

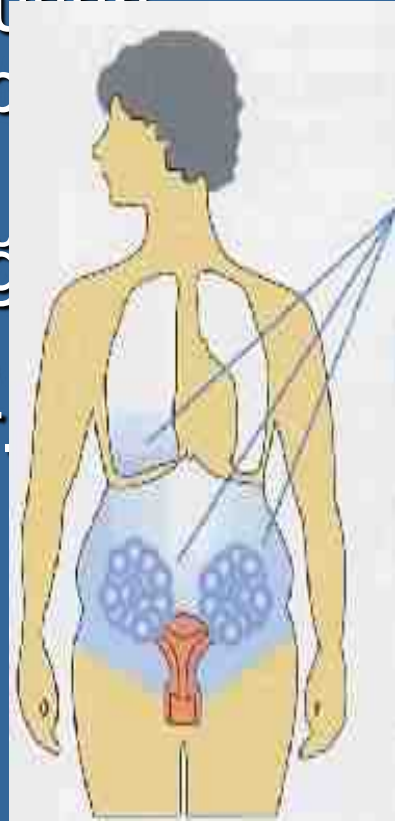
OHSS: RİSK FAKTÖRLERİ ve ÖNLEME STRATEJİLERİ

Prof. Dr.
HÜSEYİN GÖRKEMLİ

KONYA N.E. ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D.

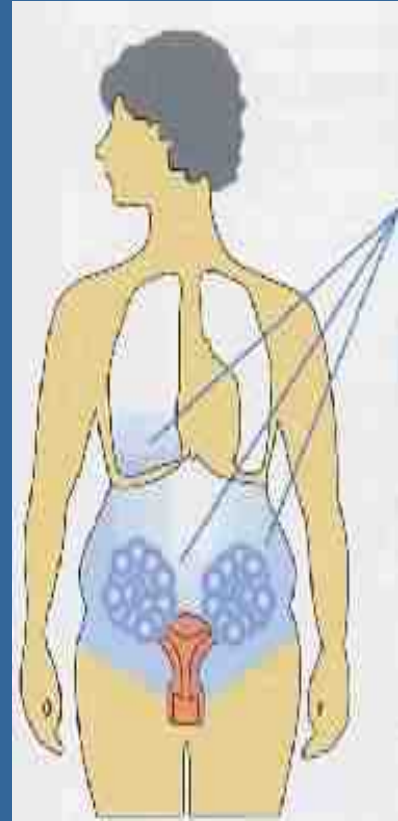
TANIM

- Ovarian hiperstimulasyon sendromu (OHSS), aşırı ovarian stimulasyon nedeni ile oluşan iatrojenik ve yaşamı tehdit eden bir tablodur.
- Değişik derecelerde büyümüş overler, vasküler kompartmanın üçüncü boşluğuna kayması, plevral efüzyon ve/veya asit, hemokonsantrasyon ile karakterizedir.



Tanım

- Sendrom;
Yaşamı tehdit eden çeşitli derecelerde over genişlemesi, asit, pleural efüzyon, oligüri, hemokonsantrasyon, tromboemboli ve elektrolit imbalansı ile karakterizedir.



İNSİDANS

- Genel IVF popülasyonunda %0.5-4
- PCOS vakalarında orta-şiddetli OHSS %15.4
- PCO vakalarında OHSS %12.6
- Literatürde olgu sunumu şeklinde nadiren spontan olgularda bildirilmiştir.

Tummon Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:611-616
Swanton A Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 149: 68-71

İnsidans

- IVF sikluslarında →% 0.6-14
 - Rizk & Smitz (1992)
 - Al-Ramahi (1999)
 - Fluker (2000)
- Şiddetli OHSS →% 0.2-5
 - Navot (1992)
 - Speroff (1999)
 - Forman (1999)
 - Al-Ramahi (1999)

OHSS Sınıflaması (Jenkins&Mathur,1998)

1)Hafif.

2)Orta.

3)Şiddetli.

4)Kritik.

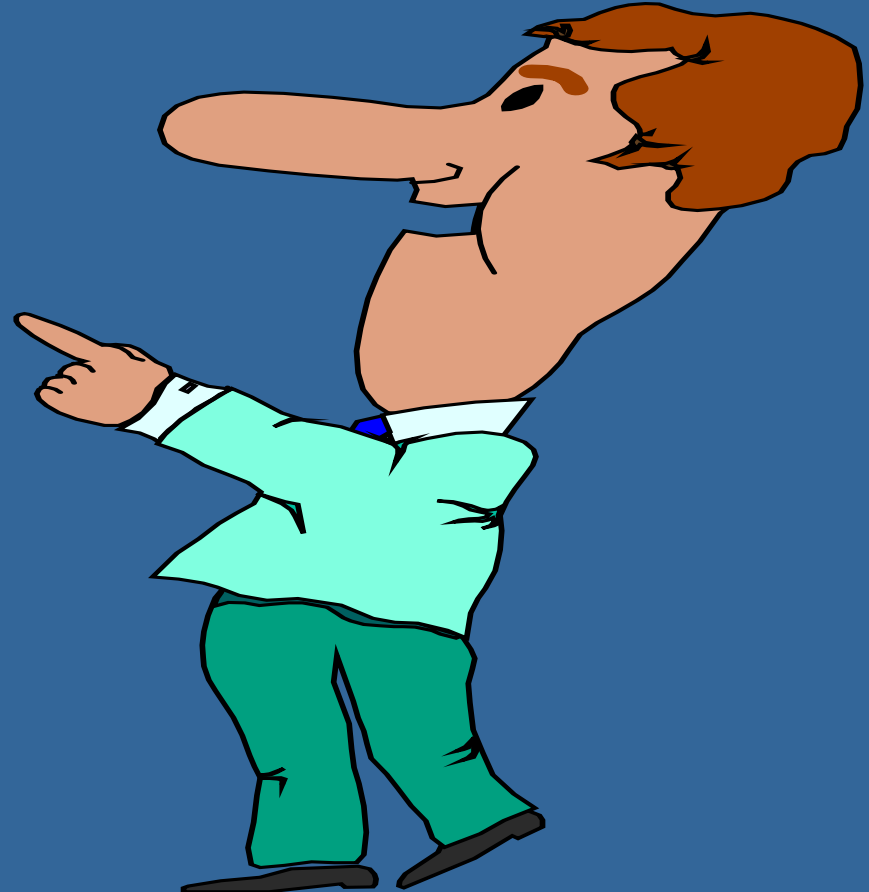


Table I. Classification of OHSS*. OHSS may be early onset (within 9 days of hCG trigger) or late onset (after 9 days from hCG trigger), with severity as indicated below.

Mild OHSS

Abdominal bloating

Mild abdominal pain

Ovarian size usually < 8 cm**

Moderate OHSS

Moderate abdominal pain

Nausea $\pm$ vomiting

Ultrasound evidence of ascites

Ovarian size usually 8 – 12 cm**

Severe OHSS

Clinical ascites (occasionally hydrothorax)

Oliguria

Haemoconcentration haematocrit $> 45\%$

Hypoproteinaemia

Ovarian size usually > 12 cm**

Critical OHSS

Tense ascites or large hydrothorax

Haematocrit $> 55\%$

WCC $> 25,000/\text{ml}$

Oligo/anuria

Thromboembolism

Adult respiratory distress syndrome (ARDS)

*Mathur et al. (2005); see also: <http://www.rcog.org.uk> for full explanation.

**Ovarian size may not correlate with severity of OHSS in cases of assisted reproduction because of the effect of follicular aspiration.

Golan Klasifikasyonu

	Over büyüklüğü	Semptomlar
Mild (Hafif)	5-10 cm	Grade 1: abdominal gerginlik
		Grade 2: bulantı, kusma, diare
Moderate (orta)	> 10 cm	Grade 3: Grade 2 bulguları ve usg asit
Severe (Ağır)	>12 cm	Grade 4: Grade 3 bulguları ve klinik olarak asit-plevral effüzyon
		Grade 5: hemokonsantrasyon hipovolemi - oliguri

Sınıflama

- Erken OHSS

- HCG veriminden 3-9 gün sonra görülür
- Yüksek serum östradiol
- Fazla sayıda follikül
- Ovulasyonun HCG ile tetiklenmesi olası neden

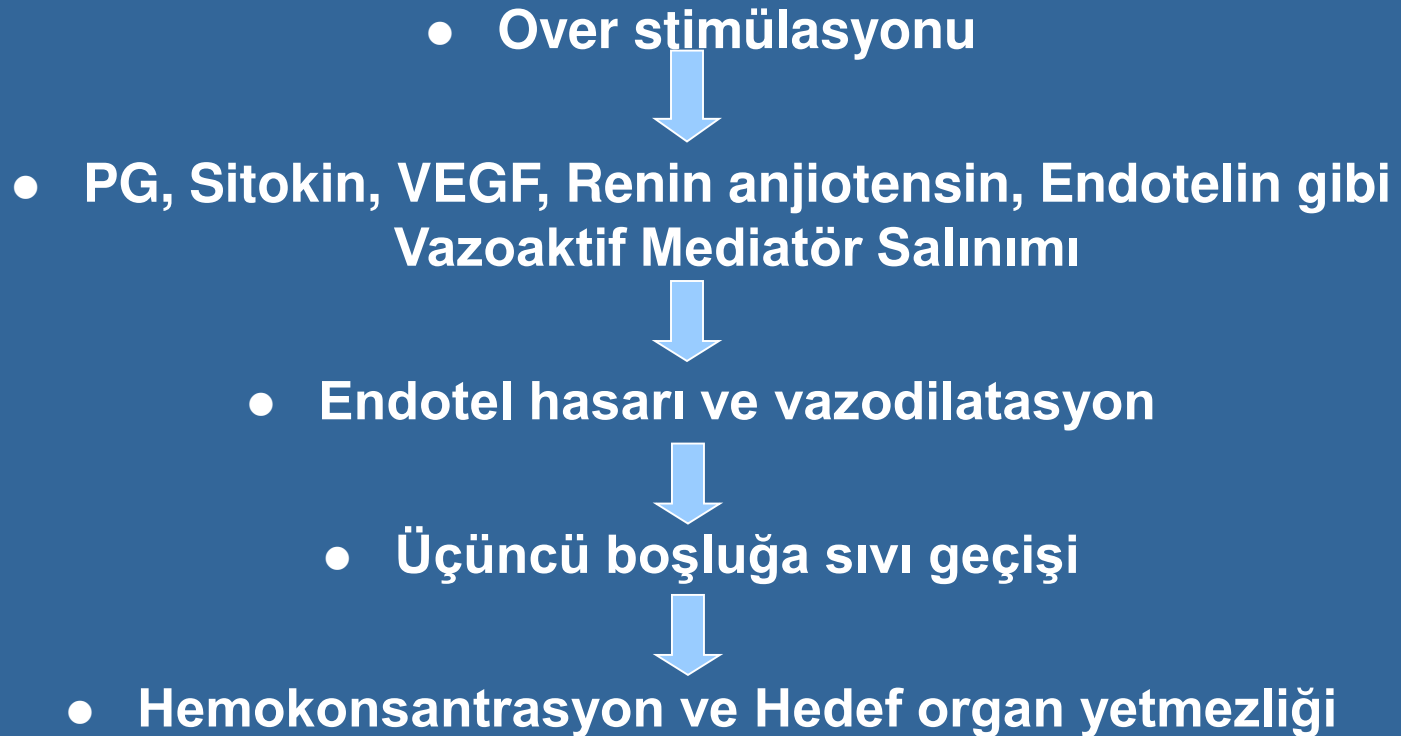
- Geç OHSS

- Oosit toplanmasından 10 gün ve sonrasında görülür
- Çoğul gebelikte birlikte olma olasılığı yüksek
- Gebeliğe bağlı endojen HCG etkendir

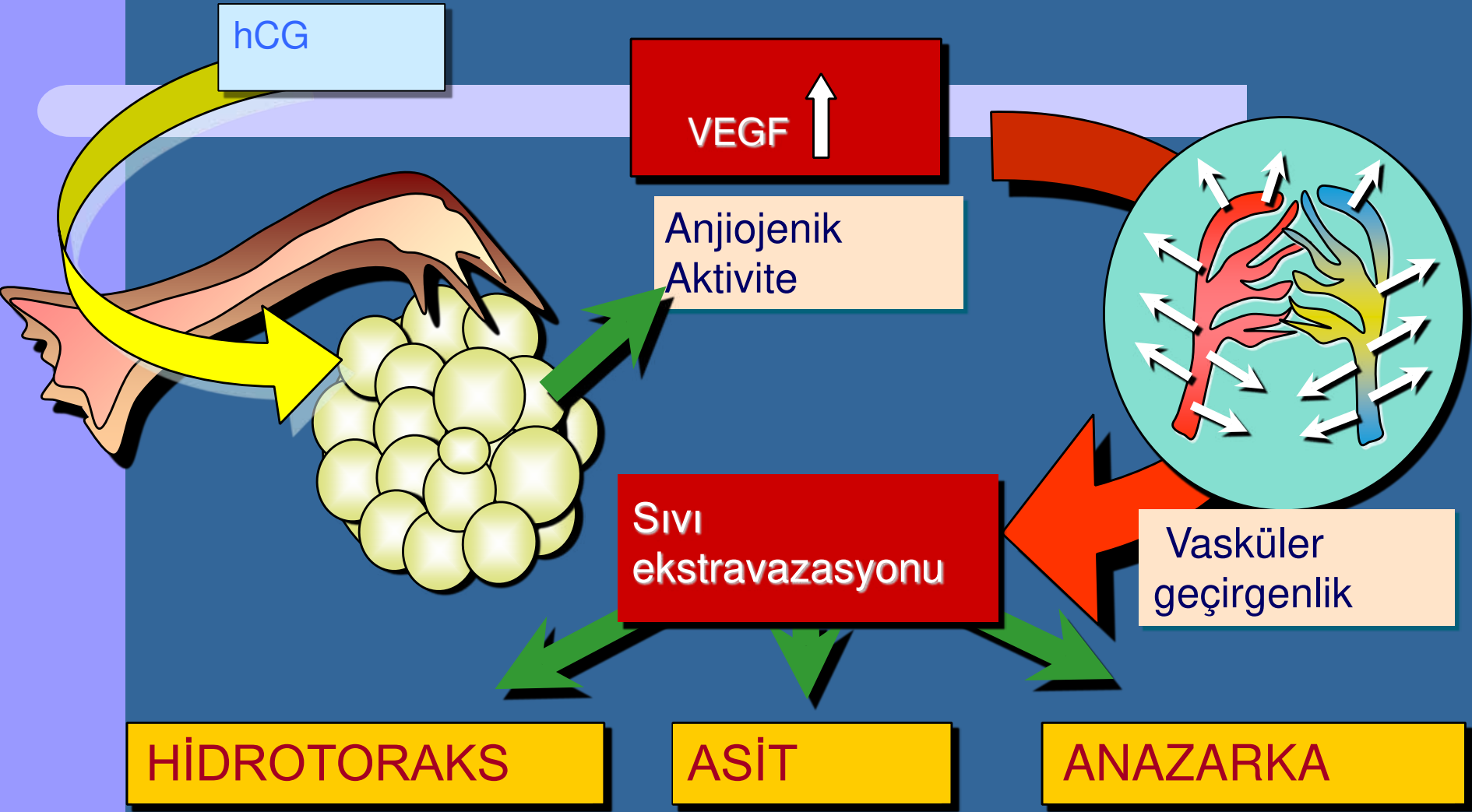
OHSS patofizyoloji

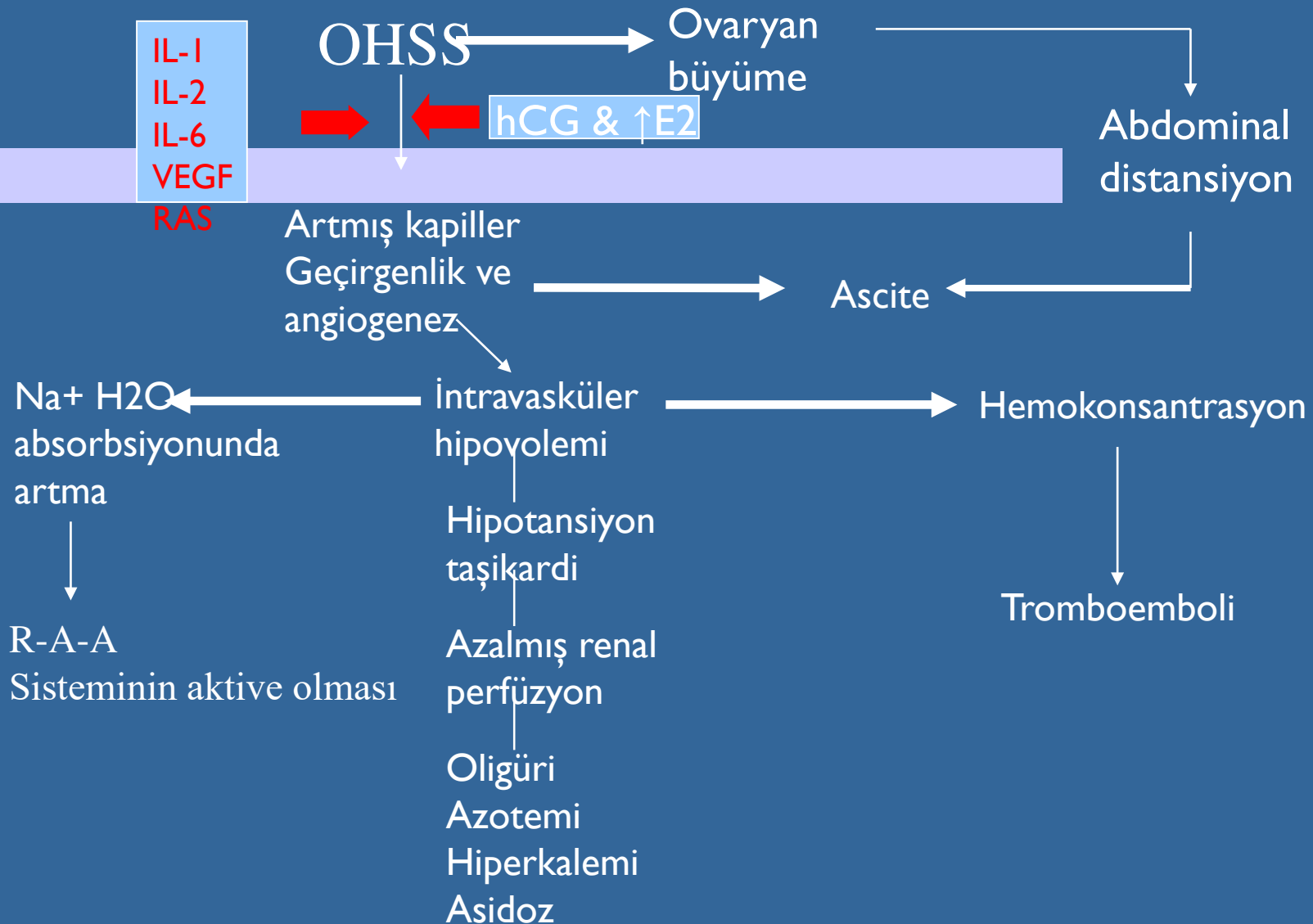
- Overlerin büyümesi ve multiple kistler (foliküler, luteal veya hemorajik) ve stromal ödem
- Artmış kapiller permeabiliteye bağlı üçüncü boşluğa sıvı geçişidir.
- Folliküler sıvıda artmış renin ve prorenin,
- Over ve peritondan proteinden zengin sıvının salgılanması,
- Anjiotensine bağlı artmış permeabilite,
- Vasküler endotelial growth faktör (VEGF), proinflamatuvar sitokinler
- 3. boşluğa (peritoneal, plevral ve nadiren perikardial) akut sıvı geçişi

Etyopatogenez



FİZYOPATOLOJİ





OHSS e Neden Olan Faktörler

Estradiol	Estradiol level is a reliable predictor of OHSS during ART [5] OHSS can occur despite low estradiol levels [10] High estradiol concentrations are not sufficient to induce OHSS [6] Currently considered a mere marker of granulosa activity [11]
hCG	Fundamental for triggering OHSS hCG alone is not sufficient to induce OHSS [4]
Interleukins	Some interleukins are associated with OHSS, and elevated concentrations are associated with increased vascular permeability, hemoconcentration, elevated plasma estradiol concentration, and inhibition of hepatic albumin production [12]
Renin-angiotensin system	There is a direct correlation between plasma renin activity and the severity of OHSS [13] All hypovolemic conditions are associated with a secondary reactive hyperaldosteronism via renin-angiotensin cascade activation [17] Renin-angiotensin system activation is probably the effect and not the cause of OHSS
VEGF	VEGF expression is associated with OHSS increased vascular permeability [18] VEGF levels are elevated during ovarian stimulation with exogenous FSH, which is enhanced after hCG administration [19, 20]

The role of VEGF in OHSS

- OHSS is a dramatic complication of OI
- VEGF mRNA is expressed by granulosa & theca cells
- Ovarian VEGF levels correlate with the dose of gonadotrophins administered
- Excess of bioactive VEGF in FF increases OHSS risk
- VEGF expression is dependent on LH
- There is an association between hCG & OHSS
- VEGF is increased by hCG in a dose-& time-dependent fashion

Rizk B et al, HR Update. 1997;(3):255-66

Neulen J et al, Hum Reprod, 2001;16(4):621-6

Gomez et al Bio Repro 2003

Risk Faktörleri

- Genç Yaş (<35 yaş)
- Düşük kilo
- PCOS
- Yüksek doz gonadotropin
- hCG günü yüksek E_2 değerleri (>4000 pg/ml)
- Önceden OHSS hikayesi
- Gebelik oluşan sikluslar (risk 3-4 kat ↑)

Risk Faktörleri

- Genç Yaş (<35 yaş)
- ↓BMI
- PCOS
- Multiple (>35) küçük ve intermediate foll.
- ↑↑E2 değerleri (>4000 pg/ml) (HCG) günü
- OHSS öyküsü
- Gebelik oluşan sikluslar (risk 3-4 kat ↑)
- VEGF
- AMH

PCO - high risk for OHSS



OHSS öngörü-AMH

- >1.26 ng/ml normoresponder
- $>3,36$ ng/ml OHSS riski
- >7 ng/ml OHSS riski nedeniyle siklus iptal oranı çok yüksek

OHSS İçin Risk Faktörleri

Yüksek Risk

Yaş < 35
PCOS
Astenik
Folikül >35
Kolye belirtisi (+)
E2 > 4000pg/ml
Gebelik (+)
GnRH-a siklusu
hCG ile luteal destek
Eksojen yüksek doz GnT

Düşük Risk

Yaş > 36
Hipogonadotropik
Şişman
Folikül <20
Kolye belirtisi (-)
E2 < 4000pg/ml
Gebelik (-)
CC veya Gonadotropin
P. ile luteal destek
Düşük doz Gnt

Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles

*Evangelos G. Papanikolaou, M.D., Ph.D., Cristina Pozzobon, M.D.,
Efstratios M. Kolibianakis, M.D., Ph.D., Michel Camus, M.D., Herman Tournaye, M.D., Ph.D.,
Human M. Fatemi, M.D., Andre Van Steirteghem, M.D., Ph.D., and Paul Devroey, M.D., Ph.D.*

Centre for Reproductive Medicine, University Hospital, Dutch-Speaking Brussels Free University, Brussels, Belgium

Fertil Steril 2006;85:112–20.

Analysis of accuracy of follicle number and E₂ concentration in predicting the risk for OHSS in IVF-ICSI treatment.

Comparison	Sensitivity	Specificity	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
Follicle ^a no. (cutoff: ≥13)				
Severe OHSS vs. non-OHSS	0.87	0.69	1.65	0.43
Early OHSS vs. non-OHSS	1.00	0.69	3.33	<0.00
Late OHSS vs. non-OHSS	0.60	0.69	2.00	0.57
OHSS vs. non-OHSS	0.85	0.69	2.90	0.50
E ₂ (cutoff: 2,560ng/L)				
Severe OHSS vs. non-OHSS	0.49	0.77	2.04	0.49
Early OHSS vs. non-OHSS	0.67	0.77	2.79	0.43
Late OHSS vs. non-OHSS	0.27	0.77	1.12	0.96
OHSS vs. non-OHSS	0.53	0.77	2.16	0.63
E ₂ (cutoff: 3,000ng/L)				
Severe OHSS vs. non-OHSS	0.37	0.87	2.84	0.72
Early OHSS vs. non-OHSS	0.57	0.87	4.38	0.49
Late OHSS vs. non-OHSS	0.14	0.87	1.07	0.98
OHSS vs. non-OHSS	0.33	0.87	2.53	0.77
E ₂ (cutoff: 4,000ng/L)				
Early OHSS vs. non-OHSS	0.22	0.96	6.22	0.81
≥18 Follicles and/or >5,000ng/L of E ₂				
Severe OHSS vs. non-OHSS	0.83	0.84	5.19	0.20
Early OHSS vs. non-OHSS	0.79	0.84	4.93	0.35
Late OHSS vs. non-OHSS	0.54	0.84	3.37	1.00
OHSS vs. non-OHSS	0.69	0.84	4.31	1.93

^a Follicular diameter ≥11 mm.

Which patients become high risk for OHSS during HMG therapy?

1. Those with high serum estradiol concentrations

When to measure E2? Is there a cut-off value?

- Day 3-5: Poor sensitivity and high False Pos Rate

Hendrics et al 2004

- Day 9: E2 >800pg/ml
- Day of HCG: E2 >3000pg/ml

Delvigne et al (1997); Navot et al (1998)

Estradiol concentration on day of HCG and risk for OHSS

Asch et al (1991)

- $E_2 < 3500 \text{ pg/ml}$ ----- 0%
- $3500 \text{ pg/ml} < E_2 < 5999 \text{ pg/ml}$ --- 1.5%
- $E_2 > 6000 \text{ pg/ml}$ ----- 38%

Sensitivity: 83% Specificity 99%

Levy et al (1996); Shimon et al (2001);

- OHSS with $E_2 < 500 \text{ pg/ml}$!!!
which means 1...2...3...

Estradiol concentration on the day of HCG and risk for OHSS

- ...1. There is a large overlap in E2 concentrations between women who develop and women who do not develop OHSS
- ...2. E2 concentration is inadequate as the only predictive factor
- ...3. Is found at highest concentrations >6000pg/ml when it becomes very predictive of OHSS

Which patients become high risk for OHSS during HMG therapy?

2. Those who have large number of follicles on the day of HCG

>14 follicles of 11mm.(Papanikolaou et al 2006)

>11 follicles of 10mm.(Lee et al 2008)

3. Those who have large number of oocytes retrieved

>30 OOR	14% severe OHSS(Morris et al 1995)
<20	0% severe OHSS (Asch et al 1991)
<20 OOR< 30	1.4% severe OHSS
>30 OOR	23% severe OHSS

OHSS PREVENTION STRATEGIES

CAREFUL CLINICAL APPROACH

BEFORE STIMULATION

1. Use protocols with low dose HMG
2. Use protocols that reduce the duration of exposure to HMG
3. GnRH Antagonists
4. Insulin Sensitizers
5. IVM of Oocytes

DURING STIMULATION

1. Low D HCG to trigger Ov/tion
2. GnRHa to trigger Ov/tion
3. Recombinant human LH
4. Coasting
5. Cycle cancellation
6. Cryopreservation of embryos
7. IV Albumin
8. Hydroxyethyl starch
9. Glucocorticoids
10. DOPAMINE AGONISTS

OHSS-PREVENTION STRATEGIES

Non-IVF cycles

- **Recommended Stimulation Protocols with Low Dose HMG**

1. Low dose step-up protocol
75IU FSH--37.5IU

(Homburg and Howels 1999)

1. Step-down protocol
150IU FSH – 75IU

(Macklon and Fauser 2000)

OHSS-PREVENTION STRATEGIES

In IVF cycles

- **Recommended Stimulation Protocols with Low Dose HMG**
 1. Limited Ovarian Stimulation (LOS) protocol-PCO
 2. HMG stimulation until the leading follicle reached 12mm prior to HCG (*El-Sheikh et al 2001*)
 3. Low starting dose of 150IU FSH for all patients at high risk for OHSS (*Homburg and Insler 2002*)
 4. FSH from day5+GnRHant when follicles ≥ 14 (*Hobmann et al 2003*)

STİMULASYON PROTOKOLLERİ

- Non-IVF siklus
 - Düşük doz step-up protokol *(Homburg & Howles, 1999)*
 - Step-down protokol *(Macklon & Fauser, 2000)*
- IVF siklus
 - Düşük doz gonodotropin ile başlamak *(Homburg & Insler, 2002)*
 - GnRh agonist/antagonist protokoller arasında fark yok *(Albano, 2000, Fluker 2001)*
 - Multiple GnRh antagonist uygulamalarında uzun GnRh agonist protokolüne nazaran risk daha düşük *(Ludwig 2000)*

OHSS ÖNLEME STRATEJİLERİ

1. Siklus iptali
2. “Coasting” yaklaşımı
3. Düşük doz Gn kullanımı- mild sitimülasyon
4. Luteal destek için progesteron kullanımı
5. Ovülasyon tetiklemesinde HCG yerine GnRH-a kullanmak
6. HCG dozunun azaltılması
7. IVM
8. IV human albumin veya hidroksiasetil starch
9. Dopamin agonistleri
10. Tüm embriyoları dondurmak /sayısını ↓
11. Diğer farmakolojik ajanlar

OHSS'Yİ ÖNLEME YOLLARI

- Hastaların risk faktörlerini belirleyip uygun stimülasyon metodlarını belirlemek
- Siklus iptali
- Coasting
- Düşük doz HCG uygulaması
- Ovulasyonun GnRh-agonist ile tetiklenmesi
- Laparoskopik ovarian drilling
- Metformin
- IV Albumin
- Hydroxyethyl starch
- Embryo dondurma
- Doğal siklus - IVM
- Erken follikul aspirasyonu (EFA)
- Doksisisiklin
- Cabergoline

Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome

G.Ragni^{1,4}, W.Vegetti¹, A.Riccaboni¹, B.Engl², C.Brigante³ and P.G.Crosignani¹

fer) were obtained. **CONCLUSIONS:** Although this study presents some limitations owing to the use of historical controls, our data show a favourable effect of GnRH antagonists in reducing the incidence of OHSS and the number of assisted fertilization cycles cancelled because of the risk of OHSS in high responder patients. As a consequence, GnRH antagonist plus gonadotrophin administration could also increase the percentage of oocyte

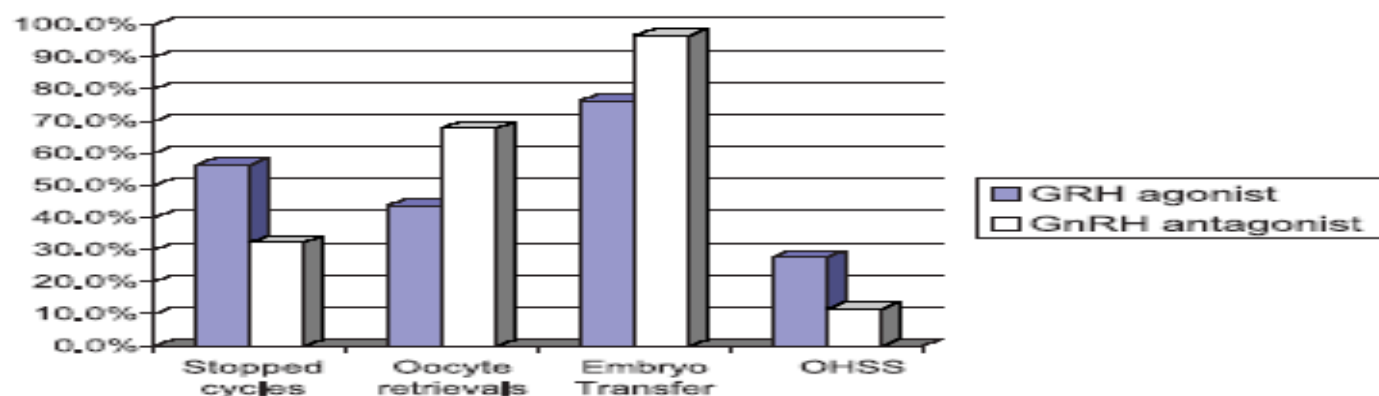


Figure 1. Comparison of stopped cycles, oocyte retrieval, embryo transfer and incidence of OHSS between the two treatment cycles (filled bars, GnRH agonist; empty bars, GnRH antagonist). Values are expressed in percentages; differences were statistically significant for stopped cycles and oocyte retrieval (both $P < 0.001$), embryo transfer ($P < 0.003$) and OHSS ($P < 0.006$).

SİKLUS İPTALİ

- Siklusu iptal etmek ve HCG uygulamamak OHSS'yi tamamı ile önleyen bir metottur.
- Diğer tüm metotlar total önlemden ziyade OHSS oluşma riskini veya oluşursa şiddetini azaltmaya yöneliktir.
- Ancak unutulmaması gereken şey; GnRha ile down reg olmayan hastalarda spontan LH surge ile bir gebelik ve OHSS oluşabileceğidir. Bu nedenle coitus kesinlikle yasaklanmalıdır.

(Schenker-1993, Hanning-1983)

hCG Yapılmaması

- Günümüzde nadiren kullanılmaktadır.
- Sadece hCG'yi yapmamak yetmez aynı zamanda koitusuda yasaklamak gerekir
- E2 düzeyi belirleyicidir
 - E2 3000-4000pg/ml üzerinde

Aboulghar M RBM Online 2009;19(1) :33-42

hCG Dozu

- 2500-10000 Ü arasında ovulasyonu indüklemek için kullanılır. Minimum dozda verilmesi başarı oranını azaltmadan OHSS insidansını azaltır.

Nargund G Reproductive BioMedicine Online 2007 ;14: 682-685

DÜŞÜK DOZ HCG

Vol 14, No 6, 2007 682-685 Reproductive BioMedicine Online; www.rbmonline.com/Article/2843 on web 24 April 2007

Article

Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles

Abstract

(Nargund G 2007)

Severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a rare but potentially fatal condition associated with conventional IVF treatment. It is found predominantly in women with polycystic ovaries who have an exaggerated response to exogenous FSH, leading to a large number of follicles and an overproduction of vascular endothelial growth factor with resultant excessive increases in vascular permeability. There is evidence to suggest that OHSS is also linked to the use of human chorionic gonadotrophin (HCG) to induce ovulation. Therefore while HCG is essential for corpus luteum function, high amounts of HCG can lead to OHSS in high responders. In a pilot study, infertile patients at high risk of developing OHSS were given half the current minimum dose of HCG (i.e. 2500 IU). No woman developed moderate or severe OHSS; 13 women (61.9%) conceived and there were three twin pregnancies. In women at high risk of OHSS, a low dose of HCG appears to prevent the development of OHSS without compromising success rates.

rhCG ile ovulasyonun tetiklenmesi

- rHCG (250mg) kullanımı uhCG etkilerine benzerdir.

Driscoll GL Human Reproduction 2000; 15; 847-850

- Meta analiz: 4 RCT (n=747)
- OHSS: rhCG - uhCG (%3,3 vs %1,9)
- 500µg rhCG - 250µg
- OHSS: 3,4 vs 1,1

Al-Inany H Human Reprod 2005; 20(8): 2061-2073

Endojen LH Surge'ni Tetiklemek İçin GnRH Agonistleri

- hCG'nin yarılanma ömrü LH'ya göre uzun
- 500 mg sc uygulanan leuprolide acetate ovulasyonu tetiklemede başarılıdır, OHSS gelişimini kısıtlayıcıdır.

Segal S Fertil Steril 1992; 57: 1254-1258

- Meta analiz (Antagonist sikluslarında ovulasyonun GnRH analogları ile sağlandığı) devam eden gebelik oranında azalma saptamış

Griesinger G human Reprod Update 2006; 12: 159-168

Endojen LH Surge'ni Tetiklemek İçin GnRH Agonistleri

- hCG ile karşılaştırıldığında toplanan oosit sayısı, MII oosit oranları, fertilizasyon oranları, embriyo kalitesi benzer, OHSS bildirilmiyor
- Gebelik oranları düşük, düşük oranları yüksek
- Luteal faz desteği önemli

Fauser et al,2002,J Clin Endocrinol Metab
Humaidan et al,2005, Hum Reprod
Kolibianakis,2005 Hum Reprod

Antagonist siklusta analog ile tetikleme

PCOS, <40yaş, N=66



ANTAGONİST SİKLUS , 1 mg
LEUPROLİDE İLE TETİKLEME



OHSS yok, CPR:%56



ANALOG SİKLUS, HCG İLE
TETİKLEME



%31 OHSS; CPR:%51,7

hCGnin geciktirilmesi: “coasting”

- Sık kullanılan bir yöntemdir.
 - Gonadotropinlerin kesilip hCG'nin östrojen düzeyi güvenli aralığa inene kadar yapılmamasıdır.
- Etkerif bir metod
- Coast sonrası toplanan oosit sayısı azalır
- Uzamış coastta embriyo kalitesi ?
- E₂ düşüşü ile endometrial reseptivite ?
- Siklus iptali gerekebilir.
- Her merkezin kendi cut off limitleri vardır.

Coasting

- İlk uygulama non-IVF sikluslarında (*Rabinovici, 1987*)
- Hipofizi baskılamak için gonadotropinler bir süre kesilir (2–9 gün)

- Büyük foliküller
- Küçük folliküller



büyümeye devam
atrezi/nekroz

VEGF salınımı ve gen aktivasyonunda azalma

- OHSS insidansı tüm sikluslar için %0.13, riskli vakalarda %1.3
(*Benadiva-1997, Tortoriello-1998, Tozer-2004, Garcio-Velasco-2004*)

Coasting

- Avantajları
 - Siklus iptali olmaz
 - Taze embriyo transferine olanak tanır.
 - Ek işlem veya medikal tedavi gerekmez (albumin, gibi)
 - Hekimlerin 2/3'ü OHSS'yi önlemek için “coasting” i tercih eder.

Coasting

- OHSS insidansını azaltsa da tamamen elimine etmez.
- E2 ve/veya folikül sayısı için eşik değeri nedir? (2500pg/ml – 3000pg/ml)
- “coasting” süresi ne kadar olmalıdır (1-9gün)?
- En iyi oosit kalitesine ulaşmak ve en iyi IVF sonucunu almak için “coasting” nasıl yapılmalıdır?

IV Albumin Uygulaması

- İlk kez 1993'te Asch ve ark.ı tarafından tanımlandı
- Doz: 20-50gm, serum albumin değerinden bağımsız
- Uygulama zamanı: Oosit retrieval öncesi, sırası, hemen sonrası



IV Human Albumin

- Plasma onkotik basıncını artırarak ekstrasvasküler alana sıvı geçişini engeller.
- Kapiller permeabiliteyi arttıran sitokinlere bağlanır.
- 50gr albumin 15dk içinde 800ml sıvıyı intravasküler alana çeker.
- Farklı rejimler kullanılmıştır:
 - OPU'dan 1gün öncesi ile 5 gün sonrası arasında 10-125gr dozlarda kullanılmıştır.

IV Human Albumin

- Yan etkileri:
 - Viral enfeksiyon transmisyonu
 - Bulantı, kusma
 - Febril reaksiyon
 - Allerjik reaksiyon (anafilaktik şok)

Albumin – Ağır OHSS önlenmesi

- Meta-analiz: 5 çalışma
- %20'lik, 200 mL insan albumini ile ağır OHSS gelişme riskinde anlamlı azalma
(OR=0.28 [0.11-0.73])
- Albumin uygulaması ile her ağır OHSS riski olan 18 olguda bir olguyu önlemek mümkün
- Gebelik oranında herhangi bir artış YOK ...
(OR=1.09)

*Aboulghar, 2002
Cochrane*

Hydroxyethyl starch

- Albumin ile potansiyel virus geçişi riskine karşı düşünülmüştür
- Güvenli, ucuz, non-biyolojik üründür
- Oosit toplama sırasında 1000 ml HS ve 48 saat sonra 500 ml HS infüzyonu uygulanmaktadır.
- Şiddetli OHSS de anlamlı azalma olmamakla birlikte hafif ve orta şiddetli OHSS de anlamlı azalmaya neden olmaktadır.

Hidroksietil Starch Solüsyonu

- MA: 200-1000kDa
- İntravasküler hacmi ve onkotik basıncı artırır.
- Serum yarı ömrü 10saat
- Trombosit agregasyonunu engeller.
- 3 RCT'da orta ve ciddi OHSS'yi önlemede human albumin kadar etkili bulunmuş
- Avantajı: enfeksiyon riski yok, albuminden daha ucuz
- 2x500 cc

Embryo Dondurma

- Fresh ET'i yapmamak "geç OHSS" riskini azaltacaktır
- Tüm embriyoların elektif cryopreservationu vs fresh embryo transferi: OHSS (0/58 vs 4/67, NS) (Ferraretti 1999)
- Cryopreservasyonun intra-venous albumine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt yok (D'Angelo Cochrane. 2007)
- ED+GnRH agonisti
 - Embriyoların elektif cryopreservationu (n = 68) vs ilave GnRH agonist uygulamasına devam (1 hafta) (n = 70)
 - Şiddetli OHSS %10 vs %0

Oositlerin In Vitro Maturasyonu IVM

- PCOS'li vakada spontan siklusa elde edilen oositten ilk canlı doğum 1994'te.
- Superovulasyon yok, OHSS riski yok

(Trounson 1994, Fertil Steril)

IVM

- Fertilizasyon oranları %70-90
- Gebelik oranları %21.9-38.5
- Canlı doğum oranları %12.8-15.9

IMMATURE OOCYTES



MII OOCYTES

30-32hrs after OR



Lin et al,2003,Hum Reprod, Cha et al,2005,Fertil Steril, Child et al,2002,Obstet Gynecol

OHSS - Önleme

In Vitro Maturasyon (IVM)

- IVM tedavisi, IVF'a kıyasla daha ucuz (GnT kullanılmıyor, yakın takip şart değil)
- IVM tedavisi
 - daha kısa,
 - daha az stres nedeni
 - overler uyarılmadığından sikluslar arası 2-3 ay beklemek gereksiz
- Özellikle PCOS olgularında, IVM ile OHSS riski ciddi oranda azalıyor
- Klinik gebelik oranı: %21.9 to 33.8

ERKEN FOLLİKULAR ASPIRASYON (EFA)

- HCG öncesi bir overden küçük folliküller aspire edilir
- Amaç aspirasyon ile foll içine oluşan kanamanın OHSS ye neden olan mekanizmaları bozmasıdır
- 14 PCOS'lu IVF olgusunda FSH'nın 4-7. gününde bir overden ≤ 12 mm ~20 foll aspire edilmiş
 - 5000U HCGden 36 st sonra oosit toplanmış ve IVF veya ICSI yapılmış
 - Hiçbir hastada OHSS gelişmemiş *(Oyawoye 2005)*
 - (!) Dezavantaj:
 - İnvaziv
 - İki kez oosit toplama *(Delvigne 2002, Aboulghar 2003)*

DOKSİSİKLİN UYGULAMASI

Doxycycline inhibits vascular leakage and prevents ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a murine model

*Fertility and Sterility, Volume 88, Supplement 1, September 2007, Page S6
O. Fainaru, L. Bazinet, A. Adini, R. D'Amato, M.D. Hornstein, J. Folkman*

- Doksisisiklin fare modelinde over stimulasyonunu etkilemeden OHSS'yi önlemektedir.
- Bu etkiyi vasküler hiperpermiabiliteyi önleyerek gerçekleştirmektedir.
- Corpus luteumda angiogenezi etkilemez.
- Tubal ve endometrial enflamasyonu tedavi ederek preimplantasyon embryo gelişimini düzeltir.

Luteal Antagonist

- Blastokist transferi sonrası 4 gün süre ile antagonist verilmesi OHSS riskini azaltabilir.

(Lainas TG RBM online 2009)

Dopamin Agonistleri

- Pozitif inotropik etki
- Renal kan akım artması
- Mezenterik vazodilatasyon etkileri vardır.
- VEGF2 nin fosforilasyonunu bloke ederler

Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction

Cabergolin HCG gününden 8. güne dek 0.5 mg/gün p.o.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(8):2931–2937
Copyright © 2007 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2007-0409

METFORMİN-PCOS-IVF

ART sikluslarından önce ya da siklus boyunca metformin kullanılmasının gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığına dair kanıtlar yeterli değildir. OHSS sıklığını ise azaltmaktadır.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V.

Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006105.

Metformin ve Diğer İnsülin Sensitizer'ları

- VEGF'ün OHSS patogenezindeki kilit rolü bilinmektedir

Doronzo, 2004, Eur J Clin

Invest

- İnsülin VEGF ekspresyonu ve salınımını artırmaktadır
- Metformin IVF vakalarında OHSS insidansını azaltmaktadır

(5 RC çalışma 426 vaka sistematik rev)

(OR 0.21 %95 CI 0.11-0.41)

Mild Stimulasyon

- ❖ OHSS riski az
- ❖ Ekonomik ?
- ❖ Uyum fazla
- ❖ Embriyo kalitesi
- ❖ Implantasyon
- ❖ Çoğul gebelik az

- ❖ Transfer sonrası dondurulan embriyo sayısı
- ❖ Zayıf yanıt verme olasılığı
- ❖ OPU ve ET işlemlerinin değişmemesi

LAPAROSKOPIK OVARYAN DRILLİNG

- Wedge rezeksiyonun yerini almıştır. Over stromasında laser veya elektrokoter ile termal hasar oluşturulur. Bu hasar ile teka hc azalır, folikül mikroçevresindeki androjen üstünlüğü baskılanarak folikül gelişimini sağladığı ileri sürülür.
- CC dirençli olan hastalarda ovulasyonu sağladığı, gebelik oranlarını artırdığı düşünülmekte.
- LOD sonrası CC ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda %70-80 oranında ovulasyon, %60 oranında gebelik rapor edilmiştir.
- Gonadotropinler ile arasında fark izlenmemiş.
- Maliyeti az, çoğul gebelik ve OHSS riski az, spontan abort riski az
- IVF maliyetini karşılayamayacak hastalara yapılabilir.

Laparoskopik Ovarian Cerrahi(LOS)

- Endikasyonları:
 - CC rezistans anovulatuvar PCOS
 - Persistan LH yüksekliği
- Laparoskopik işlem
 - Wedge rezeksiyon
 - Elektrokoterizasyon veya laser diatermi
- Sonuç
 - LH ve Androjenlerde azalma (Donesky&Adashi-1994)
 - Ovulasyon ve konsepsiyon oranında artma (Armar 1990)
 - Çoğul gebelik ve OHSS oranında azalma (Abdel Gadir 1990)

Table II. Abandoned treatment cycles, development of OHSS, pregnancy and miscarriage rates in each treatment group

	Group 1 (n = 25) Conventional IVF	Group 2 (n = 25) Laparoscopic ovarian electrocautery + IVF-embryo transfer	P-value
Cycle abandoned due to OHSS risk	5	0	0.025
Cycle abandoned due to poor response	1	0	0.31
Moderate OHSS	4	1	0.174
Mean number of oocytes collected	7.37	10.28	
Fertilization rate (%)	76.4	46.0	
Mean number of embryos transferred	2.5	2.6	
Pregnancy rate/cycle	8/25 (32.0)	9/25 (36.0)	0.765
Pregnancy rate/embryo transfer	8/18	9/21	0.921
Miscarriage rate	3/8	3/9	0.627

(Remington 1997)

- LOS OHSS riski olmadan unifoliküler gelişim için alternatif bir tedavidir
- OHSS' yi önleme konusunda IVF sikluslarında rutin kullanımı için data yetersiz
- Sağlıklı over dokusuna da zarar verilmesi, postoperatif adezyon gelişimi nedeni ile kullanımı sınırlı

Farquar,2004,Mathur,2007

ÖZET

- OHSS iatrojenik bir problemdir
- Prediktif yöntemler güvenilir olmayabilir
- Düşük FSH başlama dozu
- Minimal hCG dozu
- Protokole metformin ilavesi
- Oosit toplama sırasında IV albumin uygulaması
- Luteal fazda hCG'den kaçınmak
- Coasting
- Tüm embriyoların krioprezervasyonu OHSS'i önlemede etkin yöntemlerdir

OHSS PREVENTION STRATEGIES SUMMARY

Effective

- Low dose HMG
- GnRH ant
- Metformin (PCO)
- IVM
- Low dose HCG
- GnRHag to trigger ovulation
- Coasting
- HES
- Dopamine agonists

Not Effective/Doubtful

- Recombinant LH
- IV Albumin
- Cryopreservation

SONUÇ

- IVF tedavilerinde ideal monitorizasyon optimum sayıda oosit elde ederek gebelik oranlarını maksimize etmeli
- Transvaginal USG bir çok hastada tek başına yeterli gözükmemekte ve tedaviyi hem hekim hem de hasta açısından kolaylaştırmaktadır.
- E2 ölçümü:
 - OHSS riskinde ve coasting yaparken
 - Step down protokol uygulanan hastalarda
 - USG ile klinik arasında uyumsuzluk varsa



Sabrınız için teşekkür ederim....