

# Konu 29

## Yardımla Üreme Tedavilerinde Coasting

Dr. Levent ŞAHİN

IVF (in vitro fertilizasyon) ve diğer yardımla üreme tedavileri hayatsal öneme sahip tedavi yöntemleri değildirler ve günümüzde yardımla üreme tedavilerinin en önemli komplikasyonu olan OHSS (Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu)'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu nedenle etkili önlemler olarak OHSS den kaçınmak çok önemlidir. Her ne kadar yeni ovulasyon indüksiyonu yöntemleriyle gebelik oranlarında iyileşmeler sağlansa da bu süre içerisinde OHSS riskinde bir azalma görülmemiştir. Ovaryan hiperstimulasyon sendromu ovulasyon indüksiyonunun en ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden komplikasyonudur(1). OHSS'nin insidansının % 1 ile 10 arasında olduğu tahmin edilmektedir(2). Buna ek olarak % 0.1-2 vakada hayatı tehdit eden ciddi formda görülmektedir(3). Artmış vasküler geçirgenlik ve damar dışına sıvı kaçıışı hemokonsantrasyona bu durumda böbrek yetmezliği, tromboembolik ataklar, solunum sıkıntısı ve ölüme yol açabilir. Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon sonrası büyüyen overlerde rüptür, kanama veya torsiyon gelişebilir(4,5).

Birçok araştırmaya rağmen bu sendromun patogenezi halen tam olarak belirgin değildir. OHSS ile yakından ilişkili olduğu bilinen değişkenler VEGF (Vascular endothelial growth factor),  $\beta$ -hCG (Beta human chorionic gonadotrophin), serum östradiol ( $E_2$ ), foliküllerin sayısı, IL-6, ovaryan renin angiotensin sistemi ve

prostoglandinlerdir (4,6,7). VEGF açık olarak OHSS patogenezinde rol oynamaktadır ve hCG etkisinin birincil mediatörü gibi gözükmemektedir (8,9). VEGF ve daha spesifik olarak VEGF<sub>165</sub> hCG uyarısı sonrası granuloza-lutein hücreleri tarafından üretilir ve kapiller geçirgenliği arttırmak amacıyla foliküler sıvıya salınır (10,11). VEGF reseptör-2 yoluyla kapiller geçirgenliği arttıran ve ana kaynağı overler olan VEGF nin etkisinin belkide spesifik VEGF reseptör-2 inhibitörleri ile bloke edilebilir (12).

Yapılan bir çalışmada coasting'in özellikle küçük ve orta boy foliküllerde (<14mm) granuloza-lutein hücrelerinin apoptozis/nekrozunu arttırarak VEGF gen açığa çıkışını ve protein salınımını azalttığını göstermiştir. Yapılan bu çalışmada coasting uygulanan hastalarda muhtemelen yüksek doz uygulanan ve yarı ömrü uzun olan FSH nedeniyle gonadotropinlerin durdurulduğu ilk gün serum VEGF seviyeleri artmış, 24 saat sonra ise dereceli olarak  $E_2$  seviyelerine benzer şekilde azalmıştır. Folikül içindedeki durum buna benzerdir. Coasting vakalarının folikül sıvılarındaki VEGF düzeyi kontrol grubuna oranla belirgin ölçüde düşük çıkmıştır (13). Her ne kadar yüksek  $E_2$  düzeyleri ile OHSS riski arasında çok sıkı ilişki olmasına rağmen çok düşük  $E_2$  düzeylerinde de bildirilmiş OHSS vakaları vardır (14,15).

Yardımla üreme tedavilerinde OHSS yi engellemek için birçok tedavi yöntemi denenmiştir. **OHSS'yi engellemek amacıyla uygulanacak en iyi strateji yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesidir.** Karşılaştırmalı çalışmalardaki biyolojik ve klinik karakteristikler OHSS hastaları arasında PCO- benzeri duruma (ör; hiperandrojenizm, anovulasyon, LH/FSH >2) daha sık rastlanıldığını göstermektedir (16). PCOS'lu hastalar diğer hastalarla karşılaştırıldığında hCG günü daha yüksek  $E_2$  değerlerine ve folikül sayısına sahiptirler ve daha fazla oosit üretirler (17). Sonuç olarak ciddi OHSS gelişme riskine sahip PCOS hastalarına ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce tanı koymak önemlidir (18,19). **OHSS'yi engellemeye çalışırken üç faktörü düşünmek gerekir; 1: Siklus iptalinden kaçınmak 2: ÜYT sonuçlarını etkilemeden gebelik oran-**

coasting'e başlamak için sınır serum E<sub>2</sub> düzeylerinin yüksek tutulması (>6000 pg/mL) gibi gözükmektedir.

Her ne kadar coasting sonuçları umut verse de (24) bu strateji eğer serum E<sub>2</sub> düzeyi >3000 pg/ml ve her overde >10 folikül olduğu durumlarda ciddi OHSS'yi tamamen engellemez (32). Buna ek olarak aşırı yüksek E<sub>2</sub> seviyeleri coasting'i E<sub>2</sub> seviyesinin 3000 pg/ml seviyelerine izin verecek şekilde 3 veya 4 günden fazla uzamasına, folikül başına elde edilen oosit sayılarının azalmasına ve oosit-embriyo kalitelerinin kötü yönde etkilenmesine neden olmaktadır.

Literatüre göre çok açık bir şekilde anlaşılmaktadır ki coasting süresi fazla uzatılmadığı sürece IVF sonuçlarını etkilememektedir (21,37,44,58,59). Coastinge hangi E<sub>2</sub> düzeyinde başlamak gerektiği önemli bir karardır. Yapılan çalışmalarda genel olarak 3000 pg/ml'yi limit olarak almak, coasting süresini <4 gün şeklinde planlamanın güvenli ve implantasyon-gebelik oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık coasting, öncü folikül 15±18mm ölçülerine gelinceye kadar başlatılmamalıdır. hCG uygulamasının E<sub>2</sub> seviyesi 3000 pg/ml seviyesi altına ininceye kadar geciktirmek çok önemlidir.

Gebelik oranlarını azaltmayan ve aynı zamanda getirdiği avantajları kaybetmeden uygulanacak coasting yönetiminin süresini belirlemek henüz mümkün değildir. Bu önerilen protokollerin geçerliliğini kanıtlamak amacıyla büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

- Ovaryan hiperstimulasyon sendromu ovulasyon induksiyonunun en ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden komplikasyondur.
- VEGF açık olarak OHSS patogenezinde rol oynamaktadır ve hCG etkisinin birincil mediatörü gibi gözükmektedir.
- OHSS yi engellemeye çalışırken üç faktörü düşünmek gerekir; 1. Siklus iptalinden kaçınmak 2. ÜYT sonuçlarını etkilemeden gebelik oranlarını korumak 3. OHSS oluşum ihtimalini engellemek veya oluşum sıklığı-

nı azaltmak.

- Coasting OHSS'den önleyici bir metod olarak belli kritik E<sub>2</sub> seviyesine sahip ve/veya kritik sayıda foliküle sahip olan hastalarda gonadotropin uygulamasının durdurulması işlemidir.
- Başarılı coasting için en önemli faktörler coasting'in başlama ve bitiş zamanı, hCG uygulama zamanı ve coasting süresidir.
- Global olarak çoğu çalışmacı en az 3 matür folikül varlığında E<sub>2</sub> sınır değerlerini >2500-3000 pg/ml olarak almışlardır.
- Uzamış coasting'in (>4gün) hem implantasyon ve gebelik oranları hem de oosit kalitesini etkilediği yönünde görüş birliği mevcuttur. Bu nedenle 2 günden daha az uygulanan coasting en fazla arzu edilen methodur.
- Coastingi modifiye etmek amacıyla, gonadotropinlere ek olarak GnRH agonistleri de durdurulabilir veya GnRH agonistleriyle tedaviye GnRH antagonistleri eklenebilir.
- Coasting ciddi OHSS yi engellemede oldukça etkilidir ancak tamamen engellemediği de bir gerçektir.
- Coasting süresi fazla uzatılmadığı sürece IVF sonuçlarını etkilememektedir.

## KAYNAKLAR

1. Rizk B, Aboulghar MA. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction* 1991;6:1082-1887.
2. GI, Aboulghar M, Mansour R. Complications of medically assisted conception in 3500 cycles. *Fertility and Sterility* 1998;4: 638-642.
3. Whelan JG III, Vlahos NF The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility* 2000;73:883-896.
4. Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:S301-6.
5. Gorkemli H, Camus M, Clasen K. Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2002;267:4-6.
6. Cluroe AD, Synek BJ. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. *Pathology* 1995;27:344-6.
7. Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyper-

- stimulation syndrome [comment]. *N Engl J Med* 2003;349:729–32.
8. Rockwell L, Pillai S, Olson E and Koos R. Inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor action blocks estrogen-induced uterine edema and implantation in rodents. *Biol Reprod* 2002;67:1804±1810.
  9. Wang T, Horno S, Chang C, Wu H, Tsai Y, Wang H and Soong Y Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3300±3308.
  10. Yan Z, Wich H, Bernart W, Breckwoldt M and Neulen J Vascular endothelial growth factor (VEGF) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression in luteinized human granulosa cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1723±1725.
  11. McClure N, Healy D, Rogers P, Sullivan J, Beaton L, Haning R Jr, Connolly D and Robertson D Vascular endothelial cell growth factor as permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994;344:235±236.
  12. Gómez R, Simón C, Remoháč J and Pellicer A Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and its effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology* 2002;143:4339±4348.
  13. J.A.García-Velasco, A.Zuñiga, A.Pacheco, R.Gómez, C.Simón, J.Remoháč and A.Pellicer Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion *Hum Reprod* 2004;19:1530±1538.
  14. Levy T, Orvieto R, Homburg 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.
  15. Shimon I, Rubinek T, Bar-Hava I, Nass D, Hadani M, Amsterdam A, et al. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3635–40.
  16. 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;8:1353-1360.
  17. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A and Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum. Reprod* 1993;8:233-237.
  18. Dale PO, Tanbo T and Abyholm T. In-vitro fertilization in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 1991;6: 238-241.
  19. Buyalos RP and Lee CT. Polycystic ovary syndrome; pathophysiology and outcome with in vitro fertilisation. *Fertil. Steril.* 1996;65:1-10.
  20. Kovács P, Mátyás 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.
  21. Chen D, Burmeister L, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Ovarian hyperstimulation syndrome: strategies for prevention. *Reprod Biomed Online* 2003;7:43–9.
  22. 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.
  23. Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high-responder patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction. *Fertil Steril* 2004;82:338–42.
  24. Sher G, Zouves C, Feinman M, Maassarani G. “Prolonged coasting”: an effective method for preventing severe ovarian hyperstimulation in patients undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:3107–9.
  25. Egbase P.E., Sharhan M.Al, Grudzinskas J.G., ‘Early coasting’ in patients with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome . *Hum Reprod* 2002;17:1212-1216.
  26. Moon HS, Joo BS, Moon SE, Lee SK, Kim KS, Koo JS. Short coasting of 1 or 2 days by withholding both gonadotropins and gonadotropin-releasing hormone agonist prevents ovarian hyperstimulation syndrome without compromising the outcome. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2172-8.
  27. Nardo LG, Cheema P, Gelbaya TA, Horne G, Fitzgerald CT, Pease EH, Brison DR, Lieberman BA. The optimal length of ‘coasting protocol’ in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome undergoing in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb).* 2006 Sep;9(3):175-80.
  28. Delvigne A and Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod.* 2001;16:2491-2495.
  29. Rabinovici J, Kushnir O, Shalev J, Goldenberg M and Blankstein J. Rescue of menotropin cycles prone to develop ovarian hyperstimulation. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1987;94:1098-1102.
  30. Urman B, Pride SM and Yuen BH. Management of overstimulated gonadotrophin cycles with a controlled drift period. *Hum Reprod.* 1992;7:213-217.
  31. 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.
32. Lee C, Tummon I, Martin J, Power S and Tekpetey F. Does withholding gonadotrophin administration prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod.* 1998;13:1157-1158.
  33. Waldenstrom U, Kahn J, Marsk L, Nilsson S. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by "prolonged coasting" of very hyperstimulated patients: a multicentric study. *Hum Reprod* 1999;14:294-7.
  34. Egbase PE, Sharhan MA and Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 1999;14:2922-2923.
  35. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rhodes CA and Amin YM. Reduction of human menopausal gonadotropin dose before coasting prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome with minimal cycle cancellation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2000;17:298-301.
  36. Tortoriello DV, McGovern P, Colon JM, Skurnick JH, Lipetz K, San toro N. "Coasting" does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in vitro fertilization patients. *Fertil Steril* 1998;69:454-60.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Morris RS, Paulson RJ, Sauer MV and Lobo RA. Predictive value of serum oestradiol concentrations and oocyte number in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 1995;10:811-814.
  40. Kovács P, Mátyás S, Kaali SG. Effect of coasting on cycle outcome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in hyper-responders. *Fertil Steril.* 2006 Apr;85(4):913-7.
  41. Moreno L, Diaz I, Pacheco A, Zuniga A, Requena A, Garcia-Velasco JA. Extending coasting duration exerts a negative impact on IVF cycle outcome due to premature luteinization. *Reprod Biomed Online* 2004;9:500-4.
  42. Cahill DJ, Wardle PG, Harlow CR and Hull MG. Onset of the preovulatory luteinising hormone surge: diurnal timing and critical follicular prerequisites. *Fertil. Steril.* 1998;70:56-59.
  43. Waldenstrom U, Kahn J, Marsk L. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by 'prolonged coasting' of very hyperstimulated patients: a multicentre study. *Human Reproduction.* 1999;14:194-197.
  44. Isaza V, Garcia-Velasco JA, Aragonés M. Oocyte and embryo quality alter coasting: the experience from oocyte donation. *Human Reproduction* 2002;17:1777-1782.
  45. Aboulghar MA, Mansour RT, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, 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.
  46. Homburg R, Levy T and Ben Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low dose administration of follicle stimulation hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1995;63:729-733.
  47. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI., Ramzy, A.M. and Amin YM. Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1997;68:1017-1021.
  48. Chen CD, Wu MY, Yang JH, Chen SU, Ho HN and Yang YS. Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 1997;68:287-291.
  49. D'Angelo A, Amso NN. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Human Reproduction* 2002;17:2787-2794.
  50. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB and Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum. Reprod.* 1994;9:792-799.
  51. Rington MR, Walker SM and Shaw RW. The use of laparoscopic ovarian electrocautery in preventing cancellation of in-vitro fertilization treatment cycles due to risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 1997;12:1443-1447.
  52. Kodama H, Dukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y and Tanaka T. In vitro fertilization of in vitro mature oocytes obtained from the follicles without hCG exposure for prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 1996;22:61-65.
  53. Orvieto R, Tabinson J, Meltser S. Substituting hCG with GnRH agonist to trigger final follicular maturation- a retrospective comparison of three different ovarian stimulation protocols. *Reproductive BioMedicine Online* 2006;13:198-201.
  54. Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Raziel

- A, Strassburger D and Ron-El R. Coasting-what is the best formula? Human Reproduction 2003;18 No.5 pp. 937±940,
55. Amso NN, Ahuja KK, Moris N and Shaw RW. The management of predicted ovarian hyperstimulation involving gonadotrophin-releasing hormone analogue with elective cryopreservation of all pre-embryos. Fertil. Steril. 1990;53:1087±1090.
56. Fluker MR, Hooper WM and Yuzpe AA. Withholding gonadotrophin ('coasting') to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo transfer cycles. Fertil Steril 1999;71:294±301.
57. Waldestrom U, Kahn J, Marsk L and Nilsson S. High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by prolonged coasting of very hyperstimulated patients: a multi-centre study. Hum Reprod 1999;14:294±297.
58. Ulug U, Bahceci M, Erden HF. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. Human Reproduction 2002;17: 310–313.
59. Garcia-Velasco JA, Zúñiga A, Pacheco A. Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion. Human Reproduction 2004;19:1530–1538.