T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU GÖRÜLEN ve YAŞ KRİTERİ OLARAK 35 YAŞ ALTI ve ÜZERİ SEÇİLEN HASTALARDA, BMI'İN ENDOMETRİUM KALINLIĞIYLA, İMPLANTASYON ORANIYLA, FERTİLİZASYON ve EMBRİYONUN GELİŞİMİYLE OLAN BAĞLANTISI

Biyolog Cansu DURUL
KLİNİK EMBRİYOLOJİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL

2016

T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU GÖRÜLEN ve YAŞ KRİTERİ OLARAK 35 YAŞ ALTI ve ÜZERİ SEÇİLEN HASTALARDA, BMI'İN ENDOMETRİUM KALINLIĞIYLA, İMPLANTASYON ORANIYLA, FERTİLİZASYON ve EMBRİYONUN GELİŞİMİYLE OLAN BAĞLANTISI

Biyolog Cansu DURUL
KLİNİK EMBRİYOLOJİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL

2016

T.C. Maltepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

01.06.2016 tarihinde tezinin savunmasını yapan Cansu DURUL ait "OHSS Görülen Yaş Kriteri Olarak 35 Yaş Altı ve Üzeri Seçilen Hastalarda, BMI'nin Endometryum Kalınlığıyla, İmplantasyon Oranıyla, Fertilizasyon ve Embriyo'nun Gelişimiyle Olan Bağlantısı" başlıklı çalışma, Jürimiz tarafından Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Embriyolıji Anabilim Dalı, Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans Tezi Olarak **Oy Birliği/Oy Çokluğuyla** Kabul Edilmiştir.

.....

Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ

.....

Prof. Dr. Mehmet CINCIK

.....

Prof. Dr. Tülay İREZ

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisansım süresince gerek tez aşamam da gerek eğitim döneminde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her durumda yol göstericim olan ve bu yolda ilerlememi sağlayan değerli tez hocam Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ'ye,

Bilgi ve paylaşımlarından yararlandığım bir diğer değerli hocam Prof. Dr. Mehmet CINCIK'a,

Tezimin konusundan tez bitimine kadar bana yol gösteren, vakit ayıran, her zaman her konuda yardımcı olan, beni bölümümüzle alakalı paylaşımlarıyla geliştirdiğine inandığım, Emb.Turgay BARUT'a,

Tüm Eğitim Öğretim hayatım boyunca benim her konuda, her başarımda arkamda duran, maddi manevi desteklerinin eksikliğini asla hissetmediğim, bugün benim ben olmamın sebebi annem, Neriman DURUL'a, babam Soner DURUL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Cansu DURUL, Ovaryan Hiperstimülasyon sendromu görülen ve yaş kriteri olarak 35 yaş altı ve üzeri seçilen hastalarda, BMI'nin endometriyum kalınlığıyla, implantasyon oranıyla, fertilizasyon ve embriyo'nun gelişimiyle olan bağlantısı, Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Tezi, T.C. Maltepe Üniversitesi, İstanbul 2016. Çalışmamızda 35 yaş altı ve üstü OHSS görülen ve görülmeyen toplam 60 hastanın Fertilizasyon oranı, Embriyo gelişimi, Endometriyal kalınlık ve İmplantasyon oranı değerlendirildi. Hastalar Grup 1'de OHSS görülen 35 yaş altı hasta, Grup 2'de OHSS görülmeyen 35 yaş altı hasta, Grup 3'te OHSS görülen 35 yaş üstü hasta, Grup 4'te OHSS görülmeyen 35 yaş üstü hasta olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Gruplar arasında değerlendirilen parametrelerde oosit sayıları dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından dolayı gelecekte yapılacak olan çalışmalarda hasta sayısının daha fazla olmasında fayda vardır.

ABSTRACT

CANSU DURUL, The relation between the BMI and the endometrial thickness, the implantation rate, embryo development in patients with OHSS who are above and below the age of 35.Clinical Embryology Master's Thesis, T.C. Maltepe University, İstanbul, 2016. In this study 60 patients with or without OHSS who are above and below the age of 35 (30 patients in each group) are evaluated. The parameters of the study are fertilization rate, embryo development, endometrial thickness and implantation rate. The patients are allocated to four groups. Group I consists of the patients with OHSS below the age of 35, Group 2 the patients without OHSS below the age of 35; Group 3 the patients with OHSS above the age 35 years and group 4 the patients without OHSS above the age of 35 years are reviewed respectively.

There is no statistical difference among the parameters of the groups except the number of oocytes. In a prospective study with larger number of patients may have different results.

İÇİNDEKİLER

ONAY……..iii
TEŞEKKÜR iiiv
ÖZET v
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER……...……..….vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....ixx
TABLOLAR DİZİNİ.....x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....xii
1.GİRİŞ 1
1.1 .Kapsam.....2
1.2.Amaç 2
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Tanım 3
2.2. OHSS İnsidansı 3
2.3. OHSS Patogenezi 3
2.4. Risk Faktörleri 4
2.4.1. Birincil Risk Faktörleri 4
2.4.2. İkincil Risk Faktörleri.....4
2.5. OHSS sınıflandırılması 5
Tablo.1: OHSS sınıflaması(42, 43).....6
2.6. Tanı 6
2.7. OHSS Patofizyolojisi.....6
2.7.1. Histamin 6
2.7.2. Östrojen 7
2.7.3. Prolaktin 7
2.7.4. hCG.....7
2.7.5.Renin-Anjiotensin Sistemi 7

2.7.6. TNFα 7
2.7.7. VEGF 8
2.7.8. OHSS' den Koruma 8
2.8 Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon Protokolü 13
2.8.1 Doğal Siklus Protokolü 13
2.8.2 Modifiye Doğal Siklus Protokolü 13
3.GEREÇ VE YÖNTEM 14
3.1. Çalışma Grubu 14
3.2 İstatistiksel Analiz 14
4.BULGULAR 14
5.TARTIŞMA 23
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 24
KAYNAKLAR 26

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH: Anti- Müllerian hormon

BMI: Body mass index

E_2: Estradiol

ESHRE: Europen Society for Human Reproduction and Embryology

FSH: Folikül stimülan hormon

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HCG: İnsan koryonik gonadotropini

ICSI: İntrastoplazmik sperm injeksiyonu

IVF: İn vitro fertilizasyon

KOH: Kontrollü over hiperstimülasyon

LH: Luteinizan hormon

OHSS: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu

PCO: Polikistik over

PCOS: Polikistik over sendromu

SPSS: Statistical Package for the social Sciences

VEGF: Vasküler Endotelyal büyüme faktörü

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: OHSS sınıflaması…… 6

Tablo 2: Katılımcıların Yaşlarına Göre Dağılımları……..16

Tablo 3: Katılımcıların Boylarına Göre Dağılımları……..17

Tablo 4: Katılımcıların Kilolarına Göre Dağılımları…….18

Tablo 5: Katılımcıların BMI Oranlarına Göre Dağılımları……19

Tablo 6: Katılımcıların Endometrium Kalınlığı Oranlarına Göre Dağılımları……..20

Tablo 7: Demografik Özellikler ve Grupların Klinik Karakteristiklerinin Karşılaştırılması……..21

Tablo 8: Gruplar Arası Gebelik ve İmplantasyon Oranının Karşılaştırılması……..22

Tablo 9: Demografik Özellikler ve Grupların Klinik Karakteristiklerinin Karşılaştırılması……..23

Tablı 10: Gruplar Arası Gebelilk ve İmplantasyon Oranının Karşılaştırılması……..24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Katılımcıların Yaşlara Göre Dağılımı……...17

Şekil 2: Katılımcıların Boylarına Göre Dağılımı……18

Şekil3: Katılımcıların Kilolarına Göre Dağılımı……19

Şekil 4: Katılımcıların BMI Oranlarına Göre Dağılımı……..20

Şekil 5: Katılımcıların Endometrium Kalınlıklarına Göre Dağılımı……...21

Şekil 6: Grup 1 ve Grup 2 Gebelik ve İmplantasyon Oranı……...23

Şekil 7: Grup 3 ve Grup 4 Gebelik ve İmplantasyon Oranı……...25

1.GİRİŞ

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ,kontrollü ovaryan stimülasyon protokollerinde kullanılan gonadotropinlere bağlı olarak gelişen, bazen hayati önem taşıyan gelişmelere yol açan bir durumdur (1). Çalışmalarda hafif OHSS %5-23, ciddi OHSS ise %0,1-2 olarak raporlanmaktadır (2). Hafif OHSS olgularında sadece dikkatli gözlem gerekirken, şiddetli OHSS'da hastanede yoğun bakım ünitesinde gözlem gerekebilir (3-5).

Gelişen ovulasyon indüksiyon yöntemlerine rağmen OHSS riskinde azalma gözlemlenememiştir. KOH uygulanan hastalarda önlemler alınarak OHSS oluşumunu önlemek oldukça önem taşımaktadır. (6)

Yapılan çalışmalarda, E_2 yüksekliği ile OHSS riski arasında doğru orantı bildirilmesine rağmen çok düşük E_2 seviyelerinde de OHSS gözlendiği raporlanmıştır (7,8). Bu sendromu engellemede en başarılı planlama yüksek risk taşıyan olguları önceden farketmektir. Çalışmalara göre, OHSS hastalarında PCO'in önemli olduğu vurgulanmıştır. Bunun nedeni PCO vakalarında hCG günü yapılan ölçümlerde E_2 seviyesi, folikül sayısının fazla olmasına bağlı olarak çok daha fazla sayıda oosit elde edilmesidir. (9,10).

Ovulasyon indüksiyonunda riskli hastalarda hCG verilmemesi OHSS oluşumunu engelleyebilir. Fakat riskli hastalara hCG verilirse hafif formdan ağır forma kadar uzanan OHSS ile sonuçlanabilir. (11).

Yapılan araştırmalara göre, coasting, KOH sikluslarında gebelik durumlarını etkilemeksizin OHSS riskini düşürebilmektedir (12). Doktorlar arasında yapılan bir ankette OHSS engellenmesi için kullanılan en uygun yöntemin coasting olduğu saptanmıştır (13). Coasting yöntemi ovulasyon indüksiyonu protokollerinde ilk kez Rabinovici tarafından tanımlanmasına rağmen, IVF sikluslarında ilk kez Sher ve arkadaşları tanımlamıştır. Aynı şekilde Urman ve arkadaşları da bu yöntemin OHSS engellenmesinde önemli olduğunu raporlamıştır (14-16). Coasting için tercih edilen 3 günden daha az uygulanmasıdır (17).

OHSS önlenmesinde embriyoları dondurmak sık kullanılan diğer bir metoddur (18). Bu yöntemin OHSS'yi engellemede baskın bir yöntem olduğu düşünülmesine rağmen tam anlamıyla da önüne geçilemediği bilinmektedir (19).

1.1 .Kapsam

Tezde esas aldığımız en önemli nokta BMI'in (Body mass index) OHSS hakkında fikir verebilmesidir. Aynı zamanda OHSS olan ve olmayan hastalarda gebelik oranları saptanmıştır. Hem normal hem OHSS'li 35 yaş altı ve üstü hastalarda yapılan bu çalışmada ortalama fertilize oosit sayısı elde edilmiştir.

1.2.Amaç

ICSI sikluslarında 35 yaş altı ve üstü OHSS saptanan ve saptanmayan hastaların vücut kitle indekslerini göz önünde bulundurarak; endometriyum kalınlıklarını, implantasyon oranlarını, oosit sayılarını saptayarak bu parametrelerin klinik gebeliğe etkisini araştırmaktır.

IVF tedavilerinde ovaryan hiperstimülasyon sendromu zaman zaman gözlemlenebilmektedir. Bu durumda elde edilen oositler ICSI işlemine tabi tutularak gelişen embriyolar kriyoprezervasyon yöntemi ile dondurularak saklanmakta, OHSS geçmesinin ardından sonraki sikluslarda endometriyal doku yeniden implantasyon için hazırlanmakta ve donmuş embriyolar çözdürülerek transfer edilmektedir.

35 yaş altı/üstü hastaların vücut kitle indeksinin, OHSS üzerine etkili olmasının bu hastalarda endometriyum kalınlıkları arasında bir fark oluşturabileceği ve implantasyon başarısında da etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

- ICSI tedavisi gören 35 yaş altı ve üstü hastaların vücut kitle indeksi ile OHSS'nin görülme sıklığı arasındaki ilişki nedir ?
- OHSS görülen ve görülmeyen hastalarda oosit sayıları arasında bir fark var mıdır ?
- OHSS görülen ve görülmeyen hastalarda fertilizasyon üzerine etkili olup olmadığını söyleyebilir miyiz ?
- Beden kitle endeksine bağlı olarak OHSS gelişen ve gelişmeyen hastalardaki endometriyum kalınlıkları arasında ilişki varmıdır ?
- OHSS ile endometriyal kalınlık arasında bir ilişki var mıdır ?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), yan etkiden oluşmuş, istenmeyen bir gelişme olup eksojen gonadotropin uygulaması ile gerçekleşen, hastanın hayat kalitesini negatif yönde etkileyen bir sendromdur (20). OHSS, laboratuvar metotlarıyla tanımlanabilen kimyasal hiperstimilasyona ve hayati tehlikeye yol açan klinik tablolarıyla geniş bir alanı vardır (21, 22, 23, 24).

OHSS, ovaryan çap artımından dolayı abdominal rahatsızlık ile başlayan ilerleyen formlarda overlerin kistik yapısı nedeniyle abdominal gerilme ve kasılmalar, sancı, bulantı, istifra etmeye neden olur. Daha ağır formlarda ise ciddi hastalık oluşumuve ölüm ile sonuçlanabilen bir sendromdur (25).

2.2. OHSS İnsidansı

OHSS insidansı, hasta grupları ve tedaviye göre geniş bir yelpazededir. OHSS' nin insidansına yönelik çalışmalarda da farklılıklar gözlemlenmiştir. Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinler, KS veya IVF sırasında ovaryan stimülasyon gibi değişik klinik durumlarla da ilişkili olabilmektedir.

OHSS insidansı, Schenker ve Weinstein tarafından OHSS' nin hafif formu için % 8,4 ile % 23, orta formu için % 0,005 ile % 7 ve ciddi formu için % 0,008 ile % 10 arasında olduğu kaydedilmiştir(25). Ayrıca Schenker ve Weinstein, 8029 siklusta klomifen sitrat kullanarak yaptıkları çalışmada OHSS' nin hafif formunu % 13,5 orta ve ciddi OHSS' yi bir bütün şeklinde değil ayrı olarak gözlemlemişlerdir.

IVF vakalarında ise OHSS' nin insidansı, ciddi formda % 0,1 ile % 2 arasında, orta formda % 3 ile % 6 arasında, hafif formu IVF sikluslarının % 20 ile % 33' ünde gözlemlenmiştir (25).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), OHSS insidansını tüm stimülasyon döngüleri için % 0,2 ile % 1 arasında hesaplamıştır (25).

2.3. OHSS Patogenezi

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında OHSS' nin iki temel patolojik karakteri ortaya çıkmıştır. Bunlar ;

- Kan damarlarının oluşumu (Angiogenezis)
- Kılcal damar duvarlarının geçirgenlik yeteneğinin artışı

Kan damarları oluşum nedeni bilinmemektedir ve biyokimyasal nedenler olduğu düşünülmektedir (21, 24, 26, 27, 28, 29)

2.4. Risk Faktörleri

OHSS de risk faktörünün bilinmesi ve önlenmesi hastalık için önem teşkil eder. Riskli hastaların belirlenmesi ve hastaya yönelik tedavi belirlenmelidir. Polikistik over sendromu (PCOS), genç veya zayıf olmak, bazal LH, E2, Testosteron, Testis tarafından salgılanan, androjenik etkiye sahip steroidlerden biri olan Androstenedion, Prolaktin değerlerinin yüksekliği, yeterli derece gözleme alınmaması, ovulasyon için hCG kullanımı veya gebelik ve endojen hCG, iyi huylu metastaz yapmayan over tümörü operasyonu, bir overin alınmış olması, ovarian kist varlığı, hCG verileceği sırada yüksek E2 düzeyi ve çok sayıda folikül OHSS görülüş sıklığını arttıran önemli, göz önünde tutulması gereken faktörleridir (30, 31, 32). Bu risk faktörleri birincil risk faktörleri ve ikincil risk faktörleri diye ayrılmaktadır.

2.4.1. Birincil Risk Faktörleri

Hasta'nın yaşını göz önünde bulundurursak bunu birincil risk unsuru olarak sayabiliriz.Yaşı daha küçük vakalarda OHSS görülme sıklığı da fazladır (33, 34). Daha büyük vakalarda folikül sayısının ve büyüme hormonu (GH) rezervinin az olmasından kaynaklanabilmektedir. Düşük body mass index (BMI) de OHSS için risk faktörüdür (33, 35). Daha önce vakanın başından bir OHSS hikayesigeçtiyse tekrar etmesi de muhtemeldir (36).

Yapılan bir araştırmada PCO sendromunun görülmesi durumunun, OHSS'nin oluşumu açısından risk taşıdığı belirtilmiştir. PCOS' u olan OHSS hastalarının sayısı'nın PCOS' u olmayan OHSS hastalarına göre 7 kat daha fazla olduğu da belirtilmiştir (37, 38).

Yüksek bazal serum anti mülleryan hormon (AMH) seviyeleri OHSS için birincil risk faktörü olarak bilinmektedir (25). AMH' nın 3.36ng/ml alındığında %91 duyarlılıkla ve %81 özgüllük ile OHSS oluşumu öngörülmüştür. Broer SL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aynı veriler kaydedilmiştir (39).

2.4.2. İkincil Risk Faktörleri

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon esnasında (KOH), İkincil risk faktörlerinin değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Yapılan birçok araştırmada östradiol (E2) seviyesi ile OHSS arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Ayrıca KOH sırasında veya hCG günü E2 seviyesinde yükselme olması da bir diğer risk faktörüdür (34, 40). E2 seviyesinin tek başına artış göstermesi yeterli bir etmen değildir.

Overlerdeki 18’ den fazla ve 11 mm çapında folikül bulunması dabir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda folikül sayısı ve boyutu açısından farklı değerler mevcuttur. Yardımla üreme tekniklerinde (YÜT) elde edilen oosit sayısı da oldukça önem taşır. Toplanan oosit sayısına göre OHSS şiddeti tahmin edilebilir. Oosit sayısı 20 veya altında ise şiddetli OHSS gelişmemiştir fakat 30 üzerinde oosit toplanmış ise OHSS olduğu belirlenmiştir (25). Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) hastalığın esas ve gelişimindeki rolünden dolayı risk faktörü olduğu bilinmektedir. VEGF etkilerini, neovaskülogenezin kuvvetli bir uyarıcısı olarak ve nitrik oksitten dolayı damar duvarlarından geçirgenliğini arttırarak gösterir (41).

2.5. OHSS sınıflandırılması

OHSS 3 farklı başlıkta sınıflandırılmıştır. Bunlar hafif, orta, ciddi olarak ayrılmıştır. Klinik bulgular ve ovaryan değişikliklerle OHSS sınıflandırılması yapılmaktadır.

Hafif OHSS	**Orta OHSS**	**Ciddi OHSS**
❖ Abdominal distansiyon ve ağrı ❖ Corpus luteum kistleri ❖ US’de multiple follikuler kistler içeren büyümüş overler	❖ Abdominal distansiyon (Karın içi gerilme) ve ağrı artar. ❖ Bulantı, kusma, diyare ❖ US’de over boyutları hafif OHSS’ye kıyasla daha büyüktür. ❖ Karın içi serbest sıvı	❖ Plevral effüzyon ❖ Ödem ❖ Böbrek yetmezliği ❖ Tromboemboli ❖ Elektrolit dengesizliği ❖ Over boyutları 12 cm’den büyük olmakla birlikte yaygın asit varlığı sonografik olarak izlenir. ❖ Hematokrit

Tablo.1: OHSS sınıflaması(42, 43)

2.6. Tanı

OHSS hastaları kliniğe karın ağrısı, bulantı, kusma, nefes almada zorluk, idrar miktarında azalma gibi şikâyetlerle başvurmaktadır. OHSS 'deses dalgaları kullanılarak oluşturulan görüntüleme yöntemi ile (Sonografik) artmış over boyutları ve büyümüş çok sayıda folikül olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca sendromun şiddetine bağlı olarak karaciğer çevresinde, dalak çevresinde, kolona bitişik yerlerde serbest sıvı bulunmaktadır (44, 45).

OHSS, IVF tedavilerinin yaygınlaşması sonucu değişik klinik özelliklerle karşımıza çıkan bir sendromdur. Sonografi ile cerrahi müdahale gerektirebilecek diğer ovaryan patolojilerden ayırtedilmiştir.

OHSS, ölümle sonuçlanan ciddi tablolara neden olabilir. Sendrom over boyutlarında artış, büyümüş foliküller, kanda plazma'nın azalması, elektrolit dengesinin bozulması ve üçüncü boşluklarda sıvı toplanması ile bilinmektedir. Kılcal damarların geçirgenliğinin artmasıyla damarlar içi hacmin azalması, doku perfüzyonunda bozulmaya yol açar. Bu durumda, böbrek yetmezliği, hipovolemik şok, kopan pıhtı parçasının başka bir bölge damarında tıkanmaya neden olması (tromboembolizm) gibi bulgular gözlemlenebilir (46, 47).

2.7. OHSS Patofizyolojisi

OHSS patofizyolojisinde histamin, serotonin, prostaglandinler, prolaktin ve daha birçok madde net olmamakla birlikte sorumlu tutulmuştur (48, 49). Son dönemlerde OHSS' nin patofizyoljisinde renin anjiotensin kaskadına ait faktörler, Sitokinlerin bir grubu olan ; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrosis faktör alfa (TNFa), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Endotelin-1 gibi sitokinler ve von Willebrant Faktör (vWF) üzerinde durulmaktadır.

2.7.1. Histamin

OHSS patofizyolojisinde histaminin dolaylı olarak etki ettiği bilinmektedir. Histamin organizmada kapiller permeabiliteyi arttırır. OHSS' nin asıl sebebi damar geçirgenliğinin artması olduğu için histaminin etkisi de bu nedenle araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda Histaminin etkisini önleyici maddelerinpreparatlarının eklenmesiyle OHSS' nin ortadan kalktığı ve hiperstimülasyonun hızlı bir şekilde gerilediği gözlemlenmiştir. OHSS' li grup ile kontrol grubu arasında histamin

seviyelerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, histamin seviyelerinde fark olduğu gözlenmemiştir (50, 51, 52).

2.7.2. Östrojen

OHSS' li olgularda; serum, folikül sayısı, idrar ve östrojen seviyeleri artmıştır. OHSS' nin klinik tablosunda serum ve östrojen seviyeleri arasındaki ciddi bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarla östrojen'in damar geçirgenliğini arttırdığı gözlemlenmiştir (31, 23, 53). Yüksek doz östrojenin yalnız başına eklenmesinin klinik hiperstimülasyon oluşturmadığı bilinmektedir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda OHSS önlenememiştir (35).

2.7.3. Prolaktin

Yapılan çalışmalarda OHSS' li olgularda prolaktin seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu artışın östrojen seviyesiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. OHSS de prolaktin klinik tablonun bir bölümünden ve zar geçirgenliğini arttırdığından asit gelişiminden sorumlu olabilir (31, 55, 56, 57).

2.7.4. hCG

Ciddi OHSS gelişimi dışarıdan verilen hCG veya gebeliğin getirdiği endojen hCG stimülasyonuna bağlıdır. Stimülasyon sırasında hCG hem ovulasyonu tetikler hem de yumurtlamadan sonraki hormonların salgılandığı dönem olan Luteal fazı destekler. Endojen LH pikinin olduğu döngülerde OHSS nadir görülmektedir (58).

Östrojen seviyesinin çok yüksek olduğu durumlarda hCG' yi kısıtlamanın OHSS gelişimini önlediği bunun yanı sıra ovulasyonun gerçekleşmesini de önleyebildiği ortaya konulmuştur. HCG uygulamasının OHSS oluşma riskini anlamlı derecede arttırdığı bilinmektedir (59).

2.7.5.Renin-Anjiotensin Sistemi

Renin Anjiotensin sisteminin (RAS), E2 ve progesteronun kan düzeyini arttırır. Bu hormonların folliküller üzerindeki etkisini arttırdığından anjiotensin konverting enzimin (ACE) aktive ettigini göstermiştir. RAS, arterial kan damarlarının daralması, arterial permeabiliteyi, prostaglandin ve aldosteron sentezini artırma yönündeki aktivitesi OHSS' deki birçok klinik özelliklerini tanımlamaktadır (60). Enzim inhibitörü olan enalaprilin OHSS insidansını % 40 azalttığı bilinmektedir (61).

2.7.6. TNFa

Ağır OHSS' de TNFα' ın anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu yüzden elde edilen bulgularla TNFα' nın OHSS patofizyolojisinde rolü olduğu düşündürmektedir.

2.7.7. VEGF

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), histamine göre çok daha fazla damar geçirgenliğini ve damar çapı üzerinde etkili bir proteindir. Foliküler sıvıdaki VEGF seviyesinin serum veya peritoneal sıvıya göre hCG uygulamasından 36 saat sonra yaklaşık 100 kat fazla olduğu bilinmektedir (62).

IVF hastalarında ovulasyon induksiyon sonrası OHSS olgularında VEGF gelişmeyenlere göre serum ve foliküler sıvıda anlamlı bir şekilde artış gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada OHSS' deki asit oluşumunda VEGF' un major kapiller permeabilite faktorü olduğunu bulmuşlardır (63). VEGF plasma seviyesinin OHSS ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (64).

2.7.8. OHSS' den Koruma

OHSS korunma yöntemleri birincil korunma ve ikincil korunma diye sınıflandırılmaktadır. Korunma yöntemleri hastanın risk faktörleri bulunduktan sonra belirlenmelidir.

Birincil risk faktörlerinde ki hastaların birincil korunma yöntemlerinden biri folikül stimüle edici hormon (FSH) dozunun azaltılmasıdır. FSH dozu hastaya göre ayarlanabilir mi diye bir takım çalışmalar yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bu çalışmada OHSS için FSH dozunun tahmin edilmesi net değildir (65, 66, 67).

Birincil korunma yöntemleri arasında hafif protokol kullanılması da vardır. Genellikle adetin 5.gününde 10'dan az oosit elde etmek için GnRH antagonistleri kullanılmaktadır.

2.7.8.1 OHSS'nin önlenmesi

Tüm bayanlarda ovulasyon indüksiyonuna göre ağır durumlu veya hafif şekilde ovaryan hiperstimulasyon oluşabilir. Etiyolojisi net şekilde anlamlandırılamadığı için uygulaması deneysel olacaktır. OHSS'nin önlenmesi tedavi için en kritik noktadır. 2 şekilde önleme gerçekleştirilebilir. İlki, Stimülasyon öncesinde önlemedir. Bu önlemede 2 farklı gruba ayrılmış hastalar'da OHSS için risk faktörü vardır. 1. Geçmiş sikluslarda OHSS'yi ilerleten hasta grubu. 2. PCOS'lu hasta grubu (68).

PCOS, kadınların ovulasyon dönemine girdiği andan başlayarak kendini bariz

şekilde yüksek androjen üretimiyle belli eden bir sendromdur (69). İkinci yöntem ise, Stimulasyon esnasında önlemedir. Çalışmalar devam etmesine rağmen Östradiol seviyesinin görevi net bir şekilde ortaya konmamıştır. Artan E2 düzeyleri OHSS için kritik bir durumdur. OHSS'nin önlenmesine yardımcı olacak olan Östradiol düzeyinin kontrol altında tutulması ve Coasting seviyesinin minimuma indirilmesini sağlamaktır. hCG işleminden uzak durulması uygulanan en doğru yöntemdir. Bu işlemden uzak durmak için üst sınır farklılık göstermekle birlikte, 3000-4000 pg/ml üst sınırı genel olarak doğru sayılmaktadır (70).

Ovulasyon indüksiyonunun çok kritik bir komplikasyonu olan OHSS'nin ağır durumlarında; ovaryan büyümesi, elektrolit dengesizliği, kan hacminde anormal düşüş, akciğer zarı boşluğunda sıvı birikmesive idrar miktarında azalma meydana gelebilir (71).

Geçtiğimiz son 10 yıl boyunca dünyada uygulanan ovaryan stimülasyon artışları net bir şekilde görülmüştür. ESHRE'nin açıklamasına göre 2006 senesinde Avrupa'da 367,066 siklus yapıldığı kaydedilmiştir (71).

2.7.8.1.1. OHSS açısından riskli hastaların önceden belirlenmesi

2 farklı sınıftaki hasta'da OHSS görülme riski vardır. Bunlardan ilki stimülasyon öncesinde OHSS görülenler, bir diğeri ise PCOS görülen hastalardır. İlk gruptaki hastaların gelişimleri kayıt altında tutulmalı ve az oranda step up tedaviler uygulanmalıdır (71). İkinci farklı sınıftaki hastalarda ise OHSS'nin değişimi doğru şekilde kaydedilmektedir. İmmatür foliküller ve multipl intermediet ile yükselen OHSS arasında bir ilişki olmasının yanı sıra bu kritik bir durumdur (10,72).

2.7.8.1.2. OHSS riski olan hastalarda IVF için stimülasyon protokolleri

Gonadotropin dozu: Gonadotropin hormonu üreme işevinin asıl hipotalamusa ait destekçisidir (73).Gonadotropinlerin ne zaman durdurulacağı ve son oosit tetiklenmesinin uygulanması konusunda bir sonuca ulaşamamakla birlikte, doğru tedavi zamanını, hangi dozda verilmesi gerektiğini ortaya koymak zordur. Fakat bilinmesi gereken hastaya uygularken stimülasyonu sağlayacak durumda, en düşük dozda ilacın aktarılması gerekmektedir. Folikül sayıları ve E2 sınırları ölçüt alınmaktadır (71).

GnRH Antagonistleri: GnRH antagonistlerinde LH faaliyetinin düşürülmesi daha düşük serum Estradiol düzeylerine yol açar. Daha az sayıda oosit eldesi olacağından potansiyel OHSS riskini de minimuma indireceği düşünülmektedir (74). OHSS'nin oluşumunun engellenmesi durumundaki stratejilerden bir diğeri Coasting yöntemidir. Coasting'in GnRH antagonist sikluslarında önemli bir yeri vardır. Bahçeci ve ark.bir araştırmasında doğum istatistiklerinde baskın olan coasting zamanının antagonist sikluslarında süresinin azaldığı kanısına ulaşmışlardır (75). Ovulasyonun tetiklenmesinde, antagonist sikluslarında hCG'den ziyade GnRH analogu kullanılması daha çok OHSS görülme potansiyeli yüksek hastalar için öne sunulmuştur (76).

GnRH Agonistleri: OHSS'nin kritik ve de potansiyel olduğu hastalarda GnRH agonist ile ovulasyon tetiklemesi durumunda oluşturulan embriyolar dondurularak korunabilir ve gebelik ihtimali de bu şekilde minimuma indirilmemiş olur (75). Artan folikül sayılarıyla artan E2 düzeyleri arasında bir bağlantı vardır (71).

2.7.8.1.3 Stimülasyon esnasında yüksek riskli hastaları OHSS'den koruma

Coasting: Bu işlem, vakaların artan E2 seviyelerini düşürmeyi esas alır, o ana kadar hCG eklenmesi ve gonadotropinlerin uygulanmaması durumudur (77). hCG'nin uygulanmasının süresi de çok mühimdir, çünkü erken yapılan uygulamalar vakaların ciddi OHSS potansiyel risk sınıfına girmesine neden olur. hCG uygulaması için en uygun sınır çoğunlukla E2 seviyelerinin 3000 pg/mL dolaylarında olmasıdır (78).

Coasting süresinin artışıyla elde edilen oosit miktarı arasında ters bir orantı vardır. Yani süre uzadıkça gebelik yüzdeleri de düşüyor denebilir. Coasting çizelgesindeki FSH oranın azalışını ilk inceleyen Benadiva ve ark.olmuştur (79). Daha sonraki zamanlarda Al_Shawaf ve ark. E2 ve FSH düzeylerini incelemişler ve OHSS risk grubundaki vakalarda hangi anda gonadotropin verilmesinin sona ereceğini dikkatli şekilde araştırmışlardır. Vardıkları sonuçlara göre FSH seviyesinin coasting boyunca, günde %25 düşüşe geçtiğini saptamışlardır (80).

Ağır OHSS'yi engellemek için ortalama E2 düzeyinin >3000 pg/mL 'ye ulaştığı anlarda Coasting uygulamasını gerçekleştirmek için doğru zaman olmayabilir. Bunun nedeni OHSS'nin birden çok fizyolojik mediatörü (VEGF gibi) işlemi

uyarmış olabilir ve bu da E2 seviyelerinin 3000 pg/mL'nin altında kaldığı zamanlarda dahi ağır OHSS vakalarının duyurulmasını ortaya koyabilir (81).

Coasting'nin OHSS'yi önlemede kesin sonuç elde edemeyeceğini, bu metodu uygulayacak kişinin bunun bilincinde bir yol izlemesi gerektiğinin farkında olmalıdır.Bu noktada, OHSS'nin farklı sınıflandırılmaları, uygulanan protokollerin değişkenliği, kontrol gruplarının farklılaştırılması gibi nedenlerden dolayı aynı noktaya ulaşmak oldukça zordur (82).

HCG'den kaçınma: Gebelikte oluşan veya dışarıdan alınan hCG, OHSS'nin düzelmesi açısından büyük önem taşır. Fakat bu durumun aksine düşük benzerlikte, daha kısa geçerli bileşikle takas etmek, OHSS'den kaçınmada önemli bir rol oynar (83).

Serum E2 seviyeleri ve hangi seviyeden sonra hCG uygulanması gerektiği klinikler arasında değişkenlik arz eder. Çoğunluğa göre 3000 pg/Ml'yi aştığında hCG olmaması gerektiğidir. Geçtiğimiz zamanlarda önemini yitirmiş olan bir metoddur (70).

HES (Hidroksietil Nişasta Solüsyonu) ve Albumin: Bütünüyle oluşmuş bir bulgunun iyileştirilmesinde albüminin bariz bir değeri vardır. OHSS'den kaçınmada Profilaktik Kolloid Ajanlar; Albumin ve hidroksietil nişasta olmuştur. Kapiller sızıntının yükselmesi, boşlukların dolması ve damarlar arası sıvı hacminin düşüşü, OHSS için çok özel bir niteliktir. Bazı araştırmacılar OHSS'den kaçınmada oosit alımı durumunda damarlar arası hacmi korumak ve onkotik basınç oluşturması için albümin ve hidroksietil nişastayı uygun görmüşlerdir (84,85).

E2 takibi: Vakalarda OHSS ile E2 seviyeleri arasındaki durum tam olarak ortaya konmasa da E2 seviyesinin yükselmesinin OHSS'nin oluşumunda kritik rol oynadığı saptanmıştır (71). Yani serum E2 düzeyi kontrol altına alındığında OHSS riskini belirlemek için geçerli bir yol sayılabilir (86).

OHSS olmayan normal IVF hastalarında artan E2 düzeyleri ve oosit sayıları alındığında bildirilen OHSS hastalarınında sayısının çok olduğu kaydedilmiştir. Ash ve ark. nın yaptığı çalışmalarda, E2 düzeyi > 6000 pg/mL olan hastaların %38'inde, > 30 oosit alınan hastaların %23'ünde ağır OHSS ilerlerken bu her 2 şartı sağlayan hastalarda, %80 oranında ciddi OHSS görüldüğü ortaya konmuştur (87).

2.7.8.2. OHSS yönetimi

OHSS'nin tedavi edilmesinde en doğru adım öncelikle korumanın ne denli önemli olduğunu kavramaktır (88). Tüm Gonadotropinlerle overlerin uyarıldığı vakalara OHSS'nin belirtileri hakkında açıklama yapmak gerekir. Eğer değişik bir durum farkedilirse derhal haber vermeleri söylenmelidir. Çünkü OHSS; günden güne artabilen bir bulgular bütünüdür. Gebe kalındığında ise belirtilerin etkisinde yükseliş görmek mümkündür.

- **Ayaktan İzleme Tedavisi**: Hafif seyreden OHSS tedavisinde, hasta'nın yatışı gerekli değidir. Fakat vakaları iyi tahlil edip kontrol etmek çok büyük önem taşır. Şiddetli forma dönmesi muhtemeldir ve engel olunmalıdır.

  Ayakta izleme tedavisine tabi tutulan hastalar için öne sunulanlar:

  - Vakalar her gün en az 1 lt sıvı tüketmeli ve vaka'nın içtiği, çıkardığı sıvı miktarı not edilmelidir.
  - Bu belirti'de hızla kilo artışı görüleceğinden hastalar, kilolarını ve günlük bel çevrelerini not etmelidirler.
  - Çok yorucu bedensel hareketlerden ve cinsel ilişkiden uzak durulmalı.
  - Kan analizleri 48 saatte 1 olmak üzere tekrar yapılmalıdır.
  - Hasta ciddiyetle süreci izlemeli ve herhangi istenmeyen bir gelişmeyle karşılaştığında merkeze gitmelidir (89,90).

- **Hospitalizasyon:** OHSS ilerlemiş ve şiddetli formundaysa hastayı hospitalize etmek gerekir. Eğer;

  - Karın bölgesinde ağrı artışı görülüyorsa,
  - Nefes darlığı veya dakikada hızlı soluk alıp verme yaşanıyorsa,
  - Gergin asit durumu,
  - Tansiyonun düşmesi veya bayılmalar görülüyorsa hasta hospitalize edilmelidir (91).

Hastanede yatan vakalara uygulanması gerekenler;

- Her gün kilo kontrolü

- ❖ Ultrasonografi çekilmesi
- ❖ Her gün veya çoğunlukla kan tahlili yapılması
- ❖ Pıhtılaşma testlerinin yapılması
- ❖ İçilen ve sistem'den atılan sıvının takibi ve kaydedilmesi her gün gerçekleştirilmelidir (90).

2.8 Kontrollü Ovaryen Hiperstimülasyon Protokolü

Kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH), 1978 senesinde ilk olarak meydana gelen IVF doğumundan sonra, sistemli ve kontrollü bir şekilde oosit sayısının arttırımını sağlamak, embriyo transferi sayısını arttırmak ve buna bağlı olarak klinik gebelik oranlarını yükseltmek için ortaya atılmıştır.Geçmiş yıllarda doğal in vitro fertilizasyon (IVF) siklusunda, siklus sayısına göre 1'e 1 oranında embriyo kazanılıyordu. Embriyo gelişimindeki oranın düşüklüğü nedeni ile rağbet görmemeye başlamıştır. Yalnızca vakaların, %50'si embriyonun transfer aşamasına gelebilmekteydi.

Fakat zaman geçtikçe yeni tedavi yolları geliştirilmeye başlandı. Bu yolda hastaların rezervlerine göre ve stimülasyon karşılığında alınacak yanıtlara göre protokollerin ayarlanması için uğraşılmıştır. Vakalara göre istenilen klinik gebelik oranlarını arttırmaya yönelik yan etkiler ortaya çıkartılmıştır (92).

2.8.1 Doğal Siklus Protokolü

Doğal Siklus Protokolünde dışarıdan ilaç verilmez, overlerden yumurta toplama işlemi gerçekleştirilir (93). Protokolün esas amacı minimum oranda maaliyet gerektiren ve protokolün adında anlaşılacağı gibi doğal şekillerle bir yumurtanın toplanması işlemidir. Burada siklus işleminin son verilme oranlarının yüksek, deneme sonuçları başarı oranlarının düşük olması sebebiyle çok az uygulanmaktadır (94).

2.8.2 Modifiye Doğal Siklus Protokolü

Bu protokolde'de amaç tek oosit kazanmaktır. Siklusun son verilme işleminin riskini en aza indirgemek için ekzojen hormonu yada herhangi bir maddenin

uygulandığı siklusu, Modifiye Doğal Siklus Protokolü olarak adlandırılabilir (95).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine tedavi olmak üzere başvuran 35 yaş altı ve üstü hastalarda BMI'lerini kriter olarak alarak OHSS tanısı konulan 30 hasta ve OHSS görülmeyen normal 30 IVF hastası olmak üzere 60 katılımcı incelendi.

3.1. Çalışma Grubu

Araştırmamızda toplam 60 hastayı 4 gruba ayırdık.

- 1.grupta OHSS olan 35 yaş altı katılımcı,
- 2.grupta OHSS görülmeyen normal IVF hastası 35 yaş altı katılımcı,
- 3.grupta OHSS olan35 yaş üstü hasta,
- 4.grupta OHSS görülmeyen normal IVF hastası35 yaş üstü katılımcılarolmak üzere bu kriterleri belirledik.

3.2 İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda tüm verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the social sciences 20.0) kullanıldı. Tüm katılımcıların demografik özelliklerine ilişkin bulgular incelenip frekans ve yüzde analizi ile yapıldı. Gebelik ve implantasyon oranlarının karşılaştırılmasında student-t dağılımı (t dağılımı) uygulanmıştır. Anlamlılık sınırı $P<0,05$ olarak aldık ve buna göre anlamlı veya anlamsız istatiksel bir fark aradık.

4.BULGULAR

Araştırma sonucu elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir.

Katılımcıların Demografik Özelliklerine İlişkin Bulgular ve Yorumlar

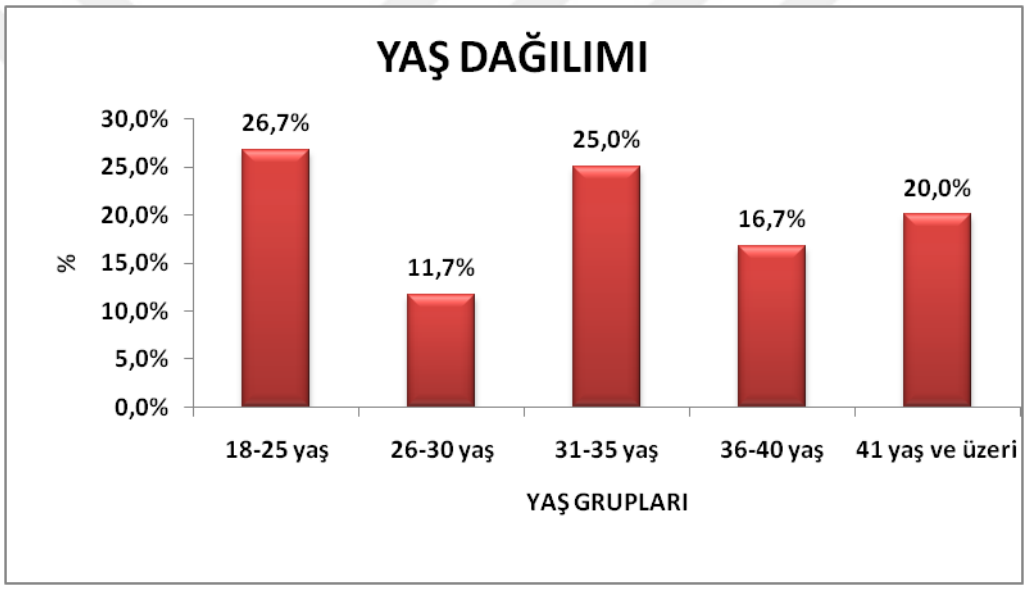
Tablo 2: Katılımcıların Yaşlarına Göre Dağılımları

Yaş	Sayı	Yüzde(%)
18-25 yaş	16	26,7
26-30 yaş	7	11,7

31-35 yaş	15	25,0
36-40 yaş	10	16,7
41 yaş ve üzeri	12	20,0
Toplam	60	100

***Katılımcıların yaş ortalaması 33'dür**

Tablo 2'deki bulgulara göre katılımcıların yaşlara göre dağılımları incelendiğinde; 26,7'si18-25 yaş aralığında, %11,7'si 26-30 yaş aralığında, %25,0'ı 31-35 yaş aralığında, %16,7'si 36-40 yaş aralığında ve %20,0'ı 41 yaş ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların yaş ortalamasının 33 olduğu belirlenmiştir.



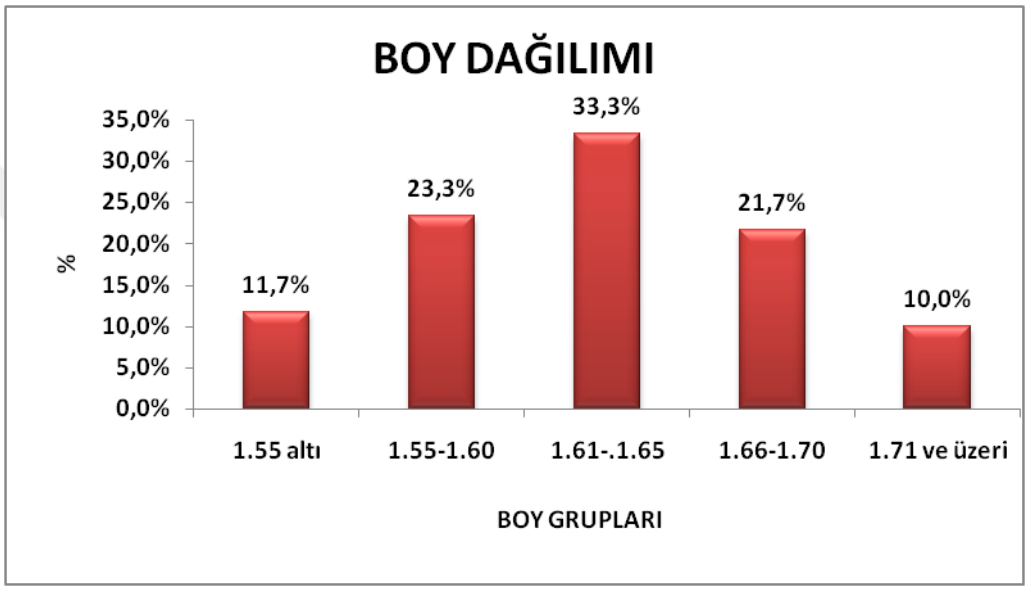
Şekil 1:Katılımcıların Yaşlara Göre Dağılımı

Tablo 3: Katılımcıların Boylarına Göre Dağılımları

Boy	**Sayı**	**Yüzde(%)**
1.55 altı	7	11,7
1.55-1.60	14	23,3
1.61-.1.65	20	33,3
1.66-1.70	13	21,7
1.71 ve üzeri	6	10,0
Toplam	60	100

***Katılımcıların boy ortalaması 1,63'dür.**

Tablo 3'deki bulgulara göre katılımcıların boylarına göre dağılımları incelendiğinde; %11,7'si 1,55 altı, %23,3'ü 1,55-1,60 aralığında, %33,3'ü 1,61-1,65 aralığında, %21,7'si 1,66-1,70 aralığında ve %10,0'ı 1,71 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların boy uzunlukları ortalamasının 1,63 olduğu belirlenmiştir.



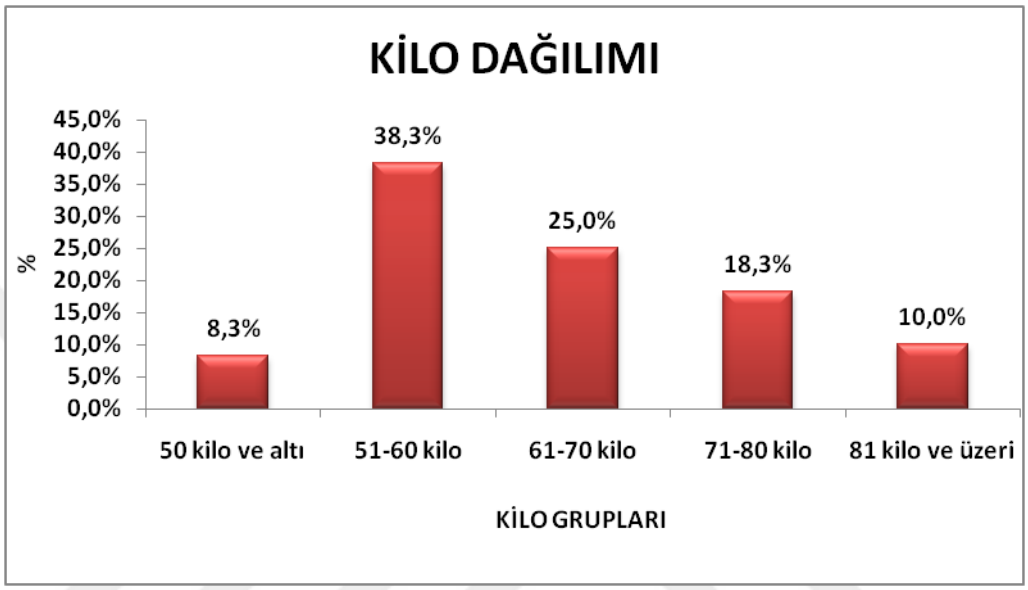
Şekil 2:Katılımcıların Boylarına Göre Dağılımı

Tablo 4: Katılımcıların Kilolarına Göre Dağılımları

Kilo	**Sayı**	**Yüzde(%)**
50 kilo ve altı	5	8,3
51-60 kilo	23	38,3
61-70 kilo	15	25,0
71-80 kilo	11	18,3
81 kilo ve üzeri	6	10,0
Toplam	60	100

***Katılımcıların kilo ortalaması 65'dir.**

Tablo 4'deki bulgulara göre katılımcıların kiloları göre dağılımları incelendiğinde; %8,3'ü 50 kilo ve altı, %38,8'i 51-60 kilo aralığında, %25,0'ı 61-70 kilo aralığında, %18,3'ü 71-80 kilo aralığında ve %10,0'ı 81 kilo ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların ağırlıklarının ortalamasının 65 olduğu belirlenmiştir.



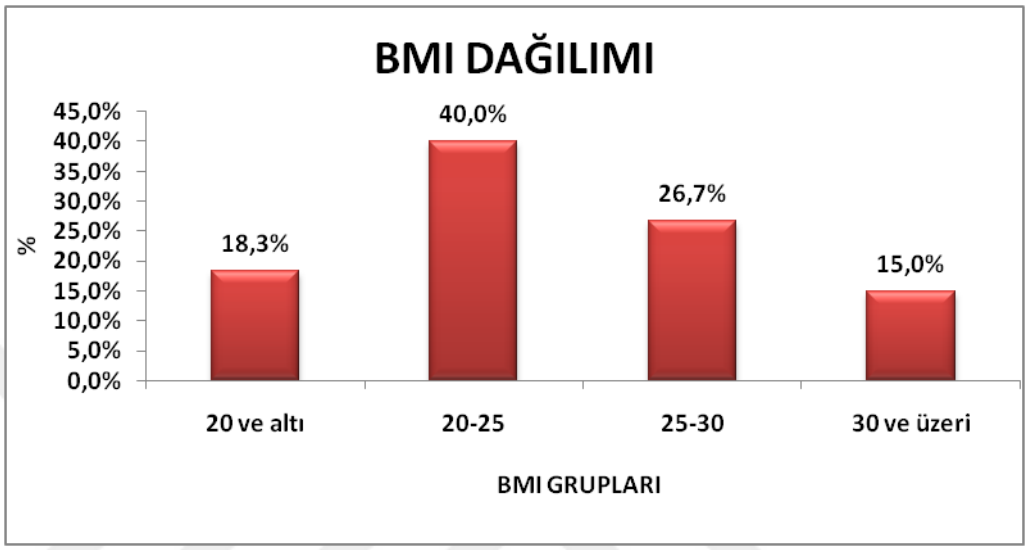
Şekil 3:Katılımcıların Kilolarına Göre Dağılımı

Tablo 5: Katılımcıların BMI Oranlarına Göre Dağılımları

BMI	**Sayı**	**Yüzde(%)**
20 ve altı	11	18,3
20-25	24	40,0
25-30	16	26,7
30 ve üzeri	9	15,0
Toplam	60	100

***Katılımcıların BMI ortalaması 24'dür**

Tablo 5'deki bulgulara göre katılımcıların BMIoranlarına göre dağılımları incelendiğinde; %18,3'ü 20 ve altı, %40,0'ı 20-25 aralığında, %16,7'si 25-30 aralığında ve % 15,0'ının 30 ve üzeri olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların BMI ortalamasının 24 olduğu belirlenmiştir.



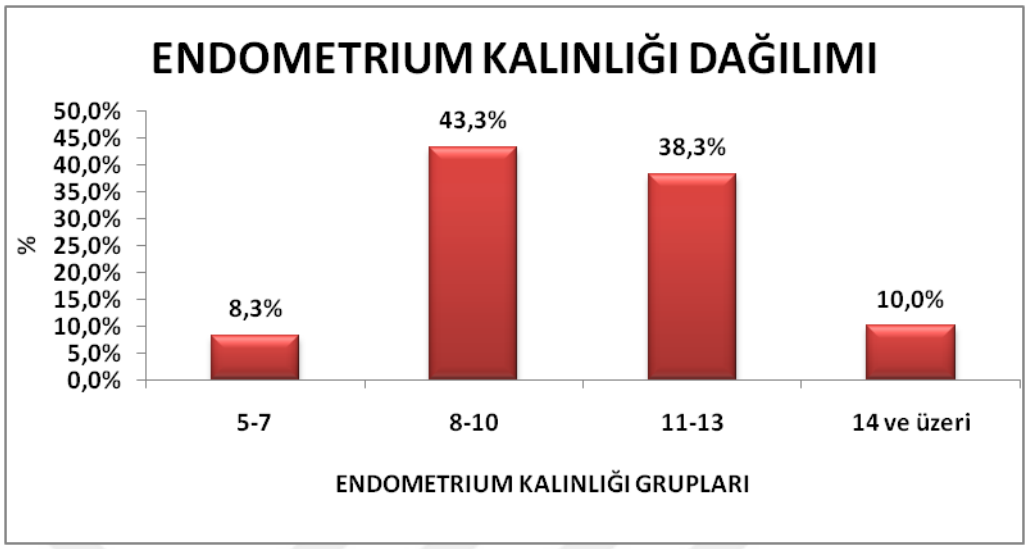
Şekil 4:Katılımcıların BMI Oranlarına Göre Dağılımı

Tablo 6: Katılımcıların Endometrium Kalınlığı Oranlarına Göre Dağılımları

Endometrium Kalınlığı	**Sayı**	**Yüzde(%)**
5-7	5	8,3
8-10	26	43,3
11-13	23	38,3
14 ve üzeri	6	10,0
Toplam	60	100

***Katılımcıların Endometrium Kalınlığı ortalaması 10,87mm'dir.**

Tablo 6'daki bulgulara göre katılımcıların Endometrium kalınlığı oranlarına göre dağılımları incelendiğinde; %8,3'ü 5-7mm , %43,3'ü 8-10mm aralığında, %38,3'ü 11-13mm aralığında ve % 10,0'ının 14mm ve üzeri olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların Endometrium kalınlığı ortalamasının 10,87mm olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5:Katılımcıların Endometrik Kalınlığı Oranlarına Göre Dağılımı

Tablo 7: Demografik Özellikler ve Grupların Klinik Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n:15)		Grup 2 (n:15)		**P**
Özellikler	$\overline{X}$	**SS**	$\overline{X}$	**SS**	
Yaş	26,60	4,50	26,46	4,25	0,934
Ortalama Fertilize oosit sayısı	8,40	2,09	7,00	4,39	0,278
Oosit Sayısı	28,86	3,62	11,86	6,63	**0,000***
Endometrium Kalınlığı	10,84	1,68	10,88	2,26	0,957
BMI	22,57	3,02	24,28	5,57	0,306

*p<0,05

BMI: Beden Kitle Endeksi, Grup1: OHSS olan 35 yaş altı, Grup: 2OHSS olmayan 35 yaş altı IVF hastası

Her iki grupta da yaş, BMI, oosit sayısı, ortalama fertilize oosit sayısı, endometrium kalınlığı benzerdir.

Grup 1'in ortalama fertilize oosit sayısı 8,40 grup 2'nin ortalama fertilize oosit sayısı 7,00 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında ortalama fertilize oosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 1'in yaş ortalaması 26,60 grup 2'nin yaş ortalaması 26,46 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında yaş durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 1'in oosit sayısı 28,86 grup 2'nin oosit sayısı 11,86 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında oosit sayısı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P<0,05) (P=0,000)

Grup 1'in oosit sayıları grup 2'ye göre daha yüksek olduğunu görülmektedir.

Grup 1'in Endometrium kalınlığı 10,84 mm , grup 2'nin endometrium kalınlığı 10,88mm olarak bulunmuştur. 2 grup arasında Endometrium kalınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 1'in BMI ortalaması 22,57 grup 2'nin yaş ortalaması 24,28 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında BMI durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)

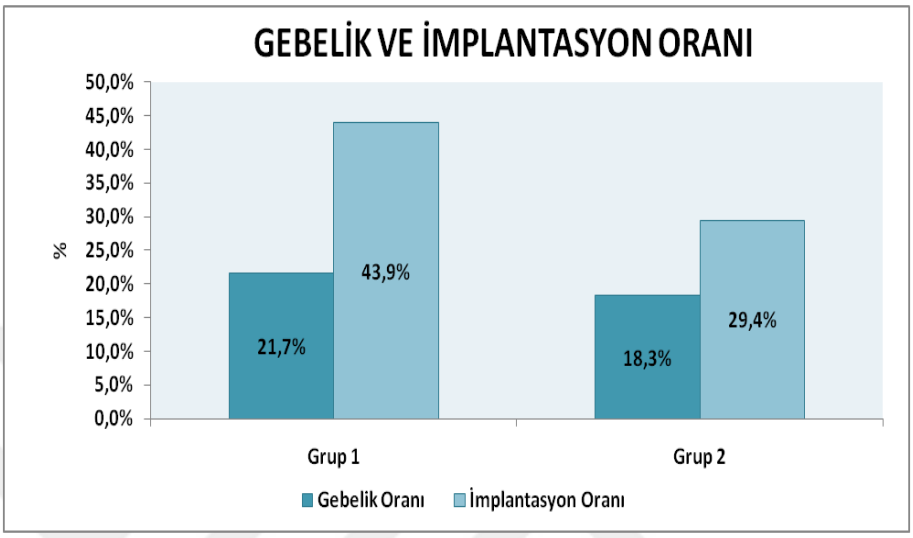
Tablo 8: Gruplar Arası Gebelik ve İmplantasyon Oranının Karşılaştırılması

	Grup 1 (n:15)	Grup 2 (n:15)	**P**
	%	**%**	
Gebelik Oranı	21,7	18,3	0,379
İmplantasyon Oranı	43,88	29,44	0,288

Grup1: OHSS olan 35 yaş altı, Grup 2:OHSS olmayan 35 yaş altı IVF hastası

Grup 1'in gebelik oranı %21,7 grup 2'nin gebelik oranı %18,3 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında gebelik oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 1'in implantasyon oranı %43,88 grup 2'nin im plantasyon oranı %29,44 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında im plantasyon oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)



Şekil 6: Grup 1 ve Grup 2 Gebelik ve İmplantasyon Oranı

Tablo 9 : Demografik Özellikler ve Grupların Klinik Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

	Grup 3 (n:15)		Grup 4 (n:15)		**P**
Özellikler	$\overline{X}$	**SS**	$\overline{X}$	**SS**	
Yaş	37,53	3,13	40,53	4,10	**0,033***
Ortalama fertilize oosit sayısı	8,00	5,16	6,33	3,61	0,315
Oosit Sayısı	28,20	7,88	4,20	2,36	**0,000***
Endometrium Kalınlığı	11,74	2,80	10,00	2,61	0,091
BMI	27,21	5,17	24,03	5,04	0,099

*p<0,05

BMI: Beden Kitle Endeksi, Grup 3: OHSS olan 35 yaş üstü, Grup 4:OHSS olmayan 35 yaş üstü IVF hastası

Her iki grupta da yaş, BMI, oosit sayısı, ortalama fertilize oosit sayısı, endometrium kalınlığı benzerdir.

Grup 3'in ortalama fertilize oosit sayısı 8,00 grup 2'nin ortalama fertilize oosit sayısı 6,33 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında ortalama fertilize oosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 3'in yaş ortalaması 37,53 grup 4'ün yaş ortalaması 40,53 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında yaş durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P<0,05)

Grup 4'ün yaş durumu puanları grup 3'e göre daha yüksektir.

Grup 3'in oosit sayısı 28,20 grup 4'ün oosit sayısı 4,20 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında oosit sayısı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (P<0,05)

Grup 3'ün oosit sayısı puanları grup 4'e göre daha yüksektir.

Grup 3'in endometrium kalınlığı 11,74mm grup 4'ün endometrium kalınlığı 10,00mm olarak bulunmuştur. 2 grup arasında endometrium kalınlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 3'ün BMI oranı 27,21 grup 4'ün BMI oranı 24,03 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında BMI oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)

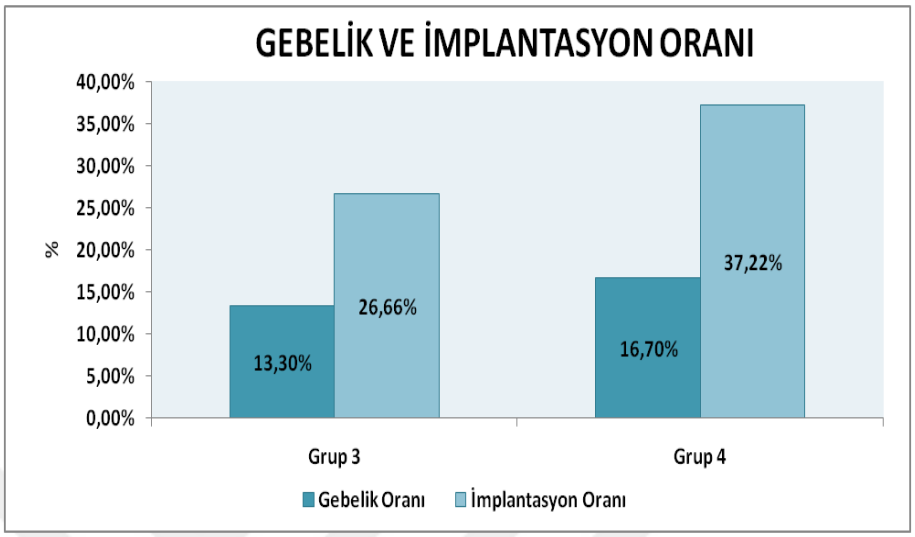
Tablo 10: Gruplar Arası Gebelik ve İmplantasyon Oranının Karşılaştırılması

	Grup 3 (n:15)	Grup 4 (n:15)	**P**
	%	**%**	
Gebelik Oranı	13,3	16,7	0,473
İmplantasyon Oranı	26,66	37,22	0,452

Grup 3: OHSS olan 35 yaş üstü, Grup 4:OHSS olmayan 35 yaş üstü IVF hastası

Grup 3'in gebelik oranı %13,30 grup 4'ün gebelik oranı %16,70 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında gebelik oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)

Grup 3'ün implantasyon oranı %26,66 grup 4'ün im plantasyon oranı %37,22 olarak bulunmuştur. 2 grup arasında im plantasyon oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (P>0,05)



Şekil 7: Grup 3 ve Grup 4 Gebelik ve İm plantasyon Oranı

5.TARTIŞMA

ICSI siklusları neticesinde meydana gelen erken istenmeyen durumların büyük bir kısmını OHSS hastaları kapsamaktadır. OHSS risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastaları yakın takiple özellikle genç vakaların kaybını önlemede önemli bir etken olduğu saptanmıştır. OHSS'nin oluşumunu engellerken gebelik oranının da düşüşüne özellikle doktorlar dikkat etmelidir.

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda OHSS ve seçtiğim parametrelerin incelenmesi sonuçları oldukça sınırlıdır. Çalışmamıza benzer olarak daha önce kaydedilmiş araştırmalara bakarsak, 33 yaşından küçük bireylerde OHSS riskinin yüksek olduğunu görebiliriz (96). Yapılan başka bir araştırmada ise tüm OHSS hastalarının ortalama yaşının 31± 9 olduğu ortaya konmuştur (97).

Bizim çalışmamızda minimum 18, maksimum 45 yaş olmak üzere ortalama OHSS yaşı 33 olarak belirlenmiştir. Önceki araştırmalara tekrar bakacak olursak OHSS görülmeyen hasta grubuna kıyasla, OHSS görülen hasta grubunun daha küçük olduğu kaydedilmiştir (98).

Blandine ve ark. Araştırmalarını incelersek, OHSS görülen vakaların %20'lik kısmında BMI<18 kg/m2belirtilmiştir (99). Bizim çalışmamızda BMI değeri ortalaması 24'dür. Ve daha önceki uygulamalarda BMI ve OHSS arasında anlamlı bir benzerlik bulunamamıştır.

Fakat bu araştırmalar sadece OHSS görülen hasta grupları arasında kaydedilmiştir. Bizim çalışmamız OHSS görülmeyen normal IVF hastası kontrol gruplarını da kapsamaktadır ve 4 grupla çalışmamız yürütülmüştür.

Çalışmamızda, 4 grubun BMI parametresi göz önünde bulundurularak; endometriyum kalınlığıyla, implantasyon oranıyla ve gebelik oranıyla bunların fertilizasyon ve embriyo gelişimine olan bağlantısı araştırıldı.

Gruplar arası yaş ve oosit sayıları dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. OHSS görülen hastalarda oosit sayısının yüksek çıkması öngörülebilen bir sonuçtur çünkü OHSS, yumurtalıkların aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan bir durumdur.

İleri ki çalışmalarda olgu sayısının artmasıyla gerek endometriyum kalınlıkları gerek BMI, gerekse gebelik oranları parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunacağı düşünülmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez konusunda; OHSS görülen ve OHSS görülmeyen 35 yaş altı ve üzeri olmak üzere toplam 60 hasta'da BMI esas kriter alınarak endometriyum kalınlığı, ortalama fertilize oosit sayısı, implantasyon oranları, embriyo gelişimi sonuçları ortaya konuldu.

Çalışmamıza dahil edilen 60 hasta, OHSS'nin oluşumuna göre gruplarla kategorize edildi. OHSS görülen 35 yaş altı hastaya Grup 1, OHSS görülmeyen 35 yaş altı hastaya Grup 2, OHSS görülen 35 yaş üstü hastaya Grup 3, OHSS görülmeyen 35 yaş üstü hastaya Grup 4 denildi ve bu 4 grup arasındaki verilerle karşılaştırma yapıldı.

Bulgularımız doğrultusunda bu vakaların implantasyon oranları, ortalama fertilize oosit sayıları, gebelik oranlarını şu şekilde sıralayabiliriz;

- Grup 1 Gebelik oranı %21,7 , Grup 2 Gebelik oranı %18,3. Grup 3 Gebelik oranı %13,30 , Grup 4 Gebelik oranı %16,70 olarak ortaya konuldu ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Grup 1 İmplantasyon oranı %43,88 , Grup 2 İmplantasyon oranı %29,44. Grup 3 İmplantasyon oranı %26,66 , Grup 4 İmplantasyon oranı %37,22 olarak ortaya konuldu ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.
- Grup 1 ortalama fertilize oosit sayısı %8,40 , Grup 2 ortalama fertilize oosit sayısı %7,00. Grup 3 ortalama fertilize oosit sayısı %8,00 , Grup 4 ortalama fertilize oosit sayısı %6,33 olarak ortaya konuldu ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu bulgular doğrultusunda, hastalar arasında yaş ve oosit sayılarında anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda ortalama fertilize oosit sayısı, implantasyon oranları, gebelik oranları ve endometriyum kalınlıkları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalarda hasta sayısını arttırmak ve bu şekilde tezi genişletmek böyle bir çalışmayı ve buna benzer amaçlarla hazırlanacak çalışmaları daha belirleyici ve daha kayda değer kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tucker TE. Reproductive toxicty of ovulation induction. Semin Reprod Endocrinol 1996;14:345-353.
2. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndroma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;85:13-20.
3. 1. Blankstein J, Shalev J, Saadon T, Kukia EE, Rabinovici J, Pariente C, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. Fertil Steril 1987; 47: 597-602.
4. Pride SM, James CSJ, Yuen BH. The ovarian hyperstimulation syndrome. Semin Reprod Endocrinol 1990; 8:247-60.
5. Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, [et al.]. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? Hum Reprod. 2004, 19, 486-489.
6. Rizk B, Aboulghar MA. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. Human Reproduction 1991; 6: 1082- 1887.
7. Levy T, Orvieto R, Hamburg R, Peleg D, Dekel A, Ben- Rafael Z. Severe ovarian hyperstimulation syndrome despite low plasma oestrogen concentrations in a hypogonadotrophic, hypogonadal patient. Hum Reprod 1996; 11: 1177-9.
8. Shimon I, Rubinek T, Bar- Hava I, Nass D, Hadani M, Amsterdam A, et al. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure folicle-stimulating hormone- secreting pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3635- 40.
9. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Koninckx P, Dhon M. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: Belgian multicentric study: clinical and biologic features. Hum. Reprod. 1993; 8:1353-60.

10. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A and Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polysystic ovaries undergoing in- vitro fertilization. Hum. Reprod 1993; 8: 233- 7.

11. Polishuk WZ, Schenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1969; 20: 443-50.

12. Kovacs P, Matyas S, Kaali SG. Effect of coasting on cycle outcome during in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles in hyper-responders. Fertil Steril. 2006; 85(4): 913-7.

13. Delvigne A and Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. Hum Reprod. 2001; 16: 2491- 2495.

14. Rabinovici J, Kushnir O, Shalev J, Goldernberg M and Blankstein J. Rescue of menotrophin cycles prone to develop ovarian hyperstimulation. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1987; 94: 1098- 1102.

15. Urman B, Pride SM and Yuen BH. Management of overstimulated gonadotrophin cycles with a controlled drift period. Hum Reprod. 1992; 7: 213- 217.

16. Sher G, Salem R, Feinman M, Dodge S, Zouves C and Knutzen V. Eliminating the risk of life- endangering complications following overstimulation with menotropin fertility agents: a report on women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Obstet. Gynecol. 1993; 81: 1009- 1011.

17. Moon HS, Joo BS, Moon SE, Lee SK, Kim KS, Koo JS. Short coasting of 1 or 2 days by witholding both gonadotropins and gonadotropin – releasing hormone agonist prevents ovarian hyperstimulation syndrome without compromising the outcome. Fertil Steril.2008 Dec,90(6): 2172-8.

18. Amso NN, Ahuja KK, Moris N and Shaw RW. The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotrophin- releasing hormone

anaoluge with elective cryopreservation of all pre- embryos. Fertil. Steril. 1990;53 :1087_+ 1090.

19. Fredrick JL, Ord T, Kettel LM et al, Succesful pregnancy outcome after cryopreservation of all fresh embryos with subsequent transfer into an unstimulated cycle. Fertility and Sterility 1995; 64:987-990.

20. Speroff L, Fritz M. A. Infertilite. Erk. A, Günalp. S. Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite,* 7. Baskı, GüneĢ Tıp Kitabevi, 2007;;386, 489, 1027, 1028, 1198, 1217.
21. Tan SL., Balen A., el-Hussein E., Campbell S., Jacobs HS. The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hıperstimulation sındrome in in vitro fertilization: a prospective randomized studı. Fertil-Steril. 1992;58(2):378-83.
22. Knox GE. Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. Am.J.ObstetGynecol 1974;118:992-994.
23. Ong CM., Eisen V.,Rennie DP.,Jacobs HS. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation smdrome (OHS): a possible role for ovarian renin. Clin. Endocr. 1991; 34:43-49.
24. Hanyng RV.,Strawn EY., Nolten WE. Patophysiology of the ovarian hıperstimulation syndrome .ObstetGmecol. 1985; 66:220-224.
25. Delvigne A. Epidemiology of OHSS. Reproductive BioMedicine Online 2009 http://www.rbmonline.com/Article/3923 [print on 28 April 2009.
26. Tsirigotis M., Craft I. Ovarian hlperstimulation syndrome (OHSS): how much do we really know about it? Eur. J. Obst Gyn.and Repro. BioI. 1994; 55:151-155.
27. Novat D., Berg PA., Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and teratment Fertil Steril 1992 ;58 (2):249-61.
28. Balasch J.,Fabregues F., Arrola V., Jimenez W., Creus M.,Vanrell JA, Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by a conseNative medical approach. Acta.ObstetGynecoI.Scand. 1996 75(7): 662-7.

29. Homburg R., Levl T., Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low -dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. Fertil-Steril. 1995; 63(4) : 729-33.
30. Speroff L.,Glass RH.,Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertilitı Baltimore, Maryland Fifth Ed. 1994; 897-930.
31. Tan SL.,Balen A., el-Hussein E., Campbell S., Jacobs HS. The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hıperstimulation sındrome in in vitro fertilization: a prospective randomized studı. Fertil-Steril .1992; 58(2):378-83.
32. Olesanya OA.,Parsons JH., Collins WP., Campbell S. İntrafollikular hemodmamics before the administration of human chorionic gonadotropin in women at risk of the ovarian hyperstimulation syndrome. Fertilitı and Sterility 1996; 65:874-6.
33. Aramwit P, Pruksananonda K, Kasettratat N, Jammeechai K. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thaipatients using gonadotropins for in vitro fertilization. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 1148- 53.
34. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online 2009; 19: 8- 13.
35. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 210- 5.
36. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. Hum Reprod 1993; 8: 1361- 6.
37. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:611- 6.
38. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. Reprod Biol Endocrinol 2007; 5: 9.

39. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a metaanalysis. Hum Reprod Update 2011; 17: 46- 54.
40. . Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2006; 85: 112- 20.
41. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, Jr. et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. Lancet 1994; 344: 235- 6.
42. Davis M, Kennedy R. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Aetiology, Prevention and Management. Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 6(1-2): 26–32.
43. Joseph G. Schenker Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 1999; 85(1): 13–20**.**
44. **.** Akdemir A, Zeybek B, Öztekin K, et al. Ovarian Hiperstimulation Syndrome and Adnexial Torsion: Case Report. J Turk Soc Obstet Gynecol 2010; 7(1): 70–2.
45. Chang HC, Bhatt S, Dogra VS. Pearls and Pitfalls in Diagnosis of Ovarian Torsion. RadioGraphics 2008; 28(5): 1355–68.
46. Rutkowski A, Dubinsky I. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Imperatives For The Emergency Physician. The Journal of Emergency Medicine 1999; 17(4): 669–72.
47. Chae HD, Park EJ, Kim SH, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome Complicating a Spontaneous Singleton Pregnancy: A Case Report. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2001; 18(2): 120–3.
48. **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.

49. **Schenker JG, Polishuk WZ.** The role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **1976**; 6:47–52.
50. **Knox GE.** Antihistamine blockade of the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol **1974**;118:992–4.
51. **. 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.
52. **Erlik Y, Naot Y, Friedman M, Ben-David E, Paldi E.** Histamine levels in ovarian hyperstimulation syndrome. Obstet Gynecol **1979**;53:580–2.
53. McClure N., Lela J., Radwanska E., Rawlins R., Haning RV. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum.Reprod. 1992; 7(6) :758-64
54. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. Hum Reprod 1993;8:653.
55. Splendiani G., Mazzarella V., Tozzo C., Elli M., Casciani CU. Autologous protein reinfusion in severe ovan hyperstimulation syndrome. J.Am.CoII.Surg. 1994 ;179(1):25-2.
56. Shaker AG., Zosmer A.,Dean N.,Bekir SJ.,Jacobs HS.,Tan SL. Compariso of intravenous albumin and transfer of fresh embryos with cnopreseNation of all embryos for subsequent transfer in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil.Steril. 1996; 65(5) 992-996.
57. Nakamura Y.,Yamada H.,Yoshida K.,Manno T.,Ubukata Y.,Suzuki M. Ynduction of ovulation with pulsatile subcutaneous administration of human menopausal gonadotropin in patients with pollcystic ovary syndrome. Horm.Res. 1990; 33(2):43-8.
58. 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.

59. McClure N, Leya J, Radwanska E, Rawlins RV, Haning RV. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1992;7:758–64.
60. . Fernandez CA, Twickler J, Mead A. Neovascularization produced by angiotensin II. J Lab Clin Med 1985;105:141–5.
61. 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.
62. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 85: 13-20.
63. . 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.
64. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. Fertil Steril. 2000; 74: 429-38**.**
65. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaeer HE, Bangsboll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/dayin 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. Hum Reprod 2003; 18: 2275- 82.
66. . Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M et al. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. Reprod Biomed Online 2009; 18: 195- 204.
67. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A et al. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. Hum Reprod 2011; 26: 2353- 62.
68. Navot D, Bergh PA, Laufer N Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive Technologies: prevention and treatment. Fertility and Sterility 1992;58:249-261.

69. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78:137-41 (Pubmed).

70. Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome in: Brinsden P(ed). In- vitro fertilization and Asisted Reproduction. The Parthenon Publishing Group, New York, London, pp. 1999; 131-155.

71. Aboulghar M. Prevention of OHSS. Reproductive BioMedicine Online, www.rbmonline.com/ Article/3952 Vol 19 No 1. 2009; 33-42 Erişim: 28/4/2009

72. 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.

73. Carmel PW, Araki S, Ferin M. Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin- releasing hormone (GnRH). Endocrinology 1976;99: 243-8.

74. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2006 Mar- Apr; 12(2): 159-68.

75. Bahceci M, Ulug U, Tosun S, Erden HF, Bayazit N Impact of coasting in patients undergoing controlled ovarian stimulation with the gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix. Fertil Steril. 2006 May;85(5): 1523-5.

76. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2006 Mar-Apr; 12(2):159-68.

77. Prakash A, Karasu T, Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, prevention and management Obstetrıcs, Gynaecology and Reproductıve Medıcıne 2009 19:9 247-252.
78. Egbase PE, Sharhan MA and Grudzinskas JG. Early unilateral folicular aspiration compared with coasting fort he prevetion of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Hum Reprod. 1999;14:2922-2923.
79. Benadiva CA, Davis O, Klingman I, Moomjy M, Liu HC, Rosenwaks Z. Withholding gonadotropin administration is an effective alternative for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1997;67:724-7.
80. Al Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Panay N, Wilson C, Lower A and Grudzinskas J. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified coasting strategy based on ultrasound for identification of high- risk patients. Hum Reprod 2001;16:24 -+30.
81. Lee C, Tummon I, Martin J, Power S and Tekpetey F. Does witholding gonadotrophin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome ? Hum Reprod. 1998;13:1157-1158.
82. Aboulghar MA, Mansour RT, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MMi Serour GI.A prospective randomized study comparing coasting with GnRH antagonist administration in patients at risk for severe OHSS. Reprod Biomed Online. 2007 Sep;15(3):271-9.

83. Bergh PA, Navot D. Ovarian hyperstimulation syndrome- a review of pathophysiology. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:429-38.

84. Shalev E, Giladi Yi Matilsky M, Ben- Ami M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in vitro fertilization patients receiving intravenous albümin: a prospective study. *Hum Reprod* 1995; 10:1373-6.

85. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, *et al.* Intravenous albümin versus hydroxyethyl starch fort he prevention of ovarian hyperstimulation in an in vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:187-92.

86. 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.

87. Ash RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN and Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. Hum. Reprod. 1991;6:1395-1399.

88. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23: 691- 709.

89. European Society of Human Reproduction (ESHRE). Special Interest Group (SIG) guidelines on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Available from: http://www.eshre.com/emc; 2005.

90. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. FertilSteril 2006; 86 (4): S178–S183.

91. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The management of ovarian hyperstimulation syndrome. Green-top Guideline 2006; 5: 1–11.

92. Ludwig M, Felberhaum RE, Diedrich K, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: from basic science to clinical application. Reprod Biomed Online 2002; 5 (Suppl. 1): 73-86.

93. Nargund G, Fauser BCJM, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. Rotterdam ISMAAR Consensus Group on Terminology for Ovarian Stimulation for IVF. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod 2007;12 : 1-4.

94. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AHM, Heineman MJ. Efficacy of naturel cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update 2002; 8: 129-39.

95. Papaleo E, De Santis L, Fusi F, Doldi N, Brigante C, Marelli G, Persico P, Cino I, Ferrari A. Naturel cycle as first approach in aged patients with elevated folicle- stimulating hormone undergoing intracytoplasmic sperm injection: A pilot study. Gyn Endocrin 2006;22: 351-4.

96. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted

reproduction technology cycles. Hum Reprod 2008; 23(1):160-167.

97. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamerre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. Fertil Steril 2011; 95(5):1629-1632.

98. European Society of Human Reproduction (ESHRE). Special Interest Group (SIG) guidelines on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Available from: http: //www. eshre. com/emc; 2005.

99. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2008; 90(5 Suppl):188-193.