

Cerrahpaşa Tüp Bebek Ünitesi Ağır Over Hiperstimülasyon Sendromlu Vakaların Analizi

ANALYSIS OF SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME CASES AT CERRAHPAŞA, IN VITRO FERTILIZATION UNIT

Pelin ÖÇAL*, İsmail ÇEPNİ**, Zeynep YILMAZ***, Mehmet İDİL****

* Uz.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
** Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
*** Tıpta Uzm.Öğr.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
**** Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL

Özet

Amaç: Üremeye Yardımcı Tekniklerin uygulamalarında oluşan ağır OHSS (Over hiperstimülasyon sendromu) olgularını ve risk faktörlerini değerlendirmek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesi.

Materyal ve Metod: 2000-2002 yılları arasında uygulanan 1563 Üremeye Yardımcı Teknik siklusu çalışma kapsamında değerlendirildi. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonu için Gn-RH analogu uzun veya kısa protokol şeklinde başlatıldı. Gonadotrop hormonlar siklusun üçüncü günü step down protokolüne uygun olarak verildi. Oosit toplama işlemi 10000 IU hCG yapıldıktan 34-36 saat sonra transvaginal ultrasonografi eşliğinde yapıldı.

Ağır OHSS tanısı konulan olgularda risk faktörleri araştırıldı.

Bulgular: Takip edilen 1563 siklusta 24 olguda ağır OHSS (%1,48) tablosu gelişti.

Erken OHSS tablosu 8 olguda gelişirken, bunlardan 3'ünde gebelik gerçekleşti (%37). Geç OHSS tablosu ise 16 olguda gözlemlendi ve bunlarında 9'unda gebelik oluştu (%56).

Kadınların ortalama yaşı 30 idi (dağılım: 19 ile 41). İnfertilite süreleri 1 ila 16 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 6 yıldır. OHSS olgularının infertilite nedenleri şu şekilde sıralanmaktadır: 10 olgu erkek faktörü, 5 olgu erkek faktörü+ovulatuvar faktör (3 PCO), 4 olgu ovulatuvar faktör (3 PCO), 2 olgu tubal faktör, 1 olgu erkek faktörü+tubal faktör, 1 olgu endometriozis, 1 olgu erkek faktörü+endometriozis şeklindeydi.

hCG günü Östradiol (Ö2) değerlerinin medyanı 1572.5 pg/ml olup dağılımı 893 pg/ml ->3600 pg/ml idi.

Sonuç: Tüp Bebek Ünitemizde 2000-2002 yılları arasında uygulanan 1563 siklus da ağır OHSS oranımız %1,48 dir.

OHSS'yi azaltmak için ilk yapılması gereken riskli grubu belirlemektir. Bu olgularda folikül gelişimini sağlayan en düşük dozda gonadotropin kullanmak, östradiol ve ultrason ile takip ederek OHSS oluşumunu öngörüp gelişmesini engellemek gerekir. Çoğul gebeliklerin önlenmesi, luteal faz desteğinin progesteron ile yapılması da OHSS insidansını azaltan faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: Over hiperstimülasyon sendromu, Kontrollü over hiperstimülasyonu, In Vitro fertilizasyon, Üremeye yardımcı teknikler

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:419-424

Summary

Objective: To evaluate severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technologies (ART) used patients and to determine the risk factors.

Institution: Department of Obstetrics and Gynecology, in Vitro Fertilization Unit, Cerrahpaşa Medical Faculty, University of Istanbul.

Study Design: This study included 1563 ART cycles performed between 2000-2002. The protocol used for controlled ovarian hyperstimulation was either long or short protocol Gn-RH agonist administration and gonadotropin was started at the third day according to the step-down protocol.

Transvaginal oocyte retrieval was scheduled for 34 to 36 hours after 10000 IU hCG administration. The risk factors for severe OHSS were determined.

Results: In 1563 cycles we observed OHSS in 24 patients. Early form of OHSS developed in 8 cases in 3 of which pregnancy was observed afterwards (37%). Late form was developed in 16 cases in which 9 pregnancies were observed (56%).

The patients' mean age was 30 years (range: 19 to 41), the mean infertility duration was 6 years (range: 1 to 16 years). The infertility causes were male factor in 10 cases, male factor with ovarian factor in 5 cases (3 PCO), ovarian factor in 4 cases (3PCO), tubal factor in 2 cases, male factor with tubal factor in 1 case, endometriosis in 1 cases, male factor with endometriosis in 1 cases.

Serum estradiol level at the day of HCG administration varied between 893 pg/ml ->3600 pg/ml with a median value: 1572, 5 pg/ml.

Conclusion: Between years 2000 and 2002, the rate of severe OHSS observed during 1563 cycles was 1, 48% in our institution. In order to reduce the OHSS rate it is necessary to determine the patients at high risk. In this group of patients, the minimum dosage of gonadotropins for assuring appropriate follicle development should be used and by the close follow up of follicle development with E2 and ultrasound, early recognition and prevention of OHSS formation is possible. Avoiding multiple pregnancies and utilizing progesteron for the luteal phase support, are factors contributing to reduce the OHSS incidence.

Key Words: Ovarian hyperstimulation syndrome, Controlled ovarian hyperstimulation, In Vitro fertilization, Assisted reproductive technologies

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:419-424

Over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) kontrollü over hiperstimülasyonu veya ovülasyon indüksiyonu yapılan olgularda iatrojenik olarak gelişen çok sayıda luteal kistlerle birlikte overlerin büyüdüğü, ciddi ve kimi zaman hayatı tehdit eden bir sendromdur (1-3).

OHSS'unda artan kapiller geçirgenlik sonucu proteinden zengin sıvı intravasküler aralığı terkeder. Buna bağlı olarak hemokonsantrasyon, üçüncü boşluklarda sıvı birikimi ve bütün bunların kliniğe yansması ile abdominal gerginlik, asit, hipovolemi, oligüri, plevral ve/veya perikardiak efüzyon, böbrek, karaciğer ve solunum yetersizliği ortaya çıkabilir (4).

OHSS' unda iki ayrı sınıflama kullanılmaktadır. İlki Golan ve arkadaşlarının 1989 yılında oluşturdukları ve olguların klinik semptomlar, ultrasonografik bulgular ve laboratuvar verilerine dayandırılan sınıflamadır(5). Bu sınıflama için "ciddi" olarak nitelendirdiği olguların durumunun tam açık olmaması eleştirilecek özelliğidir. Çünkü bu olguların hangisinin yaşamı tehdit edici olduğu açık değildir.

İkinci sınıflama yöntemi, Navot'un 1992 yılında yaptığı sınıflamadır (6). Golan'ın "ciddi OHSS" olarak tanımladığı grubu Navot "ağır" ve "kritik" olarak ikiye ayırmaktadır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi'nde Navot'nun sınıflaması kullanılmaktadır.

OHSS'nin tam olarak kliniğe yansması luteal fazda olsa bile, uyarılmış siklusların erken safhalarında OHSS'yi öngören bulgu ve semptomlar ortaya çıkabilir. Önemli olan OHSS'nin bu erken dönemde oluşumunun engellenmesidir.

Çalışmamızın amacı ünitemizdeki 2000-2002 yılları arasında uygulanan Üremeye Yardımcı Tekniklerde oluşan ağır OHSS olgularını incelemek ve literatürü irdeleyerek OHSS'nin engellenmesine yönelik faktörleri tartışmaktır.

Materyal ve Metod

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesi'nde 2000-2002 yılları arasında uygulanan 1563

Yardımcı Üreme Tekniği (InVitro fertilizasyon, Gamet İntrafallopian Transfer (GİFT), İCSI) siklusu retrospektif olarak incelendi.

Olguların infertilite nedenleri %25 erkek faktörü, %9 tubal faktör, %48 erkek faktörü+kadın faktörü, %13 ovülatuar faktör, %4,5 açıklanamayan infertilitedir. Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonu için GnRH analogu (Triptorelin; Decapeptyl 0,1 mg; Erkim, İstanbul, Türkiye veya Nafarelin; Synarel; Abdi İbrahim İstanbul, Türkiye) uzun veya kısa protokol olarak başlandı. Siklusun üçüncü günü gonadotrop hormonlar (Gonal f; Serono, İstanbul, Türkiye veya Menegon; Erkim; İstanbul, Türkiye) "step down" protokolüne uygun olarak verildi.

Oosit toplama işlemi 10000 IU hCG (Pregnyl; Organon, İstanbul, Türkiye) yapıldıktan 34-36 saat sonra transvaginal ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Embriyo kültürü için %10 maternal serum içeren "human tubal fluid" kullanıldı.

Embriyo transferi oosit toplanmasından 48 saat sonra 4-8 hücre aşamasında gerçekleştirildi. Luteal faz üç gün arayla yapılan 1500 IU hCG (Pregnyl 1500; Organon, İstanbul, Türkiye) veya progesteron in oil 100 mg/gün, veya mikronize progesteron 600 mg/gün (Progestant 50 mg tablet; Koçak, İstanbul, Türkiye) verilerek desteklendi.

Luteal faz takibinde hastalar iki kez görüldü : yedinci ile on birinci günleri arası ve on dördüncü günü ultrason takibi ve Ö2, progesteron, β -hCG değerleri ve endometriyum kalınlığı değerlendirildi. Klinik gebelik vajinal ultrasonda gebelik kesesinin görülmesiyle tanımlandı.

hCG uygulanmasından 3-7 gün sonra gelişen OHSS olguları erken, 7 günden sonra gelişen OHSS olguları geç OHSS şeklinde sınıflandırıldı (7).

Ağır OHSS sınıflamasında Navot klasifikasyonu kullanıldı (6). Yirmi dört olgu ağır OHSS tanısıyla servise yatırıldı. OHSS tedavisinde kristalloid infüzyonu, plasma genişletici olarak dextran ve / veya albümin kullanıldı. Şiddetli solunum sıkıntısı olan olgulara parasentez uygulandı.

Bulgular

Takip edilen 1563 siklusta 24 olguda ağır OHSS (%1,48) tablosu gelişti Kritik OHSS' ye hiç rastlanmadı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kadınların ortalama yaşı 30 (dağılım: 19-41) idi. İnfertilite süreleri 1 ila 16 yıl arasında değişmekte olup ortalaması 6 yıl idi. İnfertilite nedenleri şu şekilde sıralanmaktadır:

10 olgu erkek faktörü, 5 olgu erkek faktörü+ovülatuar faktör (**3 PCO**), 4 olgu ovülatuar faktör (**1 hipogonadizm hipogonadotrop, 3 PCO**), 2 olgu tubal faktör, 1 olgu erkek faktörü+tubal faktör, 1 olgu endometriozis, 1 olgu erkek faktörü+endometriozis şeklindeydi.

hCG günü Östradiol (Ö2) değerinin medyanı 1572,5 pg/ml olup dağılımı 893 pg/ml - >3600 pg/ml idi.

Luteal destek iki olguda üç günde bir yapılan 1500 IU hCG, iki olguda progesteron in oil 100 mg/gün diğerlerinde oral progesteron 600 mg/gün ile gerçekleştirildi. hCG kullanan olgularda OHSS tanısı konulduktan sonra oral progesteron tedavisi- ne geçildi.

Erken OHSS tablosu 8 olguda gelişirken, bunlardan 3'ünde gebelik gerçekleşti (%37). Geç OHSS tablosu ise 16 olguda gözlemlendi ve bunların da 9'unda gebelik gerçekleşti (%56). OHSS gelişen gebelerden biri abortus ile sonuçlandı.

OHSS olmayan olgularımızda gebelik %29, klinik gebelik sonrası abortus oranımız ise %14'dür.

Tablo 1. OHSS olgularının özellikleri

1563 siklus: 24 ağır OHSS (%1,48)
Erken OHSS (3-7 gün): 8 olgu 3 gebe (%37)
Geç OHSS (>7 gün): 16 olgu 9 gebe (%56)
Ortalama yaş: 30 (19-41)
İnfertilite süresi: 6yıl (1-16)
İnfertilite nedeni:
• EF: 10
• EF+OF:5 (PCO+HİPO-HİPO)
• OF:4
• TF:2
• EF+TF:1
• EF+ENDOMETRİOZİS:1
• ENDOMETRİOZİS:1

Tablo 2. OHSS Olgularının laboratuvar değerleri

Hct: %41,35 (30-48)
WBC: 12962/mm ³ (6800-21500)
Üre: 22,8 mg/dl (13-39)
Kreatinin: 0,18 mg/dl (0,57-1,19)
SGOT: 21,2 U/L (9-43)
SGPT: 18,25 U/L (10-44)
Protein: 6,59 g/dl (4,6-8,1)

Tablo 3. OHSS olgularının tedavileri

Kristalloid: 24 olgu
Dekstran:12 olgu
Albumin: 2 olgu
Parasentez: 2 olgu
Luteal destek: progesteron (2 olgu hCG)

OHSS olgularının hematokrit değerleri %30 ile %48 arasında değişmekle birlikte ortalama %41,35 idi. Lökosit sayılarının ortalaması 12962/mm³ (6800-21500) idi.

Üre 22,8 mg/dl (13-39) ve kreatinin 0,18 mg/dl (0,57-1,19) olarak saptandı. SGOT ortalaması 21,2 U/L (9-43) ve SGPT 18,25 U/L (10-44) idi. Total protein değerleri 4,6 ile 8,1 g/dl arasında değişmekle birlikte ortalaması 6,59 g/dl idi (Tablo 2).

Yatırılarak izlenen olgulardan sadece ikisinde parasentez yapmayı gerektirecek kadar şiddetli asit gelişti. Yine sadece iki olguda albümin replasmanı yapıldı. Diğer olguların da yarısına yüksek molekül ağırlıklı dekstran verildi. Tüm olgulara kristalloid sıvılar ile volüm replasmanı yapıldı (Tablo 3).

Tartışma

OHSS üremeye yardımcı tekniklerin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Hangi hastalarda önceden olacağını bilmek zordur, oluştuktan sonra da kesin bir tedavisi yoktur.

IVF'de OHSS oranı %1 ila %10 arası değişmektedir. Ağır OHSS insidansı ise çeşitli yazarların raporlarına göre %2'nin altındadır (8). Bizim serimizde 1563 siklusta 24 olguda ağır OHSS

(%1,48) tablosu gelişti. Bu oranlar, literatürde belirtilen insidansla uyumludur (1). Yine Navot'nun sınıflamasında bahsedilen kritik OHSS olgusuna bizim serimizde rastlanmadı. Olguların hepsi ağır OHSS idi.

OHSS'yi tedavi etmekten ziyade oluşumunu engellemek daha akılcı bir yaklaşımdır. Bunun için riskli hasta grubunu iyi belirlemek gerekir. Genç kadınların, polikistik over sendromlu (PCOS), zayıf vücut yapılı olanları riskli grubu oluşturur (9,10,11). GnRH agonisti ve gonadotropin tedavisi kullanılan hastalarda OHSS riski artmaktadır (8,12).

Gebelikte özellikle çoğul gebelikte ve molar gebelikte ve luteal fazın HCG ile desteklediği durumlarda OHSS'ye daha sık rastlanılır (13).

Bizim olgularımızı bu risk faktörleri yönünden incelediğimizde OHSS gelişen hastalarda en sık gördüğümüz infertilite nedeni erkek faktörü ve ovulatuvar faktör idi. Ovulatuvar faktör olarak nitelendirilen kadınların çoğu PCOS'lu ve bir olgu hipogonadotropik hipogonadizm olgusu olup ultrasonda PCO görünümüne sahip idi. Ağır erkek faktörü olan çiftlerde kadınlar genelde normal fertiliteye sahip olup KOH'a aşırı yanıt vermişlerdir.

Kadınların yaşı 19 ile 41 yaşları arasında değişmekte idi ancak kırk bir yaşındaki hastamız PCO olup evlilik süresi bir yıl idi.

OHSS'nin oluşmasını engellemek için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlardan en sık başvuru olan hCG'nin verilmemesi veya geciktirilmesidir. Bu aşamada belirlenmesi gereken OHSS'nin engellenmesi için hCG'nin iptal edildiği en yüksek östradiol değerinin ne olduğudur? Haning 4000 pg/ml'yi kabul ederken, Asch ise kriter olarak 6000 pg/ml'yi almaktadır (14,15). Her merkez kendi laboratuvar şartlarına göre en yüksek serum Östradiol değerini belirlemelidir. Bizim kullandığımız hormon kitlerinin belirleyebildiği en yüksek Östradiol değeri 3600 pg/ml'dir. Ünitimizde bu değeri sınır kabul ederek bu değer üstünde ciddi OHSS riski olduğunu kabul ediyoruz. Hasta grubumuzda hCG günü östradiolün medyan değeri 1572,5 pg/ml olup dağılımı 893 pg/ml ->3600

pg/ml idi. Östradiol değeri 863 pg/ml olan hasta intrauterin inseminasyon için gonadotropinlerle uyarılan, aşırı yanıt verince OHSS ve çoğul gebelik riski dikkate alınarak oosit aspirasyonu ve in vitro fertilizasyon uygulanan bir hastamızdır. Literatürde de belirtildiği gibi 1000 pg/ml'in altında bile OHSS gözlenmektedir (14,15). Bu seride Hcg 'yi yaptırmayıp siklusu iptal ettiğimiz olgu olmadı. Çalışmada sadece bir olguda, "coasting" yani hCG'nin geciktirilmesi yoluna başvurduk.

HCG'nin uzun süre geciktirilmesi ile gebelik oranını azalttığına veya değiştirmedikğine yönelik farklı yayınlar vardır (16,17,18). Uluğ "Coasting"de geciktirme süresi üç günü aşarsa implantasyon ve sonuç olarak da gebelik oranlarında belirgin bir azalma olduğunu ileri sürmüştür (17).

Al-Shawaf ve Fulker E2'nin ani bir düşüş göstermesi durumunda elde edilen oosit sayısı ve gebelik oranının azaldığını gösterdiler (19,20).

Coasting yapılan hastalarda buna ne zaman başlanacağı, ne kadar süre ile coasting yapılması gerektiği üzere bir fikir birliği yoktur. Coasting'in veya erken coasting 'in, aspirasyon öncesi albümin verilmesinin veya hCG öncesi tek taraflı folikül aspirasyonunun birbirlerine üstünlüğü halen tartışmalıdır (21,22).

Bundan başka HCG dozunun azaltılması da ağır OHSS'nin engellenmesi için bir çözümdür (23).

Olgularımızda daha az OHSS gelişmesi; kontrollü over hiperstimülasyonunda uyguladığımız "step down" protokolü ile ve erken foliküler fazda monitorizasyon esnasında östradiol değerinin hızla yükselmesi, yüksek değerlere ulaşması ve/veya çok sayıda folikül gelişmesi halinde gonadotropinleri en düşük doza indirerek önlem alınması ile açıklanabilir. Erken foliküler fazda (siklusun 7 veya 8 günü) ultrasonda çok sayıda ufak foliküller mevcut ise (> 20 folikül) ve/veya E2 değeri OHSS riski olabileceğini yansıtıyorsa HMG dozu bir veya yarım ampule indirilerek folikül gelişimi yavaşlatılır ve ufak foliküllerin atreziye gitmesi sağlanır.

Yine bir o kadar önemli faktör de luteal faz desteğinin nasıl yapıldığıdır. Literatürde belirtildiği

gibi hCG ile yapılan luteal destek OHSS için belirgin risk oluşturur (24). Bizim olgularımızda OHSS riski olanların tamamında uygulanan progesteron büyük ölçüde OHSS gelişimini azaltmıştır.

Dahl Lyons'a göre erken OHSS kontrollü ovaryen stimülasyona aşırı yanıt sonucu gelişir ve stimülasyondan sonra geriler. Geç OHSS ise gebelikte ve özellikle çoğul gebeliklerde görülür, uzun sürmesi veya ağırlaşması beklenen bir sonuçtur. Bizim erken OHSS gelişen olgularımızda gebelik oranı %37 iken, geç OHSS'li olgularda gebelik oranımız %56 bulundu. Bu bulgumuz literatür ile örtüşmektedir (7).

Geç OHSS 'yi engellemek için riskli hastalarda bütün embriyoları dondurmak ve bir sonraki siklus transfer etmek iyi bir çözüm olmakla beraber bizim merkezimizde böyle bir olanak bu çalışma sürecinde yoktu. Donmuş embriyo transferinde gebelik şansı daha düşük olduğundan merkezlerin çoğu riskleri göze alarak taze embriyo transferi yapmaktadır. Az sayıda embriyo transfer etmek çoğul gebeliği ve buna bağlı olarak OHSS riskini de azaltır.

Raziel OHSS ile birlikte hem gebelik hem de abortus oranının arttığını ileri sürmüştür : gonadotropin dozunu düşürerek progesteronla luteal destek sağlandığında ağır OHSS'nin %6,4'lerden %1'e gerilediğini bildirmiştir. Ancak OHSS'yi engellerken gebelik oranlarında da azalma bildirmiştir.: onların serisinde OHSS gelişmeyen grupta %23 gebelik ve %15 abortus gözlenirken, ağır veya kritik OHSS gelişen grupta %58 gebelik ve %38 abortus meydana gelmiştir (24).

Ancak bizim olgularımızda bu durum gözlenmedi. 24 OHSS olgusunda %50 gebelik gerçekleşti ve bu gebelerden biri abortus ile sonuçlandı. OHSS olmayan olgularımızda gebelik %29, klinik gebelik sonrası abortus oranımız ise %14'dür.

Abortus oranlarındaki artışı Delvigne ve Simon yüksek östradiol seviyelerinin endometrium reseptivitesini azaltması ve oosit kalitesini düşürmesi ile açıklamışlardır (25,26). Ancak Levi ve ark. OHSS 'nin embriyo implantasyonunu değiştirmedini ve gebelik oranını etkilemediğini söylediler (27).

Ağır OHSS'de Mashlach'ın belirttiği gibi cerrahi tedaviye gerek duyulacak adneks torsiyonu ya

da over kist rüptürü sonucu hemoperitoneum vakaları görülebilir (28). Bizim olgularımızda yatak istirahati, kilo/idrar takibi ile hastalar izlenmiş ve destekleyici tedaviye ek olarak sadece ikisinde asiti azaltmak amacıyla parasenteze gerek duyulmuştur.

Sonuç olarak, OHSS'yi azaltmak için ilk yapılması gereken riskli grubu belirlemektir. Özellikle ağır erkek faktörüne eşlik eden normal fertiliteye sahip kadınlara ve PCO'lu genç kadınlara dikkat edilmelidir. Bu olgularda kontrollü olarak uygun gelişimi sağlayan en düşük dozda gonadotropin kullanılması gerekmektedir. Dikkatle uygulanan KOH protokolleri ile OHSS oluşumunun en az düzeyde olacağı akılda tutulmalıdır. Folikül gelişimini östradiol ve ultrason ile daha sık izleyerek, OHSS oluşumunu öngörüp bunun gelişmesi engellenmelidir. Çoğul gebeliklerin önlenmesi, luteal faz desteğinin progesteron ile yapılması da OHSS insidansını azaltan faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Doreen L. Hock, David B. Seifer, Ovarian hyperstimulation syndrome. In: Diamond M, DeCherney A, eds. Art of ovulation induction Clinics of North America 2000; 11:399-417.
2. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertility and Sterility 2000; 73:883-96.
3. Beerendonk CCM, Van Dop PA, Braat DDM, Merkus JMWM. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Facts and fallacies. Obstet Gynecol Surv 1998; 53:439-49.
4. Tollan A, Holst N, Forsdahl F, Fadnes HO, Oian P, Maltau JM. Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:554-8.
5. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. An Update Review. Obstet Gynecol Surv 1989; 44:430-40.
6. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertil Steril 1992; 58:249-61.
7. Dahl Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod 1994; 9:792-9.
8. Forman RG, Frydman R, Egan D, Ross C, Barlow DH. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using gonadotropin-releasing hormone agonists for in vitro fertilization: an European series and a proposal for prevention. Fertil Steril 1990;53:502-9.
9. 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.

10. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1994; 61:411-22.
11. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990; 53:1097-9.
12. Mordel N, Schenker JG, Gonadotrophin-releasing hormone agonist and ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1993; 8:2009-14.
13. Schenker JG, Yarkoni S, Grant M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35:105-23.
14. Hanning RV, Austin CW, Carlson IH. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins. *Fertil Steril* 1983; 40:31-6.
15. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: Definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6:1395-9.
16. Delvigne A, Carlier C, Rozenberg S. Is coasting effective for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in patients receiving a gonadotropin-releasing hormone antagonist during an in vitro fertilization cycle? *Fertil Steril* 2001; 76:844-6.
17. Uluğ U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Beş-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum Reprod* 2002; 17:310-3.
18. Urman B, Pride SM, Yuen BH. Management of overstimulated gonadotrophin cycles with a controlled drift period. *Hum Reprod* 1992; 7:213-7.
19. Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S, Tozer A, Panay, Wilson C, Lower AM, Grundzinskas JG. 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.
20. Fluker MR, Hooper W, Yuzpe AA. Withholding gonadotrophin (coasting) to minimize the risk of ovarian hyperstimulation during superovulation and in vitro fertilization-embryo treatment cycles. *Fertil Steril* 71; 294-301.
21. D'Angelo A, Amso N. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library Issue 1 2003 Oxford: Update Software.*
22. Egbase PE, Sharhan M Al, Grudzinskas JG. Early coasting in patients with polycystic ovarian syndrome is consistent with good clinical outcome. *Human Reprod.* 2002; 17: 1212-6.
23. Schenker JG: Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1999; 85:13-20.
24. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mardecha E, Ron -El R. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17: 107-10.
25. Delvigne A, Vandromme J, Barlow P, Lejeune B, Leroy F. Are there predictive criteria of complicated ovarian hyperstimulation in IVF ? *Hum Reprod* 1991; 6: 959-62.
26. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high estradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995; 10:2432-7.
27. Levi A, Drews M, Berg PA, Miller B, Scott Jr. R. Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2001; 76:670-4.
28. Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, BenRafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990; 53:76-80.

Geliş Tarihi: 26.03.2003

Yazışma Adresi: Dr.Pelin ÖÇAL

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İSTANBUL
ocal-pelin@lycos.com