

Yüksek Over Yanıtlı Olgulara Yaklaşım

Cihan KABUKÇU¹

GİRİŞ

IVF’de tedavinin bireyselleştirilmesinin temel amacı, her kadına kendine özgü özelliklerine göre uyarlanmış en iyi tedaviyi sunmak, böylece başarıyı en üst düzeye çıkarmak, overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gibi iatrojenik riskleri ortadan kaldırmak ve siklus iptal riskini en aza indirmektir. Siklus iptallerinin azalması, maliyetlerin düşmesine ve YÜT programlarından ayrılan çiftlerin sayısının azalmasına neden olacaktır. Çiftlerin tedavilerini terk etme nedenleri arasında tedavinin fiziksel, psikolojik ve finansal yükünün olduğu açıktır. Tedaviyi bırakmanın diğer yaygın nedeni de over stimülasyonuna iyi yanıt alınamamasıdır. Gonadotropin stimülasyonuna anormal over yanıtı oranının azaltılması, YÜT programındaki bırakma oranının azalmasını sağlayacaktır. IVF tedavisinin kişiselleştirilmesi hasta uyumunda iyileşmeye ve daha iyi klinik uygulamalara yol açabilecek olsa da bunu gerçekleştirmek kolay değildir. Bu zorluk, kontrollü over stimülasyonu için farklı hasta alt grupları için kanıtla dayalı net bir terapötik yaklaşımın olmasından kaynaklanmaktadır.

Tedavinin kişiselleştirilmesi, her hastanın vereceği over yanıtının tahminine dayanır. Tedaviye başlamadan kadının zayıf, normal veya yüksek yanıtı olup olmadığının belirlenmesi ve uygun tedavi protokolünün seçilmesi önemlidir. Standart bir stimülasyon protokolü ile 15 üzeri yumurta toplanma durumu “yüksek yanıt” olarak değerlendirilir (1,2). IVF sikluslarında bu durumun görülme oranının yaklaşık %7 olduğu tahmin edilmektedir ve kadının yaşına göre değişmektedir. 30 yaşından küçük kadınlarda yaklaşık %15’tir ve ilerleyen yaşla birlikte azalır. OHSS için ana risk faktörü olduğu için kontrollü hiperstimülasyona yüksek yanıt verme olasılığı yüksek olan kadınların doğru bir şekilde tahmin edilmesi büyük önem taşımaktadır (3). Anti-Müllerian hormon ve antral folikül sayısının, kontrollü hiperstimülasyonda over cevabını tahminde en doğru over rezerv testleri olduğu gösterilmiştir (4,5). Bazal FSH ve inhibin B’nin over yanıtı için bir miktar öngörü değeri olsa da doğru bir tahmin için çok yüksek cut-off seviyelerinin kullanılması gerekir. Yalnızca çok az kadının bu tür anormal FSH veya inhibin B test sonuçlarına sahip olacağı anlamına gelir. Güvenilirliği daha yüksek başka testler olduğundan, klinik kullanı-

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

Tüm bu yaklaşımlar OHSS insidansını düşürmüş ve OHSS'yi tamamen ortadan kaldırmaya yönelik önerilerin beraberinde "OHSS'siz klinik" (OHSS-free clinic) kavramını doğurmuştur. Günümüzde OHSS riskini azaltacak stratejiler geliştirilmiş olsa da henüz hala YÜT'de yüksek başarı oranlarını sağlarken OHSS'yi tamamen ortadan kaldıran bir yöntem bulunabilmiş değildir. Bu nedenle, yüksek yanıtı hasta popülasyonunun tedavisinde olumsuzluklara karşı daha dikkatli davranılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*. 2010;16(2):113-130. doi: 10.1093/humupd/dmp036
2. Broer SL, Dölleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2011;17(1):46-54. doi: 10.1093/humupd/dmq034.
3. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility Sterility*. 2010;94(2):389-400. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.028.
4. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034.
5. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, et al. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility Sterility*. 2009;91(3):705-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.013.
6. ESHRE Reproductive Endocrinology Guidelines Group. Ovarian stimulation for IVF/ICSI-Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019
7. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human Reproduction Update*. 2017;23(5):560-579. doi: 10.1093/humupd/dmx017.
8. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, et al. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *Journal of Ovarian Research*. 2013;6(1):11. doi: 10.1186/1757-2215-6-11.
9. La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;119(10):1171-1179. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03412.x.
10. Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Human Reproduction Update*. 2002;8(3):291-296. doi: 10.1093/humupd/8.3.291.
11. D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;5(5):CD002811. doi:10.1002/14651858.CD002811.pub4
12. DiLuigi AJ, Engmann L, Schmidt DW, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist to induce final oocyte maturation prevents the development of ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk patients and leads to improved clinical outcomes compared with coasting. *Fertility Sterility*. 2010;94(3):1111-1114. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.034
13. Herrero L, Pareja S, Losada C, et al. Avoiding the use of human chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility Sterility*. 2011;95(3):1137-1140. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.040
14. Yu S, Long H, Chang HY, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*. 2018;33(2):229-237. doi: 10.1093/humrep/dex367
15. Guan S, Feng Y, Huang Y, Huang J. Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:702558. doi: 10.3389/fendo.2021.702558
16. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI[†]. *Human Reproduction Update*. 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009.
17. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, et al. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility Sterility*. 2007;88(5):1382-1388. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.058
18. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;4(4):CD003719. doi: 10.1002/14651858.CD003719.pub4
19. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, et al. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2006;12(2):159-168. doi: 10.1093/humupd/dmi045

20. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(10):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4
21. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, et al. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertility Sterility*. 2010;93(3):847-854. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.042
22. Haahr T, Roque M, Esteves SC, et al. GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:116. doi: 10.3389/fendo.2017.00116
23. Humaidan P, Haahr T. GnRHa trigger-the story of the ugly duckling. *Fertility Sterility Reports*. 2023;4(2 Suppl):15-19. doi: 10.1016/j.xfre.2023.02.011
24. Castillo JC, Haahr T, Martínez-Moya M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation trigger - OHSS prevention and use of modified luteal phase support for fresh embryo transfer. *Uppsala Journal Of Medical Sciences*. 2020;125(2):131-137. doi: 10.1080/03009734.2020.1736696
25. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility Sterility*. 2006;86(1):70-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.017
26. Wong KM, van Wely M, Mol F, et al. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;3(3):CD011184. doi: 10.1002/14651858.CD011184.pub2.
27. Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):126-136. doi: 10.1056/NEJMoa1705334
28. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, et al. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):137-147. doi: 10.1056/NEJMoa1703768
29. Siristatidis CS, Maheshwari A, Vaidakis D, et al. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;11(11):CD006606. doi: 10.1002/14651858.CD006606.pub4
30. Shavit T, Ellenbogen A, Michaeli M, et al. In-vitro maturation of oocytes vs in-vitro fertilization with a gonadotropin-releasing hormone antagonist for women with polycystic ovarian syndrome: can superiority be defined? *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2014;179:46-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.013
31. Basu S, Nagy JA, Pal S, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nature Medicine*. 2001;7(5):569-574. doi: 10.1038/87895
32. Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2010;16(5):459-466. doi: 10.1093/humupd/dmq006
33. Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility Sterility*. 2014;101(3):664-675. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.005
34. Tang H, Mourad SM, Wang A, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;4(4):CD008605. doi: 10.1002/14651858.CD008605.pub4
35. Wu D, Shi H, Yu Y, et al. Comparison of the Effectiveness of Various Medicines in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:808517. doi: 10.3389/fendo.2022.808517
36. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*. 1998;341(2-3):309-315. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01464-7
37. Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation*. 2000;7(3):147-161.