abramov ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada şiddetli form OHSS için IVF sikluslarında insidansın arttığını; 1987 yılında % 0,06 iken 1996 yılında % 0,24'e yükseldiğini belirtmiştir. Aynı görüş Cunha-Filho ve arkadaşları tarafından 2003 yılında hospitalizasyon gerektiren OHSS vakalarının bir yıl içinde % 0,9'dan % 1,8'e yükseldiği şeklinde belirtilmiştir.

Son olarak Dünya Sağlık Örgütü tüm stimülasyon siklusları için OHSS insidansını % 0,2 ile % 1 arasında hesaplamıştır.

Çalışmamızda orta şiddetli OHSS insidansı % 4 şiddetli OHSS insidansı % 0,2 olarak bulundu. Tüm OHSS vakaları için ise insidansımız % 4,7 olarak bulundu.

Çoğu yayında OHSS gelişen hastaların gelişmeyenlere göre daha genç yaşta olduğu rapor edilmiştir.^{3,59,68,87,92,93,94} Genç hastalarda gonadotropin reseptör sayısının daha fazla olması yada geniş folikül sayısının cevap verebilir durumda olması nedeniyle gonadotropinlere verilen yanıtın kuvvetli olmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁹⁴ Fakat çoğu çalışmada ve Delvigne ve arkadaşları tarafından 1993 yılında yapılan geniş Belçika retrospektif çalışmasında OHSS gelişen ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları arasındaki fark küçük olarak saptanmış. Belçika retrospektif çalışmasında 128 OHSS hastası için ortalama yaş $30,2 \pm 3,5$ yıl, 256 kontrol hastası içinse $32,0 \pm 4,5$ yıl olarak bulunmuş; fakat iki grup arasında yaş dağılımlarında geniş örtüşmeler saptanmış.³ Prediktif bir değer olarak kullanımı belirli bir sınır değeri olmadığı için uygun görülmemiş.³

Bizim çalışmamızda ortalama yaş $31,7 \pm 5,3$ olarak saptandı. OHSS gelişen vakaların yaş ortalaması $29,7 \pm 4,8$ iken, OHSS gelişmeyen vakaların yaş ortalaması $31,8 \pm 5,3$ idi ($p < 0,001$). Yaşı kendi içinde ≤ 25 , 26-30, 31-35 ve > 35 olarak dört grupta sınıflandırdığımızda 35 yaşın altında olanlarda OHSS gelişme olasılığının daha fazla olduğu gözlemlendi ($p = 0,05$). Çalışmamızda tek değişkenli analizde yaş risk faktörü olarak

bulunmasına rağmen, çok değişkenli regresyon analizinde risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0,005$).

OHSS ile düşük VKİ yapılan birkaç çalışmada ilişkilendirilmiştir.^{92,93} ASRM (2003) tarafından risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Navot ve arkadaşları 1988, Aramwit ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada OHSS ile düşük VKİ arasında pozitif korelasyon saptamışlar. Delvigne ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada 85 OHSS ve 88 kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark gösterilememiş.³⁶ Lewis ve arkadaşları (1990) ile Enskog ve arkadaşları (1999) VKİ ve ağırlık ile OHSS arasında anlamlı korelasyon bulamamış. VKİ artmış OHSS riski için kullanışlı bir markır gibi görünmemektedir.³

Bizim çalışmamızda VKİ düşük olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla görüldü. Fakat çoklu logistik regresyon analizi sonucuna göre çalışmamızda bir risk faktörü olarak gösterilemedi.

Daha önceden OHSS geçirmiş olan hastalar takip eden siklularda tekrardan OHSS gelişmesi için adaydırlar.^{3,4,38,60,78,79,95} Çalışmamızda OHSS öyküsü olan hastalarda OHSS gelişme riski olmayana göre 15,2 kat daha fazla bulunmuştur. Fakat çoklu regresyon analizi sonucunda ise risk faktörü olarak bulunmadı.

OHSS esnasında overlerde meydana gelen patofizyolojik olayların, aşırı immün cevaba yakından benzerliği vardır. Enskog ve arkadaşları 1999 yılında yaptığı çalışmada immünolojik sensitif hastalarda OHSS için bir duyarlılık olabileceğini öne sürmüşlerdir.^{3,38,78}

Çalışmamızda alerji öyküsü olanlarda OHSS riski olmayanlara göre 2,5 kat daha fazla bulundu.

Çoğu yapılan çalışmada PKOS'un OHSS'ye predispozan olduğu gösterilmiştir.^{2,3,38,68,78,96} Örneğin MacDougall ve arkadaşlarının 1992 de yaptığı çalışmada şiddetli OHSS vakalarının %63'ü ve Delvigne ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptıkları çalışmada 128 OHSS hastasının % 37'si, 256 kontrol hastasının ise % 15'i PKOS idi.³ Yine Dor ve arkadaşlarının (1990), Buyalos ve Lee'nin (1996) çalışmalarında aynı protokolle uyarılmalarına rağmen PKOS'lu hastaların normoovulatuvar hastalara göre üç kat daha fazla oosit ve folikül ürettikleri görülmüş. Kamat ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda over stromasından VEGF mRNA ekspresyonunun arttığını raporlamışlardır. 2005 yılında Tummon tarafından yapılan 10

çalışmanın metaanalizde OHSS için kombine odds oranı PKOS vakalarında 6,8 olarak hesaplanmış (% 95 güven aralığı 4,9-9,6). Yine polikistik over sendromunun tüm kriterlerini göstermeyen, izole karakteristiklerini gösteren hastalarda da OHSS insidansı yüksek bulunmuş.^{3,4,38} Tibi ve arkadaşları 1989 yılında yaptıkları çalışmada normoovulatuvar hastalarda USG de en az bir overde 10 ya da daha fazla 4-8mm çapında folikül bulunmasını OHSS için risk faktörü olarak göz önünde bulundurmaya önermişlerdir.^{3,38} Daha sonra Navot ve arkadaşları tarafından PKOS benzeri ultrasonografik görünüm ‘necklace sign’ olarak tanımlanmıştır. Bu 2-8 mm çapta multipl küçük, immatür erken antral foliküllerin over periferinde artmış stroma etrafında ip gibi dizilmesi ile karakterize ultrasonografik görünümüdür. Yine diğer PKOS belirtilerinin yokluğunda LH/FSH oranının ikiden yüksek olması da OHSS için bir risk faktörü olarak düşünülmüştür.^{3,38,96} Fulghesu ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada hiperinisülinemik PKOS hastaları normoinisülinemik olanlara göre daha fazla OHSS riskine sahip bulunmuş.

Çalışmamızda PKOS’lu hastalarda OHSS riski olmayanlara göre 7,6 kat daha fazla bulunmuştur. Yine yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda PKOS varlığı OHSS için bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

LH/FSH oranı yüksek olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla izlenmiştir. LH/FSH oranı 2’nin üzerinde olanlar da olmayanlara göre 2,7 kat daha fazla OHSS saptanmıştır. Çoklu regresyon analizi sonucunda çalışmamızda LH/FSH oranının 2’nin üzerinde olması risk faktörü olarak saptanmadı.

Çoğu çalışmacı overyan stimülasyon sırasında yükselmiş E2 seviyeleri ile OHSS arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Üriner östrojen ile OHSS ilişkisi Crooke tarafından 1970 yılında demonstre edilmiştir. Hannig ve arkadaşları (1983), Navot ve arkadaşları (1988), Aboulghar (2003) yaptıkları çalışmalarda serum E2 konsantrasyonu ile OHSS arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bazı yazarlar E2 değeri için prediktif bir değer elde etmeye çalışmışlardır.

Asch ve arkadaşlarının (1991) yaptıkları çalışmada 673 IVF hastası arasından 6 tanesi (% 0,93) OHSS geliştirmiş. E2 konsantrasyonu 3500 altında alındığında hiçbir hasta OHSS geliştirmemiş. E2 konsantrasyonu 3500 pg/ml ile 5999 pg/ml arasında alındığında hastaların % 1,5’inde, E2 konsantrasyonu 6000 pg/ml üzerinde alındığında hastaların % 38’inde OHSS gelişmiş.

Mathur ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada 78 OHSS hastasının oosit sayıları ve pik E2 konsantrasyonları için sınır değeri belirlemeye çalışmışlar. E2 konsantrasyonu için 2642 pg/ml üzerinde değerler alındığında anlamlı pozitif likelihood oranı (LR:6,37) saptamışlar. Levy ve arkadaşları (1996) ile Shimon ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları çalışmalar göstermiştir ki ciddi OHSS düşük E2 seviyelerinde de gelişebilmektedir. Papanikolaou ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada GnRH antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda E2 konsantrasyonunun daha az güvenilir olduğu bulunmuştur.

OHSS gelişen vakalarda ortalama E2 değerleri gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Fakat E2 değerleri tek başına yeterli bir prediktif faktör değildir.³ Navot ve arkadaşlarının, Delvigne ve arkadaşlarının çalışmalarında OHSS gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında E2 değerleri açısından geniş örtüşmeler izlenmiş. HCG gününde 3000 pg/ml ve üzeri E2 değerleri hekim açısından uyarıcı olmalıdır. 6000 pg/ml üzerindeki değerler kullanışlı ve kuvvetli prediktiftir.³ Yine E2 seviyeleri kadar E2'nin yükseliş şeklide önemlidir.

Her merkez kendi laboratuvar şartlarına göre en yüksek E2 değerini belirlemelidir. Bizim laboratuvarımızın belirleyebildiği en yüksek E2 değeri 4300 pg/ml idi. Çalışmamızda hCG günü E2 düzeyi yüksek olan hastalarda OHSS daha fazla izlenmiştir. Yine hCG günü E2 değeri 3000 pg/ml'nin üzerinde olanlarda OHSS gelişme riski 7,7 kat daha fazla bulundu. Çoklu regresyon analizinde hCG günü E2 değeri 3000 pg/ml üzerinde risk faktörü olarak saptandı. OHSS vakalarını önceden saptayabilmek için hCG günü E2 değeri için çalışmamızda bir sınır değeri belirlemeye çalıştık. E2 sınır değeri için 2181pg/ml (% 75 duyarlılık ve % 73 özgünlükte), 2348 pg/ml (% 72 duyarlılık % 76 özgünlükte) ve 2478 pg/ml (% 71 duyarlılık ve % 78 özgünlükte) değerleri saptandı.

Çoğu çalışma preovulatuvar folikül sayısında artışı OHSS için risk faktörü olarak belirtmiştir. Sınır değeri açısından farklı çalışmalarda farklı değerler bulunmuştur.

Asch ve arkadaşları (1991) toplanan oosit sayısı ile OHSS riskinin ilişkisi olduğunu savunmuşlardır. Yine bu çalışmada 20 oosit az toplama yapıldığında hiçbir hasta şiddetli OHSS geliştirmemiş. Yine 30 üzerinde oosit toplandığında ciddi OHSS geliştiğini belirtmişlerdir (% 83 duyarlılık ve % 67 özgünlük ile).

Morris ve arkadaşları 1995 yılındaki çalışmalarında 30 üzerinde oosit toplandığında IVF olguları arasında % 14 OHSS'ye rastlamışlar.

Jayaprakasan ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada 20 üzeri ve altı folikül toplanan hastaları, hastanede OHSS nedeni ile yatmalarına göre gruplamış. Yirmi altında oosit toplananlarda hastanede yatma % 0,1 yirmi üzerinde ise % 15 olarak bulunmuş.

Papanikolaou ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada GnRH antagonisti kullanıldığında 11 mm altında, 13 ya da daha fazla folikül varlığının OHSS için prediktif olabileceğini bildirmiştir.

Çalışmamızda OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı (17 mm ve üzeri), aspire edilen preovulatuvar folikül sayısı (14 mm üzeri) ve küçük folikül sayısı (14 mm ve altı) OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

OHSS gelişimini öngörebilmek üzere oosit sayısı için bir eşik değer belirlemeye çalıştık. Çalışmamızda 8,5 (% 78 duyarlılık ve % 73 özgünlük), 9,5 (% 73 duyarlılık ve % 77 özgünlük), 10,5 (% 70 duyarlılık ve % 81 özgünlük) sınır değerleri belirlendi. Çalışmamızda belirlenen 10 üzerinde oosit toplandığında OHSS gelişme olasılığı 4,2 kat fazla bulundu. Yine literatür ile ilişkili olarak 20 sınır değeri üzerinde oosit toplandığında OHSS riskinde 2,8 kat artış saptandı. Yapılan çoklu regresyon analizlerinde hem 10 hem 20 sınır değeri üzerinde oosit toplanması risk faktörü olarak bulundu.

IVF hastalarında minimum stimülasyon dozuna karar vermek zordur. Çünkü yeterli stimülasyonu sağlayacak doz ile OHSS geliştirecek doz birbirine yakın olabilmektedir.⁶⁰ Yine gonadotropin uygulama süresi içinde belirli bir konsensus yoktur. Çünkü gonadotropin tedavisine verilen yanıtta varyasyonlar vardır.⁹⁷ Aynı şekilde, ne zaman gonadotropinlerin kesileceği ve oosit matürasyonunun tetikleneceği de varyasyonlar göstermektedir.

Homburg ve Insler OHSS riski olan hastalara yaşlarına bakılmaksızın 150IU başlangıç dozu önermişlerdir.¹⁹ Daha önceden OHSS öyküsü olan hastalar bilindiği gibi tekrardan OHSS geliştirmek için adaydırlar. Bu hastalar dikkatli ve yakından takip edilmelidir.

Çalışmamızda total gonadotropin dozu ve verilme süresi OHSS gelişmeyen grupta daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç; tedavi sırasında OHSS geliştirmeye aday olan

hastalarda, daha önce OHSS geliştiren hastalarda ve PKOS'lu hastalarda tedaviye daha düşük dozlarda başlanması ve gerektiğinde doz azaltılmasına gidilmesine bağlandı.

Çoğu çalışmada OHSS gelişimi ile gebelik ilişkilendirilmiştir. OHSS gelişme riski çoğul gebeliklerde daha fazla saptanmıştır. Gebelik erken OHSS'nin şiddetlenmesine ya da geç OHSS gelişimine neden olabilir.⁹⁷

Mac Dougall ve arkadaşlarının 1992'deki çalışmasında OHSS insidansı direkt olarak hCG seviyeleri ile ilişkili olarak bulunmuş ve çoğul gebeliklerde OHSS gelişimi daha sık izlenmiş. Molar gebeliklerde de OHSS'ye sık rastlanmaktadır.

Ferrareti ve arkadaşlarının 1992, Lyons ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmalarda gebelik kesesi sayısı geç OHSS için prediktif bulunmuş.

Bizim çalışmamızda gebelik gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre OHSS'ye daha fazla rastlandı. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucu gebelik varlığı bir risk faktörü olarak bulundu.

Asiste konsepsiyon sikluslarında GnRH antagonistleri cetrorelix ve ganirelix GnRH agonistlerine göre daha az OHSS ile ilişkili bulunmuş.² Charbonnel ve arkadaşları (1987), Golan ve arkadaşları (1988), Forman ve arkadaşları (1990), Smitz ve arkadaşları (1990) long GnRH agonist protokolün OHSS insidansını artırdığını çalışmalarında göstermişlerdir. Bunun nedeni olarak da geniş bir folikül kohortunun stimölasyona uğramasını göstermişlerdir.

Tedaviye düşük dozla başlanması ve cevap yoksa tedavinin sonlandırılması önerilmiştir. Diğer siklusta ise dozun artırılması güvenli görölmüş.⁶⁰

Faz III randomize çok merkezli 5 çalışmanın her birinde OHSS gelişimi açısından agonist ve antagonist protokoller arasında fark bulunamamış.⁶⁰ Cochrane yayınında GnRH agonist/FSH veya GnRH antagonist/FSH protokolleri arasında OHSS gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış.⁶⁰

Ludwig ve arkadaşlarının 2000 yılındaki prospektif randomize çalışmalarında luteal faz GnRH agonist ile çoklu doz antagonist (Cetrorelix) karşılaştırılmış. Long GnRH agonist protokol kullanan grupta OHSS riski daha fazla görölmüş.

Yine Ludwig ve arkadaşlarının 2001'de yaptıkları metaanalizde yazarlar OHSS vakalarında Cetrorelix ile anlamlı azalma olduğunu söylemişlerdir. Fakat bu azalma Ganirelix için gösterilememiş.⁶⁰

Yapılan son iki metaanalizde agonist ve antagonistler karşılaştırılmış ve antagonist protokolde OHSS'ye daha az rastlanmıştır.

Kolibianakis ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları metaanalizde antagonist sikluslarda daha düşük gebelik oranları saptamışlardır.⁶⁰

Bizim çalışmamızda long luteal agonist protokol ile antagonist protokol arasında OHSS gelişimi açısından anlamlı fark bulunamadı.

HCG'nin ovulatuvar dozları 1000 IU ve 25000 IU arasında değişmektedir. HCG dozunun azaltılması OHSS gelişiminden koruyabilir. Genellikle ovülasyon tetiklenmesinde 10000 IU hCG kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda verildiğinde artmış OHSS insidansı ile ilişkilidir (10000 IU üzerinde). Yine 5000 IU ve altında ise düşük konsepsiyon oranları ile ilişkilidir.⁹⁶

Abdalla ve arkadaşları 1987'de yaptıkları prospektif randomize çalışmalarında 2000 IU, 5000 IU ve 10000 IU hCG ile ovülasyon tetiklenmesini karşılaştırmışlardır. Anlamlı olarak toplanan oosit sayısı açısından 5000 IU ve 10000 IU hCG arasında fark saptanmamış. Fakat 2000 hCG ile tetiklenen hastalarda düşük sayıda oosit elde edilmiştir.⁶⁰

IVF tedavisinde gebelik oranları 5000 IU ve üzeri dozlarda benzer olarak izlenmiştir.⁶⁸

Randomize çalışmalarda uzun GnRH protokollerde düşük doz rekombinant HCG (250 mcg) ovülasyon induksiyonunda 10000 IU üriner hCG kadar efektif bulunmuş. Yine implantasyon oranları ve gebelik oranları benzer bulunmuş.⁶⁰

Bizim çalışmamızda üriner 10000 IU hCG ile rekombinant 250 mcg hCG arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda 5000 IU hCG kullanımı ile OHSS riski arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Bu sonuç OHSS gelişebilecek hastaların tedavi esnasında öngörülüp, hastalara düşük doz hCG verilmesiyle ilişkilendirildi.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda kliniğimizdeki OHSS insidansı literatür ile uyumlu olarak bulundu.
2. Çalışmamızda genç hastalarda ve VKİ'si düşük olan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla OHSS gelişti ($p<0,005$). Fakat çoklu logistik regresyon analizinde risk faktörü olarak saptanmadı.
3. LH/FSH oranı yüksek olan hastalarda daha fazla OHSS gelişti ($p<0,005$). Ancak çoklu logistik regresyon analizinde risk faktörü olarak saptanmadı ($p>0,005$).
4. Total alınan gonadotropin dozu ve tedavi süresi OHSS gelişmeyen grupta daha fazla çıktı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$). Bu sonuç OHSS gelişebilecek hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesinde veya tedavi sırasında öngörülüp tedavinin bireyselleştirilmesine bağlandı.
5. Yine OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı, aspire edilen preovulatar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksekti ($p=0,0001$). Toplanan oosit sayısının fazla olması OHSS için risk faktörü olarak bulundu ve çalışmamızda 10 oosit üzerinde oosit toplandığında OHSS riskinin 8,6 kat arttığı izlendi ($p=0,0001$).
6. Agonist ve antagonist tedavi protokolleri arasında çalışmamızda OHSS gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,697$).
7. Gebelik varlığının OHSS için risk faktörü olduğu görüldü ($p<0,005$). Çoklu regresyon analizinde de gebelik risk faktörü olarak saptandı ($p<0,005$).
8. Çalışmamızda PKOS öyküsü çoklu regresyon analizinde OHSS için risk faktörü olarak saptandı ($p=0,0001$).
9. OHSS öyküsü tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunsa da, çoklu regresyon analizinde risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,122$).
10. HCG günü E2 değeri yüksek olan hastalarda OHSS riski istatistiksel olarak daha fazla izlendi ($p=0,0001$). E2 değeri 3000 pg/ml üzerinde olan hastalarda risk 7,7 kat olarak saptandı. Çoklu regresyon analizinde hCG günü E2 değeri 3000 pg/ml üzerinde olması risk faktörü olarak bulundu ($p=0,0001$). Çalışmamızda E2 için sınır değer belirlemeye çalıştığımızda 2181pg/ml (% 75 duyarlılık ve % 73 özgünlükte), 2348

pg/ml (% 72 duyarlılık % 76 özgünlükte) ve 2478 pg/ml (% 71 duyarlılık ve % 78 özgünlükte) değerlerini saptadık.

11. Çalışmamızda OHSS gelişimi açısından üriner 10000 IU ve rekombinant 250 mcg hCG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,992$). Yine 5000 IU ile 10000 IU üriner hCG karşılaştırıldığında OHSS riski 5000 IU verilen grupta daha fazla saptandı. Bu stimülasyon esnasında hastalarda OHSS gelişme riski saptandığında oosit matürasyonunu tamamlamak için yapılan hCG dozunun azaltılmasına bağlandı.

12. OHSS ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme tekniklerinin iatrojenik bir komplikasyonudur ve overlerin suprafizyolojik uyarımına bağlıdır. Potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. Hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlık kazanmadığından spesifik bir tedavisi yoktur. Bu yüzden tedavi öncesi ve tedavi esnasında OHSS gelişebilecek hastaların belirlenmesi önemlidir. Bu olgularda kontrollü olarak uygun folikül gelişimini sağlayacak en düşük dozda tedavi verilmelidir ve tedavi protokolleri bireyselleştirilmelidir. Tedavi esnasında folikül gelişimi, ultrasonografi ve östradiol takibi ile yakından izlenmelidir. OHSS gelişen hastalar yakından takip edilmeli gerekli vakalar hastanede takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Speroff L, Fritz M. A. Infertilite. Erk. A, Günalp. S.** Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve Infertilite*, 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, **2007**;386, 489, 1027, 1028, 1198, 1217
2. **Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J.** Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Current Obstetrics & Gynaecology* **2005**;15:132–138.
3. **Delvigne A.** Epidemiology of OHSS. *Reproductive BioMedicine Online* 2009 <http://www.rbmonline.com/Article/3923> [print on 28 April **2009**.
4. **Mathur R, Kailasam C, Jenkins J.** Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome *Human Fertility*, June **2007**; 10 (2): 75 – 85
5. **Yaralı H, Esinler İ, Beksaç MS.** İnfertil çiftin değerlendirilmesi. Üreme endokrinolojisi & infertilite & jinekolojik onkoloji, Ankara : Medikal Network, **2006**: 926-931, 956-968
6. **Mosher WD, Pratt WF.** Fecundity and infertility in the United States: Incidence and Trends. *Fertil Steril* **1991**; 56:192
7. **Garcia-Velasco JA, Isaza V, Vdal C.** Human ovarian steroid secretion in vivo: effects of GnRH agonist versus antagonist (cetorelix). *Human Reprod* **2001**; 16:2533-2539.
8. **Forti G, Krausz C.** Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **1998**; 83: 4177-4188.
9. **Tietze C.** Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women, *Fertil Steril* **1957**;8:89
10. **Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.** A Novak Jinekoloji, Nobel Kitabevi 12.Baskı **1998**; 918-925, İstanbul.
11. **Gürkan T, Bozdağ G.** Polycystic Ovary Syndrome and Recent Diagnostic Criterion, *J Turkish German Gynecol Assoc*, Vol. 6 (3); **2005**:244-246
12. **Yen SSC, Jaffe RB.** Reproductive endocrinology: physiology and clinical management. Philadelphia: W.B. Saunders. **1986**; 462
13. **Berek J.S. İnfertilite (In), Berek J.S: İnfertilite, Adashi E. Y, Hillard P.**A Novak Jinekoloji, İstanbul: Nobel Kitabevi 13.Baskı **2004**; 876, 973-1047
14. **Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ.** The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and relationship to infertility. *Human Reproduction Update* **1998**;4:520-525

15. **Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalusy E, Rubin B.** The recommendations of the ESHRE workshop on 'Unexplained Infertility'. Anacapri, August 28-9, **1992**, Hum. Reprod **8**:977, 1993

16. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, 2001 assisted reproductive technology success rates, US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. **2003**.

17. **Meldrum D.** GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. Obstet Gynecol **1989**; 44:314

18. **Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J.** Does-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double – blind, placebo-controlled study. Hum Reprod **2000**; 15:2333

19. **Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W.** Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression, Fertil Steril **1988**;50:400

20. **Urbancsek J, Witthaus E.** Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization, Fertil Steril **1996**;65:966

21. **Thatcher SS, Jones EE, Decherney AH.** ovarian cysts decrease the success of controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization, Fertil Steril **1989**;52:812

22. **Karande VC, Scott RT, Jones GS, Muasher SJ.** Non-functional ovarian cysts do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during in vitro fertilization, Hum Reprod. **1990**;5:431

23. **Ludwig M, Doody KJ, Doody KM.** Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. *Fertil Steril* **2003**; 79:1051-9

24. **Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA.** Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* **1990**; 53:302-5

25. **Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD.** Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* **1996**; 65:796-9

26. **Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA.** The routine use of gonadotropin-releasing hormone prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* **1992**; 58:888

27. **Daya S.** Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**; CD001299

28. **Teresa V.** Viesak Shore Institute for Reproductive Medicine, Brick, NS, USA. Role of LH in controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biology* **2002**; 2 (3).215-227.
29. **Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Grigat M, Devroey P, Diedrich K.** Ovarian stimulation for assisted reproduction with hMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study, *Hum Reprod* **2000**;15:1015
30. **Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K.** Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis, *Arch Gynecol Obstet* , **2001**;265:175
31. **Al-Inany H, Aboulghar M.** GnRH antagonist in assisted reproduction: A Cochrane review. *Hum Reprod* **2002**; 17:874-875
32. **Hernandez ER.** Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: The Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* **2000**; 15:1211-6
33. **The Ganirelix Dose-finding study group,** A double blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon), *Hum Reprod* **1998**;13:3023
34. **Albano C, Camus M, Riethmüller-Winzen H, Siebert-Weigel M, Diedrich K, Van Steirteghem AC, Devroey P.** Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *FertilSteril* **1997**;67:917
35. **MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS.** A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* **1993**; 8: 233-37.
36. **Delvigne A, Demoulin A, Smits J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, Englert Y, Delbeke L, Darcis L, Gordts S.** The ovarian hyperstimulation syndrome in invitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum. Reprod.* **1993**; 8: 1353-60.
37. **Brinsden PR, Wada I, Tan SL, Balen A, Jacobs HS.** Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **1995**; 102: 767-72.
38. **Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A.** Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 **2009**;691–709.
39. **Engel T, Jewelewicz R, Dyrenfurth I, Speroff L, Vande-Wiele RL.** Ovarian hyperstimulation syndrome: report of a case with notes on pathogenesis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* **1972**;112:1052–60
40. **Schenker JG, Polishuk WZ.** The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **1976**; 6:47–52

41. **Knox GE.** Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **1974**;118:992–4.
42. **Knox GE, Dowd AJ, Spiesel SA, Hong R.** Antihistamine blockade of prevention of the OHSS, II: possible role of antigen–antibody complexes in the pathogenesis of the syndrome. *Fertil Steril* **1975**;26:418–21.
43. **Erlik Y, Naot Y, Friedman M, Ben-David E, Paldi E.** Histamine levels in ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol* **1979**;53:580–2.
44. **Schenker JG.** Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* **1993**;8:653.
45. **Shalev E, Geslevich Y, Ben-Ami M.** Induction of pre-ovulatory IVF with GnRHa and gonadotrophins and a more luteinizing hormone surge by gonadotropin-releasing hormone agonist for women at risk for developing the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* **1994**;9:417–9.
46. **McClure N, Leya J, Radwanska E, Rawlins RV, Haning RV.** Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* **1992**;7:758–64.
47. **Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler.** Direct correlation between plasma renin activity and severity of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* **1987**;48:57–61
48. **Fernandez CA, Twickler J, Mead A.** Neovascularization produced by angiotensin II. *J Lab Clin Med* **1985**;105:141–5.
49. **Morris RS, Wong IL, Kirkman E, Gentschein E, Paulson RJ.** Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* **1995**; 10: 1355–8.
50. **Schenker JG.** Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **1999**; 85: 13-20.
51. **McElhinney B, Ardill J, Caldwell C, Lloyd F, McClure N.** Variations in serum vascular endothelial growth factor binding profiles and the development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* **2002**;78: 286-90.
52. **Geva E, Jaffe RB.** Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril.* **2000**; 74: 429-38.
53. **Rizk B.** Ovarian hyperstimulation syndrome. In *Srudd J, ed. Progress in Obstetrics and Gynecology.* Edinburgh: Churchill Livingstone, **1993**;11:311-349.
54. **Rizk B.** Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: The Cominandments. Presented at the 1993 European Society of Human Reproduction and Embryology Symposium, Tel Aviv, Israel, **1993**:1-2

55. **Abdalla HI, Rizk B.** Ovarian hyperstimulation syndrome. In Abdalla HI, Rizk B, eds. Assisted Reproductive Technology. Abingdon, Oxford: Health Press, **1999**:37-39.
56. **Haning RV Jr, Austin CW, Carlson IH.** Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* **1983**; 40:31-36
57. **Tal J, Paz B, Samberg I.** Ultrasonographic and clinical correlates of menotrophin versus sequential clomiphene citrate: menotrophin therapy for induction of ovulation. *Fertil Steril* **1985**; 44:342-349
58. **Danning B, Brunner M, Obruca A.** Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome of baseline ovarian volume prior to stimulation. *Human Reprod* **1996**;11: 1597-1599.
59. **Golan A, Ron-El R, Herman A.** Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* **1989**; 44:430-440
60. **Aboulghar M.** Prevention of OHSS. *Reproductive BioMedicine Online*; www.rbmonline.com/Article/3952 Vol 19 No 1. **2009**; 33-42 Eriřim:28/4/2009
61. **Asch RH, Li HP, Balmaceda JP.** Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Human Reproduction* **1991**; 6:1395–1399.
62. **Fulghesu AM, Villa P, Pavone V.** The impact of insülin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **1997**; 82: 644–648.
63. **Ludwig M, Felberbaum RE.** Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **2000**;264: 29–32
64. **Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M.** Gonadotrophinreleasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2006**;CD001750.
65. **Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis, BC.** Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* **2006**; 12: 651–671.
66. **Aboulghar M.** Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Human Reproduction* **2003**;18: 1140–1141.
67. **Rizk B, Aboulghar MA.** Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Brinsden P (ed.) *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, pp. **1999**;131–155.

68. **Prakash A, Karasu T, Mathur R.** Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, prevention and management *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* **2009** 19:9 247-252
69. **Sher G, Zouves, C, Feinman, M, Maassarani G.** Prolongedcoasting: an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in-vitro fertilization. *Human Reproduction* **1995**;10: 3107–3109.
70. **Konig E, Bussen S, Sutterlin M, Steck T.** Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderatesevere ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Human Reproduction* **1998**;13: 2421–2424.
71. **Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P.** The effect of the dose of hCG and the typed gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an IVF program. *Fertility and Sterility* **1987**;48: 958–963.
72. **Driscoll GL, Tyler JP, Hangan JT.** A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. *Human Reproduction* **2000**;15: 1305–1310.
73. **Salat-Baroux J, Alyarez S, Antoine JM.** Treatment of hyperstimulation during in-vitro fertilization. *Human Reproduction* **1990**;5: 36–39.
74. **Wada I, Matson PL, Troup SA.** Does elective cryopreservation of all embryos from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **1993**;100: 265–269.
75. **Tiitinen A, Husa LM, Tulppala M.** The effect of cryopreservation in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **1995**;102:326–329.
76. **Verwoerd GR, Mathews T, Brinsden PR.** Optimal follicle and oocyte numbers for cryopreservation of all embryos in IVF cycles at risk of OHSS. *Reproductive BioMedicine Online* **2008**; 17: 312–317.
77. **D'Angelo A, Amso N.** Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Human Reproduction* **2002**;17: 2787–2794.
78. **Al-Shawaf T, Grudzinskas J.** Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. April **2003**;17:249-261
79. **Nastri C, Ferriani R, Rocha I, Martins W.** Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention *J Assist Reprod Genet.* **2010** February; 27 (2-3): 121–128.
80. **Khattab S, Fotouh IA, Mohsen IA.** Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reproductive BioMedicine Online* **2006**;13:194–197.
81. **Tang T, Glanville J, Orsi N.** The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Human Reproduction* **2006**;21: 1416–1425.

82. **Varnagy A, Bodis J, Manfai Z, Wilhelm F, Busznyak C, Koppan M.** Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. **2009**;93:2281-2284
83. **Tan SL, Balen A, Hussein EL.** The use of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation in IVF. *Fertility and Sterility* **1992**; 58: 378–383.
84. **Daya S, Gunby J.** Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* **2004**;3. cd004830.
85. National Collaborating Centre for Women's, Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems, Clinical Guideline 11. *Natl Inst Clin Excell* **2004**;104–6.
86. European Society of Human Reproduction (ESHRE). Special Interest Group (SIG) guidelines on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Available from: <http://www.eshre.com/emc>; **2005**.
87. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *FertilSteril* **2006**; 86 (4): S178–S183.
88. **Görkemli H, Camus M & Clasen K.** Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF of ICSI and its conservative treatment. *Arch Gynecol Obstet* **2002**; 267: 4–6.
89. **Kallen B.** Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2008**; 22 (3):549–558.
90. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Green-top Guideline* **2006**; 5: 1–11.
91. **Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E.** An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* **2007**; 13 (6): 581–590.
92. **Navot D, Relou A, Birkenfeld A.** Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1988**;159: 210–215.
93. **Aramwit P, Pruksananonda K, Kasettratrat N, Jammeechai K.** Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thai patients using gonadotropins for in-vitro fertilization. *American Journal of Health-System Pharmacy* **2008**;15: 1148–1153.
94. **Zivi E, Simon A, Laufer N.** Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Definition, Incidence, and Classification *Semin Reprod Med* **2010**;28:441–447
95. **Davis M, Kennedy R.** Ovarian hyperstimulation syndrome: Aetiology, prevention and management *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice* **2006**;26–32
96. **Kasum M.** Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Gynaecol Perinatol* **2004**;13 (2):62–68.

- 97. Humaidan P, Quartarolo J, Evangelos G.** Preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* **2010**;94:389-400.
- 98. Ragni G, Vegetti W, Riccaboni Engl B, Brigante C.** Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* **2005**;20 (9). 2421–2425.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hüseyin Kunter TATAR
Doğum Tarihi ve Yeri : 18.02.1980 / Çorum
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
Telefon : 0 (505) 617 65 07
Fax : -
E. mail : kuntertatar@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi :
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum
Dernek Üyelikleri : Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
Alınan Burslar :
Yabancı Dil (ler) : İngilizce