

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK
OLUŞTURULAN OVARIAN
HİPERSTİMÜLASYON VE TEDAVİSİNDE
RALOKSİFEN VE TAMOKSİFENİN OVARIAN
VE BİYOKİMYASAL ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şehmus PALA

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ

ELAZIĞ - 2005

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU
DEKAN

Bu tez, uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yard. Doç. Dr. Ekrem SAPMAZ
Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

Annem ve Babam'a.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimi hazırlamamda katkılarını esirgemeyen tez danışmanım, sayın Yard. Doç. Dr. Ekrem Sapmaz' a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik öğretim üyeleri, sayın Doç. Dr. Bilgin Gürateş, Yard. Doç. Dr. Ekrem Sapmaz, Yard. Doç. Dr. Mehmet Şimşek, Yard. Doç. Dr. Selahattin Kumru ve Yard. Doç. Dr. Hüsnü Çelik' e; deney sonuçlarının patolojik incelemesinde yardımcı olan Sayın Yard. Doç. Dr. Nusret Akpolat'a; biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesine yardımcı olan Doç. Dr. Nevin İlhan' a; Deneylerimde, katkılarını ve büyük yardımlarını gördüğüm bütün asistan arkadaşlarıma; rotasyonlarım sırasında klinik ve deontolojik görgümü artırmamda yol gösterici olan Genel Cerrahi, Üroloji, Patoloji ve Anestezyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Over morfolojisi	7
4.1.1. Overin anatomik yapısı	7
4.1.2. Overin Histolojik Yapısı	7
4.1.3. Foliküler Gelişme	9
4.2. Anovulasyon Sınıflaması	13
4.3. Ovulasyon İndüksiyonu	14
4.3.1. Ovulasyon indüksiyon ajanları	14
4.4. Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu	19
4.4.1. OHSS İnsidansı	20
4.4.2. Risk Faktörleri	21
4.4.3. OHSS Sınıflandırılması	28
4.4.4 OHSS' nun Patofizyolojisi	29
4.4.4.1. Histamin ve OHSS	31
4.4.4.2. Östrojen ve OHSS	31
4.4.4.3. Prostaglandinler ve OHSS	32
4.4.4.4. hCG ve OHSS	33

4.4.4.5. Renin-anjiotensin sistemi ve OHSS	34
4.4.4.6. OHSS ve İnterlökinler	37
4.4.4.7. OHSS ve TNF α	40
4.5. VEGF	40
4.5.1. Anjiogenesis	43
4.5.2. Ovarian Patoloji	45
4.6. OHSS ve Endotelin-1	49
4.7. OHSS' nun önlenmesi	50
4.7.1. Siklus İptali	51
4.7.2. Coasting Yaklaşımı	52
4.7.3. Erken Unilateral Folikül Aspirasyonu	55
4.7.4. Glikokortikoid uygulanması	56
4.7.5. Makromolekuller ve progesteron	57
4.7.6. Tüm Embriyoların krioprezervasyonu	60
4.7.7. Bir Veya Her İki Overin Elektrokoter veya Laserle Vaporizasyonu	62
4.8. OHSS Tedavisi	63
4.8.1. Hafif OHSS	63
4.8.2. Orta OHSS	63
4.8.3. Ağır OHSS	64
4.8.4. Klinik Takip	64
4.8.5. İntravenöz Sıvı Seçimi	64
4.8.6. Kolloid Solüsyonlarının Seçimi	65
4.8.7. Alternatif Yaklaşım	65

4.8.8. Farmakolojik Ajanlar	66
4.8.9. Cerrahi Tedavi	67
4.9. Selektif Östrojen Reseptör Mediatörleri	68
4.9.1. Tamoksifen	68
4.9.2. Raloksifen	70
5. GEREÇ ve YÖNTEM	74
6. BULGULAR	76
7. TARTIŞMA	85
8. KAYNAKLAR	90
9. ÖZGEÇMİŞ	107

ŞEKİL ve TABLO LİSTESİ

Şekil Listesi:

Şekil 1: Ovarian Hiperstimulasyona Neden Olan Temel Değişiklikler	30
Şekil 2: Anjiotensin-Renin Sistemi ve Prostaglandinlerin OHSS' deki rolü	36
Şekil 3: Sitokinlerin ve diğer faktörlerin OHSS' deki rolü	39
Şekil 4: VEGF Reseptörleri	42
Şekil 5: OHSS' nin temel patofizyolojisi	48

Tablo Listesi:

Tablo 1: Tüm Gruplarda Bakılan Parametrelerin mean ve standart deviasyon değerleri	79
--	----

KISALTMALAR LİSTESİ

- **CC**.....: Klomifen sitrat
- **SERM**.....: Selektif östrojen reseptör modulatorleri
- **I.U.I**.....: İntrauterin inseminasyon
- **LH**.....: Lüteinize edici hormon.
- **FSH**.....: Folikül stimüle edici hormon
- **GnRH**.....: Gonadotropin salgılatan hormon.
- **hCG**.....: İnsan koryonik gonadotropin
- **cAMP**.....: Siklik adenzin monofosfat.
- **CEA**.....: Karsino embriyonik antijen.
- **PCOS**.....: Polikistik over sendromu
- **VEGF**.....: Vasküler endotelyal growth faktör
- **HIF**.....: Hipoksi- induced faktör.
- **PG**.....: Prostaglandin.
- **USG**.....: Ultrasonografi
- **hMG**.....: İnsan menapozal gonadotropin
- **OHSS**.....: Ovarian Hiperstimülasyon sendromu
- **rFSH**.....: Rekombinant folikül stimüle edici hormon
- **KOH**.....: Kontrollü ovarian hiperstimulasyon
- **I.V.F**.....: İnvitro fertilizasyon
- **BMI**.....: Body mass indeks
- **WHO**.....: Dünya sağlık örgütü
- **E2**.....: Östradiol
- **IL**.....: İnterlökin

- **TNF**.....: Tümör nekroz faktör
- **vWF**.....: Von Willebrand faktör
- **PRA**.....: Plasma renin benzeri aktivite
- **Ang II**.....: AnjiotensinII
- **Ang I**.....: Reninanjiotensin
- **ACE**.....: Anjiotensin konverting enzim
- **VPF**.....: Vasküler permeabilite faktörü
- **IGF**.....: İnsülin benzeri büyüme faktörü
- **EGF**.....: Epidermal büyüme faktörü
- **PDGF**.....: Platelet kökenli büyüme faktörü
- **KDR**.....: Kinase domain bölgesi
- **LPA**.....: Lisofosfatidik asit
- **EUFA**.....: Erken unilateral folikül aspirasyonu
- **HAES**.....: Hidroksi etil starch solüsyonu
- **LDL**.....: Düşük dansiteli lipoprotein
- **HDL**.....: Yüksek dansiteli lipoprotein

1.ÖZET

Amaç: Ovaryan hiperstimülasyonun ve tedavisinde raloksifen ve tamoksifen kullanımının ovaryan folikül rezervi, VEGF ve Endotelin-1 üzerine olan etkilerini araştırmak.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmada 35 adet, 22 günlük immatür dişi Wistar Albino cinsi ratın rastgele seçilen 25'ine 10 IU FSH dört gün subkutan ve beşinci gün 30 IU human koryonik gonadotropin verilerek ovaryan hiperstimülasyon oluşturuldu. Grup 1(n=5):27 günlük normal ratlar, Grup 2(n=5):27 günlük OHSS oluşturulan grup, Grup 3(n=5):35 günlük normal rat grubu, Grup4(n=5):35 günlük OHSS' li ratlarda herhangi bir müdahale yapılmadan ovaryan folikül rezervi, Grup 5(n=5)): 3mg/kg oral raloksifen tb. 7 gün verilen grup, Grup 6(n=5): 1mg/kg oral tamoksifen tb. 7 gün verilen grup, Grup 7(n=5): 3mg/kg oral tamoksifen tb. 7 gün verilen grup olarak ratlar yediye bölündü. Serumda VEGF ve Endotelin-1 düzeyi bakıldı. Overler histopatolojik olarak incelendi. SPSS 9.0 programı kullanıldı. İstatistiksel parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskall-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular:

G1-G2 ile karşılaştırıldığında G2'de over folikül rezervi düşük, endotelin-1 değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu, diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. G3-G4 ile karşılaştırıldığında total over ve rat ağırlığı, hemotokritleri G4'te anlamlı olarak yüksek bulundu. G4-G5 ile karşılaştırıldığında over folikül rezervi, primer folikül sayısı, sekonder folikül sayısı, tersiyer folikül sayısı, over ve rat ağırlığı, hemotokrit değerleri G4'te anlamlı olarak yüksek bulundu. G5-G6 ile karşılaştırıldığında, G6' da primer folikül sayısı, sekonder folikül sayısı, korpus

luteum içi damarlanma, serum VEGF serum değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. G6-G7 ile karşılaştırıldığında over folikül rezervi, fibrozis, gün rat kiloları, hemotokrit değerleri G6' da anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: OHSS'nin kesin olarak bilinmeyen tetikleyici faktörlerinin arasında endotelin-1 ve VEGF'un rolü aıktır. Bu tetikleyici ajanlar hipoksiye bağlı olarak OHSS'nun klinik bulgularına neden olmakta olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: OHSS, over folikül rezervi, raloksifen, rat, tamoksifen.

2. ABSTRACT

Comparision of biochemical and ovarian effects of raloxifen and tamoxifen on experimentally hyperstimulated rats and its treatment.

Objective: The effects of both tamoxifen and raloxifen on ovarian follicle reserve, VEGF and Endothelin-1 during ovarian hyperstimulation.

Material and Methods:

22 days 35 immature female Wistar albino rats divided into 7 groups randomly. 25 of them received 10 IU FSH for four days subcutenously and 30IU human chorionic gonodotropin at fifth day for augmenting ovarian hyperstimulation. Group 1 (n=5): normal rat at 27 days age, Group 2 (n=5): 27 days aged rats at OHSS group, Group 3 (n=5): normal rat at 35 days age, Group 4 (n=5): 35 days aged rats at ohss group, Group 5(n=5): 3mg/kg raloxifen p.o. administration for 7 days, Group 6(n=5): 1mg/kg tamoxifen p.o. administration for 7 days, Group 7(n=5): 3mg/kg oral tamoxifen p.o. administration for 7 days. Serum levels of VEGF and Endothelin-1 determined. Ovaries examined histopathologically. Kruskal Wallis variance analysis and Mann Whitney U test used for statistical analysis.

Findings:

Ovarian follicle reserve decreased and endothelin-1 level increased at G2 when compared with G1. Total ovaries and rat weights and hemotocrite values increased at G4 than G3. Ovarian follicle reserve, primary follicle number, secondary follicle number, tertiary follicle number, ovarian and rat weights, hemotocrite values were significantly higher at G4. Primary follicle number, secondary follicle number, angiogenesis in corpus luteum, serum VEGF levels were increased at G5 than G6.

Ovarian follicle reserve, fibrosis, rat weights and hemotocrite values were decreased at G6 than G7.

Result: The role of endothelin1 and VEGF were clearly marked as OHSS triggers. It is thought that hypoxia leads these agents to act as trigger in OHSS.

Key Words: OHSS, ovarian follicle reserve, raloxifen, rat, tamoxifen.

3.GİRİŞ

İnfertilite nedeni ile ovulasyon fonksiyon bozukluğunda ovulasyon indüksiyonu amacıyla gonadotropinlerin kullanımı son 30 yılda oldukça artmıştır. Ayrıca invitro fertilizasyon (IVF), embryo transferi (ET), gamet intrafallopian transfer (GİFT) programlarında olan hastalarda da süperovulasyon amacıyla gonadotropinler kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların kullanımı tehlikeli olup, ciddi iatrojenik bir komplikasyon olarak ovarian hiperstimulasyon sendromu (OHSS) gelişebilmektedir (1). OHSS, human menapozal gonadotropin ve human koryonik gonadotropin (hCG) ile oluşturulan ovulasyon indüksiyonunun en sık karşılaşılan ciddi bir komplikasyonudur. Bu iatrojenik olay, stimüle edilen ovaryan siklusların %0.3-5' inde ortaya çıkar ve potansiyel olarak öldürücüdür (2).

OHSS' nin klinik bulguları, masif ekstravasküler sıvı akümüasyonu ve hemokonsantrasyondur. Hastalar renal yetmezlikle komplike olabilirler, ayrıca hipovolemik şok, tromboembolik epizotlar ve adult respiratuvar distress sendromu ortaya çıkabilir. Bu sendromda, hCG stimülasyonu altındaki overler tarafından vazoaaktif substansların salgılanması ile kapiller permeabilitede artış ortaya çıkar. İnsanlarda OHSS gelişiminde, hCG, Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), estradiol, progesteron, renin-anjiotensin sistemi, kinin-kallikrein sistemi, prostaglandinler, sitokinler, nitrik oksit gibi ajanlar sorumlu tutulmuştur (3). VEGF, OHSS' de görülen hiperpermeabiliteden sorumlu önemli bir faktördür. Gonadotropinler ile tedavi edilen her kadında, sirkülatuar disfonksiyon tanımlanmıştır. Tam olarak bilinmemekle birlikte, gonadotropinlerin rolünün VEGF reseptör-2 düzeyinde yükselmeye ve vasküler permeabilitede artışa neden olduğu

düşünülmüştür (4). VEGF'ün yüksek konsantrasyonları OHSS' li hastaların asit sıvılarında tespit edilmiştir (5).

Endotelin -1, çeşitli dokularda kapiller permeabiliteyi arttıran endotelial kaynaklı potent bir vazokonstriktördür. Ovulasyon indüksiyonuna giden hastaların folikuler sıvısında yüksek endotelin-1 seviyeleri bulunmuştur. Folikuler sıvıda endotelin-1 konsantrasyonu plasmaya göre 100-300 kat fazla bulunmuştur. Hatta, endotelin-1' in ovarian fonksiyon gibi OHSS 'da rol aldığını düşündürecek şekilde folikuler sıvıda endotelin-1 ve FSH'ın pozitif korelasyonu bulunmuştur (6).

Selektif östrojen reseptör modölatörleri, östrojen reseptörlerine bağlanırlar ve hedef dokularda kimyasal yapılarına ve spesifik özelliklerine bağlı olarak etkilerini ortaya çıkarırlar (7). Raloksifen ve tamoksifen, kısa etkili selektif östrojen reseptör modölatörleridirler (8). Raloksifenin, postmenapozal kadınlarda serum VEGF düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (9). Tamoksifenin meme tümörlerinde hücre yoğunluğunu azalttığı VEGF salınımının azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

İleri sürülen bu bilgiler ışığında OHSS' nun önlenmesi ve tedavisinde selektif östrojen reseptörleri olan raloksifen ve tamoksifenin yeri olabilir düşüncesiyle şimdiye kadar OHSS' in önlenmesi ve tedavisinde raloksifen ve tamoksifenin etkisi araştırılmadığından bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan ovaryan hiperstimülasyonun ve tedavisinde raloksifen, tamoksifen kullanımının ovaryan folikül rezervi ve VEGF, Endotelin-1 üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Over Morfolojisi:

4.1.1. Overin Anatomik Yapısı

Ovaryumlar, erkekteki testislerin karşılığı olan iri badem büyüklüğünde bir çift organdır. Küçük pelvisin yan duvarında bulunan fossa ovarika' ya yerleşmişlerdir. Fossa ovarika, a. İliaca eksterna ile a. İliaca interna arasında bulunur. Tuba uterinanın arka ve aşağı kısmında bulunan ovaryumlar, lig. Latum uteri içinde bulunur ve uzun eksenleri de hemen hemen vertikal yöndedir. Her bir ovaryum yaklaşık 4 cm. uzunluğunda, 2 cm. eninde ve 0.8 cm. kalınlığındadır. Ağırlığı da 5-8 gr. kadardır (11).

Ovaryumun arteri, abdominal aortadan çıkan a. Ovarikadır. A. ovarika, lig. Suspensoryum ovarii içinde pelvise iner. Ovaryumun venleri, arterleri takip ederek hilum ovarii den çıkar. Bu venler, plexus pampiniformis denilen venöz ağı oluştururlar. Bu ağı oluşturan venler, yukarı çıktıkça birbirleriyle birleşirler ve sonunda v. Ovarikayı oluştururlar. V. ovarika, a. Ovarika ile birlikte seyreder. Sol taraftaki v. Renalise, sağ taraftaki ise, v. Kava inferiora açılır. Lenfatikleri, kan damarları ile birlikte uzanır ve preaortik ve lateral aortik lenf nodlarına açılırlar. Sinirleri, inferior hipogastrik ve plexus ovarikustan gelir. Parasempatikleri n. Vagustan, sempatikleri ise, n. Splanikus minor ve bir kısım torakal medulla spinalis segmentlerinden gelir (11).

4.1.2. Overin Histolojik Yapısı

Ovaryumun yüzey epiteli, çok özel bir yapıdadır. Modifiye mezotelyal hücrelerden oluşmuş bir pseudostratifye tabakaya sahiptir. Hücreler yüzeyde çok çeşitli formlarda bulunurlar. Aynı overin farklı bölgelerinde küboidalden kolumnara

çeşitli tiplerde hücreler görülebilir. Yüzey hücreleri, stromadan ayrı bir bazal membran aracılığıyla ayrılır (12). Epitelin periton boşluğuna bakan tarafının mikrovilluslar içerdiği görülür. Alt yüzü, bazal lamina ve altındaki sıkı bağ dokusundan oluşmuş tunika albuginea üzerine oturur (13). Histokimyasal çalışmalar, yüzey epitel hücrelerinin, asit ve nötral mukopolisakkaridler ve glikojen içerdiğini göstermiştir. Ekstraovaryan mezotelyal hücrelerden farklı olarak, yüzey epitel hücreleri, overin 17-beta hidroksteroid dehidrogenaz aktivitesine sahiptir. Yüzey epitel hücreleri sitokeratin, vimentin, TGF-alfa için immünoreaktivite gösterir ve östrojen, progesteron, endodermal büyüme faktörleri için reseptörler içerir. Ovaryan yüzey epitelinden köken alan çeşitli ovaryan tümörler için sıklıkla Cell-Surface Antigen-125 (CA125), Cell-Surface Antigen 19-9 (CA19-9) içerir ancak Karsino Embriyonik Antijen (CEA) içermez (14).

Ovaryum, yapılan kesitlerde iki kısımdan oluşur;

1- Korteks: Overin, hilusa kadar olan kalın dış kısmıdır. Ovaryum folikülleri ve korpus luteum yapıları bu kısımda bulunur (15).

2- Medulla: Kan damarları, lenf damarları ve sinirsel yapıların bulunduğu iç kısımdır (15).

Stroma: Stroma, medulla ve korteks arasında kesin bir ayırıcı sınır olmamakla birlikte, benzer şekilde devam eder. Korteksin stroması, kollajen lifleri, retikulum lif ağı ve iğ şeklindeki ince uzun stromal hücrelerden oluşur. Kollajen lifler özellikle süperfisiyal kortekste yoğundur ve tunika albugineayı oluşturur. Elastik lifler ise sadece damar duvarlarında bulunur. Medulla stroması, elastin liflerden yoğun, düz kas hücrelerinin bulunduğu fibroelastik gevşek bağ dokusundan oluşmuştur (13). İğ şeklindeki stromal hücrelerin yanında, stromal korteks ve periovaryan bölgelerde

desidual hücreler, lipitten zengin intersitisyel hücreler ve medullada, enzimden zengin stromal hücreler bulunur. Enzim içeren hücreler, oksidatif enzimleri içerirler. İntersitisyel hücreler, büyük epiteloid hücrelerdir. Belirgin nükleoluslara sahip, ortada yuvarlak çekirdeği olan poligonal şekilli hücrelerdir. Bu hücreler, medullada bulunurlar. Stromal dokuda, human koryonik gonadotropin (hCG) ve luteinizan hormon (LH) reseptörleri mevcuttur. Gonadotropinler ve HCG etkisiyle, androstenodion, dihidroepiandrosteron ve az miktarda testosteron salgılanır (13, 14, 16). Yeni doğmuş bir kız çocuğunda yaklaşık olarak 400.000 tane primordiyal folikül bulunur. Bunların sayısı, menapozun sonuna kadar atrezi ve follikülogenez şeklinde ilerleyerek azalır. 400.000 primordiyal follikülün yaklaşık olarak 400 tanesi ovulasyona uğrar, geriye kalan %99.9'u atreziye uğrar. Tunika albuginea altında bulunan primordiyal foliküller, mayoz bölünmenin profazında diploten safhasında bulunan bir primer oosit ve çevresinde bazal lamina üzerine oturmuş tek sıra yassı granüloza hücrelerinden oluşur. Reprodüktif dönem boyunca, foliküler gelişme devam eder (12, 13, 14). Hilum (rete ovarii), overin mezovaryuma bağlandığı kısımdır. Sinirler, kan damarları ve steroidogenezis ve tümör formasyonunda potansiyel aktiviteye sahip olan hilus hücrelerini içerir. Bu hücreler, testisin testosteron üreten Leydig hücrelerine oldukça benzerler (17).

4.1.3. Folliküler Gelişme:

Foliküler gelişme, puberteden önce başlamakta ve bu safha, gonadotropin stimülasyonundan bağımsız olmaktadır (18). Ovulatuvar siklusun 10-14 gün süren folliküler fazı esnasında, primordiyal folliküller sırasıyla preantral, antral ve preovulatuvar folliküllere farklılaşır (19, 20).

a) Primordial Follikül: Fetal hayatın dördüncü ayında overlerde ilk olarak primordiyal folliküller gözükür (15). Bu follikül içinde mayozun profaz safhasının diploten evresinde duraklamış olan bir oosit ve bu oositi çevreleyen bir tabaka granüloza hücresi yer alır. Folliküler gelişim esnasında, granüloza hücreleri arasında gap junctionlar gelişmeye başlar. Primer oositler, 4. ayda 1. mayoz bölünmeye girerler. Ancak 7. ayda tüm primer oositler 1. mayoz bölünmenin profaz safhasının diploten evresinde dururlar ve postnatal dönemdeki puberteye kadar uzun bir latent dönem başlar. Bu follikül içinde mayozun profaz safhasının diploten evresinde duraklamış olan bir oosit ve bu oositi çevreleyen bir tabaka granüloza hücresi yer alır. Bu primordiyal follikülün gelişim başlangıcını tetikleyen faktör kesin olarak bilinmemektedir. Bu gelişim evresi, gonadotropinlerden bağımsızdır (15, 18, 21).

b) Preantral Follikül: FSH, granüloza hücrelerinde aromataz aktiviteyi artırır, teka hücrelerinde GnRH stimülasyonu ve LH etkisi altında c-AMP ile kolesterolden sentez olunan androstenodion ve testosteron varlığında bu etki ile önce folliküler çevre, sonra periferde östrojen artımı olur. FSH, ayrıca başta kendi reseptörlerini artırırken, östrojen üretiminin artımı ile kendi reseptörlerini ve daha sonra LH reseptörlerini artırıcı etki yapar (22). Granüloza hücrelerinde çok tabakalı proliferasyon olurken, çevre stromada teka tabakası organize olmaya başlar. Bu gelişme, primordiyal follikül gelişimi safhasından farklı olarak gonadotropinlere bağımlıdır. Preantral folliküldeki granuloza hücreleri östrojen, androjen ve progesteron sentezleyebilme kapasitesine sahiptir. Primer follikülün daha iç kısmında oldukça vaskülarize küboidal sekretuar hücreler olan teka interna hücreleri bulunur. Bu hücreler LH stimülasyonuna oldukça duyarlıdır. Östrojen prokürsörlerinden

androjenleri sentezlerler ve sekrete ederler. Teka eksterna ise dış kısımdaki konnektif doku tabakasıdır. Düz kas hücreleri ve kollajen lif dalları içerirler (15, 18, 19).

c) Antral (Sekonder) Follikül: FSH ve östrojenin birlikte sinerjik etkisiyle folliküler sıvı üretimi artmaya başlar ve granüloza intersellüler mesafesinde toplanır. FSH varlığında östrojen, folliküler sıvının dominant içeriği haline gelir. Büyüme potansiyelindeki geniş antral folliküller ile preovulatuvar folliküller, antral sıvı konsantrasyonları incelenmesinde bu grupta östrojen, progesteron konsantrasyonları artmış iken, androjenler azalmıştır. Küçük folliküllerde ise, durum tersidir. Bir anlamda antral sıvı steroid hormon profil dağılımı ovulatuvar follikül seçiminde önemli bir basamaktır (22).

d) Preovulatuvar (Graaf) Follikül: Olgun folliküle doğru ilerledikçe, preovulatuvar follikülün östrojen üretimi giderek artar ve ovulasyondan 24-36 saat öncesine doğru pik yapar. LH, kendi reseptörleri üzerinden etki ederek granüloza hücrelerinin lüteinizasyonunu sağlar ve progesteron üretimini başlatır (15, 19, 23).

e) Dominant Follikülün Seçimi: Dominant follikülün seçimi, 28 gün süren normal bir siklusta 5-7. günlerde olmaktadır. Östrojen hakimiyeti olan folliküllerden biri ovulasyon için seçilir. Follikülogenezis ilerledikçe, östrojen üretimi de giderek artmaktadır. Siklusun 5. günü civarında hafif bir FSH düşmesi, dominant follikül ile diğer folliküllerin arasındaki farkı açar. İçerisindeki yüksek östrojen seviyesi dominant follikülü daha az konsantrasyonda FSH'a hassas hale getirmiştir. Ayrıca dominant folliküldeki reseptör sayı üstünlüğü ve tekal damarlanmanın fazla oluşu daha az FSH etkisinden yararlanmasını sağlamaktadır. Seçilmiş follikülde azalan FSH seviyelerine rağmen, intrafolliküler ortamda kompensatuvar östrojen artımı gözlenir. Bu artım ise, FSH' ın indüklediği aromataz aktiviteyi canlı tutarak,

dominant follikülün preovulatuvar folliküle ilerleyişini sağlar. Folliküler büyüme aşamalarında lokal pozitif östrojen feed-forward etkiden uzak ve androjenik ortam etkisindeki folliküller ise atreziye uğrayacaklardır (18, 22).

f) Ovulasyon:

LH yükselişi, oositin mayoz bölünmesinin tamamlanmasını, granüloza hücrelerinin lüteinizasyonunu, follikül rüptürü için gerekli olan prostaglandin ve proteolitik enzim sentezini başlatır. Lokal inhibitör aktivitesi olan oosit matürasyon inhibitör ve lüteinizasyon inhibitör faktörün etkilerini ovulasyon lehine bozar. Ovulasyon LH pikinden 10-12 saat, östradiol pikinden ise 24-36 saat sonra gerçekleşir (18, 23).

Gonadotropine cevap olarak, teka ve granüloza hücreleri plazminojen aktivatörü salgılar. Bu aktivatör, follikül içi plazminojeni plazmine dönüştürür. Oluşan aktif plazmin, ovaryan intersitisyel kollajenazı, latent fazdan aktif faza sokmakta, aktif kollajenaz ise follikül duvarını proteolitik aktivite ile zayıflatmaktadır (18). Preovulatuvar dönemde, folliküler sıvıda artan diğer bir madde, PGE ve PGF 'dir. PG inhibisyonu, LH lüteinizasyon ve oosit matürasyon fonksiyonlarını etkilemeksizin follikül rüptürüne engel olur (23). PG'lerin follikül rüptürü üzerindeki etkisi, follikül duvarını sindirecek olan lizozomal enzimleri açığa çıkarmak yada over içinde bulunan düz kasların kontraksiyonuna neden olarak, oosit ve kümülüs ooforusun follikülden dışarı çıkmasını sağlamaktır. PG'ler, vazoaaktif madde olup, perifolliküler vasküler yapıda permeabilityyi artırarak ve preovulatuvar follikülün apeksinde neden olduğu inflamatuvar reaksiyon sonucunda lizozomal proteolitik enzim salınımına neden olarak ovulasyon mekanizmasında rol oynamaktadır. Ayrıca

ovulasyona hazırlanan follikülün mekanik olarak follikül rüptürünü hazırlayan bir diğer nedendir (18, 22).

4.2. ANOVULASYON SINIFLAMASI (WHO' ya göre)

Normal ovulasyon için santral-hipotalamik-hipofizer aks feedback sinyalin ve lokal ovarian cevabın normal olması gerekir (1, 19).

Grup I: Hipotalamo hipofizer yetmezlik: Bu grupta prolaktin normal, kafa içi yer kaplayan lezyon yoktur. Hipotalamik amenore, anoreksia nervroza, izole gonadotropin eksikliği ve Kalman sendromu örnektir. Sonuçta östrojen seviyeleri düşüktür ve progesteron çekilme kanaması izlenmez.

Grup II: Hipotalamo hipofizer disfonksiyon: Bu gurup normogonadotropik, normoöstrojenik ve anovulatuvar gruptur. Progesteron çekilme kanaması vardır. Bu gruba tipik örnek polikistik over sendromlu (PCOS) hastalardır.

Grup III: Ovaryan yetmezlik: Hipergonadotropik hipogonadizm bu gruptadır. Bunlara prematür over yetmezliği, rezistan over sendromu, Turner sendromu örnektir. Bu grup hastalarda östrojen seviyeleri düşükken FSH seviyeleri yüksektir.

Grup IV: Konjenital veya akkiz genital yol bozuklukları: Bu grupta çekilme kanaması sağlanamaz ama hastalarda endometrium vardır.

Grup V: Hipotalamohipofizer bölge yer kaplayan lezyonu olan hiperprolaktinematik hastalar.

Grup VI: Hipotalamohipofizer bölge yer kaplayan lezyonu olmayan hiperprolaktinematik hastalar.

GrupVII: Hipotalamohipofizer bölge yer kaplayan lezyonu olan normoprolaktinematik infertil hastalar(24).

Ayrıca kronik renal ve karaciğere hastalığı, tüberküloz, lenfoma, tiroid bozukluğu gibi kronik sistemik hastalıklar nedeniyle de ovulasyon olamamaktadır (1).

4.3. OVULASYON İNDUKSİYONU

Ovulasyon indüksiyonu, anovulatuvar infertilitenin en sık sebebi olan polikistik over sendromu (PCOS) gibi anovulasyon veya ovulatuvar disfonksiyon durumlarında tekrarlayan unifoliküler ovulasyonu sağlamayı amaçlamaktadır. Anovulatuvar infertilitenin ana sebepleri PCOS (yaklaşık vakaların %80'i), hiperprolaktinemi(%5) ve hipogonadotropik hipogonadizmdir(%5). Premaür ovaryan yetmezlik, overyan yetmezlik veya rezistan overyan sendromu gibi sadece oosit donorü ile tedavi edilenler vakaların %4' ünü oluşturmaktadır. Daha nadir sebep ise hipopituatirizmi (%1) içermektedir (25). Ovulasyon indüksiyonu ayrıca IVF-ET' nde kontrollü süperovulasyon elde etmek amacıyla da yapılmaktadır (1).

4.3.1.Ovulasyon indüksiyon ajanları:

a) Klomifen Sitrat (CC): Nonsteroid trifeniletillen grubundan bir SERM' dir. Anti östrojenik etkisi biraz daha fazla olan enklomifen ve zuklomifen denilen iki izomeri vardır. CC son 35-40 yıldır infertilite tedavisi için kullanılan ve halen özellikle WHO Grup II hastalarda en önemli birinci basamak indüksiyon ajanıdır (26). CC hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenin GnRH üzerindeki negatif feed back etkisini bloke ederek GnRH pulsatilitesini artırır ve sonuçta hipofizden gonadotropin sentezini artırır. Etkisi olduğu belirtilen ikinci mekanizma ise hipofiz üzerindeki östrojen reseptörlerine direk bağlanarak gonadotropin sentezini artırdığı kabul edilmektedir. CC kullanımında her iki mekanizmanın da beraber işlediği ve gonadotropin sentezinin artırıldığı kabul edilir. CC in tek doz alımdan itibaren 6 hafta

sonra bile intestinal yolla atılımı devam eder ve östrojen reseptörlerini etkilemeye bu etkisi uzun süre de devam eder. Klomifen sitrat bu olumlu etkileri dışında SERM olması dolayısıyla bazı dokularda anti östrojen gibi davranır. Serviks ve vajende antiöstrojenik etki gösterir, endometrial kalınlığı ve matürasyonu geciktirebilir ve CC sikluslarında luteal faz defekti izlenebilir (24). CC kullanımına siklusun 2-5 günü arasında başlanabilir. 2-5. günler arasında tedavi başarısı açısından fark saptanmamıştır (27). Tedaviye 50 mg/gün dozuyla başlanır. Tedavi 5 gün sürdürülür, hasta monitörize değilse son dozdan 3 gün sonra başlamak üzere gün aşırı 1 hafta 10 gün koitus önerilir. Özellikle PCOS ve intrauterin inseminasyon (IUI) planlanan hastalar monitörize edilmelidir. Son tablet alınımı takiben gün aşırı USG ve serum östradiol düzeyleri ile ovulasyon zamanlaması saptanır. USG' de follikül 18-20 mm çapa ve follikül başına östradiol en az 200-300 pg/ml düzeyinde iken 5000-10000 IU hCG uygulanır. Bu enjeksiyondan 32-36 saat sonrasında IUI (İntrauterin inseminasyon) planlanır. 50 mg /gün CC ile cevap alınamayan olgularda doz her siklusta 50 mg, artırılır ve maksimum 200-250 mg/gün dozuna çıkılır. Daha fazla doz artırımının ovulasyon ve gebelik oranlarına katkısı gözlenmemiştir (24).

b) Human menapozal gonadotropinler (HMG):

1960' lı yıllarda Gemzell tarafından insan hipofizinden elde edilen FSH ve LH içeren preparatlar gerek çok pahalı bir yöntem olması gerekse Creutzfeld-Jacob hastalığını bulaştırma ihtimali nedeni ile yaygın kullanım alanı bulamamış ancak aynı etkiye sahip gonadotropinlerin menapozdaki kadınlarda idrarından elde edilmesi nedeni ile kullanımları yaygınlaşmıştır (28). Özellikle hipogonadotropik hipogonadizm olgularında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Buna karşın normogonadotropik olgularda induksiyonda FSH ve LH' in aynı etkinlikte etkisi olmadığı bilinmektedir. LH' nin düşük dozlarda olması teka hücrelerinden androjen yapımının azalmasına ve dolayısı ile

düşük 17β östradiol değerlerine yol açtığı bildirilmektedir (29). LH ile birlikte HCG de folliküller androjen yapımını arttırmakta olup daha yüksek 17β östradiol seviyelerine yol açmaktadır. Yüksek serum östradiol seviyelerinin anormal endokrin ortam oluşumuna bağlı implantasyonu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle 1:1 oranında LH ve FSH içeren HMG preparatları, elde edilme zorluğu yanı sıra serum LH düzeyini arttırmaları nedeni ile yeni preparatların elde edilmesi yoluna gidilmiştir (30). HMG ile yapılan ovulasyon induksiyonunun en önemli komplikasyonu OHSS ve çoğul gebeliktir (1).

c) FSH Preparatları:

İdrardan elde edilen bu saf FSH preparatları daha az yabancı protein içermekte ve 75 ünite FSH ile 1 ünite LH içermektedir. Son yıllarda saflaştırma tekniklerindeki daha ileri gelişmeler, monoklonal antikorlar sayesinde idrardan elde edilen FSH' un yabancı proteinlerden arındırılmış ultra saf FSH preparatlarının elde edilmesine imkan vermiştir. Bu preparatlar 75 ünite FSH içermektedir. Bioteknoloji en son rekombinan teknoloji ile rekombinan preparatların elde edilmesine imkan sağlamıştır.

FSH 2 non kovalan bağla bağlı 2 farklı (α , β subünit) zincirden oluşmuş bir glikoproteindir. Rekombinan FSH preparatları, ve subuniteleri kodlanmış genlerin ekspresyon vektörleri üzerinden Chinese hamster over hücrelerine insersiyonu ile elde edilmektedir. Şu anda klinik kullanıma sunulmuş 2 adet preparat mevcuttur. Bunlar Follitrophin alpha ve Follitrophin betadır. Özellikle saflıkları nedeni ile üriner FSH preparatlarına ciddi alternatif oluşturmaktadırlar (31).

d) Recombinant LH:

Heterodimerik bir hipofizer glikoprotein olan LH' un gerek steroid sentezi gerekse ovulasyondaki rolü bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda folliküler LH

reseptörlerinin sadece %1' inin LH' a bağlı olmasının normal steroidogenesis için yeterli olduğu saptanmıştır (32). Erken dönem çalışmalarda hipogonadotropik hipogonadizm olgularında sadece rFSH kullanımı ile follikulogenesis olmuş ancak östradiol değerlerinin çok düşük kaldığı saptanmıştır (33). Böyle olgularda hem androjen hemde östradiol konsantrasyonlarının folliküler sıvıda düşük kaldığı ve blastokist implantasyonunun başarısız olduğu Kousta ve ark. tarafından bildirilmiştir (34). Buna mukabil aynı gruptan olgularda rFSH' nun yanısıra LH verildiğinde folliküler sıvı androjen ve östradiol değerleri yükselmekte ve gebelik oluşmaktadır (35).

e) GnRH PREPARATLARI

GnRH hipotalamustaki nöronlardan pulsatil olarak salgılanarak hipofizdeki reseptörlere bağlanmakta ve intermittan LH, FSH salgılanmasına neden olmaktadır. Her iki gonadotropin de sistemik sirkulasyona karışmakta gametogenesis ve steroidogenesisi regule etmektedir. GnRH'ların etkileri hipofiz dışında başka hücelere de bağlanmaktadır. Bunlar ve reproduktif organların yanısıra endometrial, ovarial ve meme kanseri hücrelerini içermektedir. Endojen GnRH 10 aminoasitli bir dekaeptittir. Gonadotropinlerin normal sekresyonları GnRH' nun pulsatil olarak salgılanmasına bağlıdır. GnRH' nun yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. GnRH'nun gonadotrop hücelere bağlanması sonrası oluşturdukları ilk yanıt gonadotropin salgılanmasında artıştır. Ancak devamlı bir uygulama sonucu gonadotropin sekresyonunda supresyon görülmektedir (30).

1) GnRH Agonistleri

Dekaeptitte bulunan aminoasitlerin 6. ve 10. pozisyonda yer değiştirmeleri ile elde edilmişlerdir. Uygulamalar ile GnRH reseptörlerinde uzamış agonist etkiye sebep olmaktadır. İlk olarak gonadotropinlerde flare-up etki olarak adlandırılan

bir yükselme ve ardından tedavinin asıl amacı olan LH ve FSH sekresyonunda uzamış supresyona yol açarlar (36). Bu preparatların kullanıma girmesi ile gelişen follikül sayısında artma, androjen yapımında azalma geç folliküler fazda LH artışında azalma gibi avantajlar elde edilmiştir. Buna mukabil uzun protokol GnRH kullanımında fazla supresyon nedeni ile ovaryan inaktivite oluşma gibi bir dezavantaj görülebilir (E2<20 pg/ml). Bu genelde 18. günü geçen olgularda %90 saptanmıştır (37).

2) GnRH Antagonistleri

Agonistlerin kullanımının yanısıra moleküler yapıdaki 6 ve 10. aa'lerin dışında 1,2,3 ve 8. pozisyonadaki aminoasitlerdeki modifikasyonlarla antagonistler elde edilmiştir. Antagonistler kompetitif olarak reseptörlere bağlanarak endojen GnRH'nun ilk salınımını önler ve böylece flare-up etkisini ortadan kaldırır. İlk elde edilen antagonistlerde histaminin salınımına bağlı allerjik yan etkiler görülmesine karşın yeni preparatlarda bu etki ortadan kalkmıştır (36).

f) Tamoksifen

Tamoksifen CC gibi antiöstrojenik etkiye sahip olmasına karşın, hastalarda folliküler gelişimi sağlayacak FSH ve LH seviyelerinde artış sağlandığı gösterilememiştir. Direk olarak overe etki edip follikülogenezi artırdığı kabul edilir. Çünkü luteal faz progesteronunu ve östrojen düzeylerini tedavi sırasında artırmaktadır (38). Kısa süre kullanımda endometrium kanseri riski açısından artış izlenmemiş ve bazı çalışmalarda CC ile kombine kullanılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda CC a eşdeğer bir başarı oranı verilmiştir (39). Ama uzun süreli tamoksifen kullanımının her yaşta (özellikle meme kanserli hastalarda kemoterapötik olarak kullanımı) endometrium lezyonlarını artırdığı bilindiği için ovulasyon indüksiyonu amacıyla

kullanılmamaktadır (40).

g) Letrazole

Spesifik, reversibl nonsteroid aromataz enzim inhibitörüdür. Östrojen biosentezini androjenlerden aromatzasyonu engelleyerek azaltır. Letrazol daha çok görünümde meme kanserinde kemoterapötik bir ajan olarak kullanılmasına karşın 5 mg/günlük sabit dozlarda çok az yan etki ile östrojen seviyelerini süprese eder. Çalışmalarda östrojen seviyesini azaltmasına rağmen endometrial kalınlığı ve servikal mukus üzerine olan kötü etkileri izlenmemiştir. Letrazol siklusun 2. veya 3. günü 2,5 mg/gün dozunda başlanır ve 5 gün tedaviye devam edilir. Graff follikül 18-20 mm çapa ulaşınca HCG uygulanır. Çalışmalarda PCOS' lu hastalarda %75 ovülasyon ve %25 oranında gebelik elde edilmiştir (24).

h) Growth Hormon

Özellikle düşük cevaplı olgularda hipofiz supresyonu sonrası GH tedavisinin ovarian cevabı yükselttiğini iddia eden Owen'ın çalışmalarının yanısıra buna katılmayan araştırmacılar da mevcuttur (30).

ı) hCG Preparatları

İndüksiyon protokollerinin çoğunda GnRHa kullanılıyor olması, follikül aspirasyonu sırasında follikül ile birlikte granuloza hücrelerinin aspirasyonu, yüksek E2 düzeyleri sonucunda luteal fazda progesteronun düşmesi beklenebilir. Dolayısı ile ovülasyonu tetiklemek için kullanılan HCG nin yanısıra luteal fazda da belirli aralıklarla HCG preparatları kullanımı önerilmektedir (24).

4.4. OVARIAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU

OHSS ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen, klasik olarak kontrollü overyan hiperstimulasyon (KOH) siklus hastalarında görülen iatrojenik bir

kompliksiyondur. Sendrom tipik olarak eksojen gonadotropin rejimleri ile ilişkili olup daha da nadir olarak CC ile ovulasyon induksiyonunda görülebilir (41). OHSS human menapozal gonadotropin (hMG) ve hCG ile ovulasyon induksiyonunun en önemli kompliksiyonudur. Bu iatrojenik durum potansiyel olarak ölümcül olup, stimule edilmiş ovarian siklusların %0.3 ile %5’inde görülmektedir (42). Modern invitro fertilizasyon teknikleri ile ilişkili olan bu iatrojenik kompliksiyon ciddi ve hayatı tehdit eden formları ile klinisyenler için önemini korumaktadır (43).

OHSS, ovarian çap artımının neden olduğu abdominal rahatsızlık ile başlayan daha ileri formunda overlerin kistik hal alması nedeniyle abdominal distansiyon, ağrı, bulantı, kusmaya neden olan, ancak ultrasonografi ile tespit edilen asit formasyonunu takiben daha ağır formlarda arteriyel dilatasyon artmış kapiller permeabilite, extravaskler proteinden zengin eksudanın periton, plevra hatta perikardial boşlukta birikmesine sekonder olarak ciddi hipoalbuminemi, batında asit, plevral ve perikardiyal effüzyon, hemokonsantrasyon, vazokonstriktör ve antinatriretik faktörlerin aktivasyonu, hipovolemi, oliguri, elektrolit imbalansı, hiperkoagulasyon, tromboembolik fenomenlerle seyreden ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen iatrojenik bir kompliksiyondur (44).

4.4.1. OHSS İNSİDANSI

OHSS’nin yayınlanmış insidansı değişik çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Daha da ötesi, bu çalışmalar ovulasyon induksiyonunda kullanılan gonadotropinler veya CC veya IVF sırasında ovarian stimülasyon gibi değişik klinik durumlarla da ilişkilidir. IVF uygulamalarından önce gonadotropinlerin kullanıldığı çalışmalarda yayınlanmış OHSS insidansı, OHSS’nin hafif formu için %8.4 ile %23, orta formu için %0.005 ile %7 ve ağır formu için %0.008 ile %10 arasında bildirilmiştir. Aynı

yazarlar kломifen sitrat kullanıldığında 8029 siklusta OHSS'nin hafif formunu %13.5 olarak yayımlarken, orta ve ağır OHSS' yi sporadik olarak tanımlamışlardır . IVF vakalarında ise OHSS'nin insidansı, orta formda %3 ile %6 arasında, ağır formda ise %0.1 ile %2 arasında yayınlanmıştır. Çok az klinik semptom veren OHSS'nin hafif formu IVF sikluslarının %20 ile %33'ünde oluşmuştur . Abramav ve ark.' nın İsrail de yaptığı en büyük kohort tipi çalışmada, ovarian induksiyonu takiben gelişen ağır OHSS vakaları değişmezken, IVF' i takiben gelişen ağır OHSS vakalarının insidansı %0.06 dan %0.24'e yükselmiştir (44).

4.4.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Genç yaş, düşük body mass indeksi, KOH protokolleri, yüksek östrojen seviyeleri, hızlı yükselen östradiol seviyeleri, stimule olan folikül sayısı ve çapı, oosit sayısı ve PCOS OHSS gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuşlardır. Genel bir kanı olarak OHSS özgeçmişine sahip olan hastalar COH sikluslarında rekurrens riskine sahip olduklarıdır. Yapılan bir çok çalışmada OHSS gelişen bayanların, gelişmeyenlere göre daha genç oldukları gösterilmiştir (41). Yapılan bir çalışmada 54 OHSS'li hastanın ortalama yaşı 27.8 ± 3.6 iken , kontrol grubunda ise 31.5 ± 5.7 olarak belirtilmiştir. Başka bir çalışmada OHSS'li hastalarda yaş dağılımı 29.7 ± 1.8 iken kontrol grubunda yaş dağılımı 33.9 ± 0.15 idi (44). Bu fark Enskog ve ark. tarafından yapılan 49 OHSS' li hastayı içeren prospektif bir çalışmada da anlamlı bulunmuştur (45). Bunun muhtemel açıklaması; daha genç bayanların gonadotropin reseptörlerinin daha yoğun olduğu ve daha fazla sayıda folikül sayısına sahip olduklarından gonadotropinlere daha duyarlı olduklarıdır (44).

a) Vucut Kitle İndeksi (BMI)

Sadece bir grup araştırmacı 54 OHSS siklusunda, OHSS ve yağsız vücut kitlesi arasında pozitif orantı bildirmiştir. Daha sonra yapılan diğer araştırmalarda ise BMI veya vücut ağırlığı ile OHSS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır BMI, OHSS riskinin gösterilmesi için anlamlı bir belirteç değildir (44).

b)Allerji

Enskog ve ark. overlerde OHSS' da meydana gelen patofizyolojik değişikliklerden dolayı immunomodulatör sitokinlere artmış inflammatuar cevap nedeniyle hipotezi immunolojik sensitif hastaların OHSS için bir risk olabileceğini düşünmüşlerdir. Yazarlar 18 ağır OHSS' li hastanın allerji prevalansında anlamlı artış bulmuş ve bu gözlemin daha büyük bir çalışmada değerlendirilmesini önermişlerdir (44).

c) İnfertilite Etiyolojisi:

Primer veya sekonder infertilite ile OHSS arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. 54 OHSS'li hastayla 54 kontrolün kullanıldığı çalışmada infertilitenin süresinin OHSS sıklığını etkilemediği gösterilmiştir. Daha da ötesi daha önceden OHSS gelişmiş kadınlarda tekrarlama riski artmıştır (44).

e) Polikistik Over Sendromu (PCOS):

Oligomenore OHSS için bir risk faktörüdür. Ovülasyon indüksiyonu sonrası, dünya sağlık örgütü (WHO) sınıflamasına göre grup II oligomenoreik anovulatuvar hastalarda, grup I hipogonadotropik amenoreli hastalara göre daha fazla OHSS görülmektedir .OHSS hastalarının basal hormon profili hiperandrojenizmi andırmaktadır ve overlerin USG veya laparoskopik görünümleri PCOS karakteristiklerini göstermektedir. Ayrıca PCOS' a benzer şekilde, yüksek seviyede östrojenin olduğunu

gösteren progestojen testi sonrasında kanayan hastalarda insidansın arttığı gözlenmiştir (44). Hatta IVF sikluslarında bile PCOS'un OHSS için major risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (46). Şiddetli OHSS'li hastaların %63'ünde ultrasonografik olarak PCOS saptanmıştır (47). Bunun açıklaması; benzer stimülasyon protokolleri uygulanan PCOS' lu hastaların normal ovulatuvar hastalara göre 3 kat folikül ve oosit üretmeleri olabilir. PCOS' lu kadınların hipertekal stromalarında VEGF mRNA' larında artış saptanmıştır. Bu artış OHSS riskinden sorumlu tutulabilir (44). Tibi ve ark. normoovulatuvar hastalarda bir overde 4-8 mmden büyük 10 veya daha fazla folikülün varlığının abartılı ovarian cevap için ortam hazırladığını ve OHSS için riskte olduklarını düşünmüşlerdir (48). Brinsden ve ark. bu duruma sahip hastaların PCOS' un klinik ve biyolojik işaretlerinin yokluğunda bile artmış OHSS insidansına sahip olduğunu düşünmüşlerdir (49). Bu görüş "kolye işareti" olarak tanımlanmıştır ve PCOS' nun diğer klinik veya biyolojik belirtilerinin yokluğunda artmış OHSS riskini göstermektedir. Benzer şekilde Levy ve ark. hipogonadotropik hipogonadizmi ve düşük serum estradiol seviyesine sahip fakat ultrasonografik olarak PCOS benzeri görüntüsü olan bir hastada ciddi OHSS yayınlamışlardır. Ovarian volumetriyi kullanan Danninger ve ark. başlangıç (baseline) ovarian hacim ile IVF 'e giden 101 OHSS'li hasta arasında anlamlı derecede korelasyon bulmuşlardır. Bazı araştırmacılar intraovarian kan akımını ölçmüş OHSS ağırlığı ile stimüle overlerdeki düşük rezistanlı kan akımı arasında yakın ilişki bulmuşlardır. PCOS' nun diğer belirtilerinin yokluğunda LH/FSH oranının >2 olması da OHSS için risk faktörü olarak kabul edilmiş, 128 vakalık bir seride LH/FSH oranının artışının androjen östrojen dönüşümünü engellediği ve OHSS gelişimi için riskli olduğu düşünülmüştür (44).

Hiperandrogenizm PCOS'un izole karakteristik bir örneğidir, böylece PCOS'lu kadınlarda artan dolaşımdaki androstenedione OHSS için risk oluşturmaktadır (50). Hiperandrogenizm vakalarında bazı yazarlar kortikoidlerle androjen sentezini inhibe etmeyi düşünmektedir (44).

f) Hipogonadotropik Hipogonadizm:

Bu tip anovulasyonda düşük E2 dozlarından dolayı daha yüksek dozlarda, uzun süreli gonadotropin kullanımı gerekmektedir (44). Bu gruptaki hastalarda primer form ile sekonder formun da ayırımı gerekmektedir. Çünkü sekonder olan formda foliküler faz daha kısadır, çok sayıda folikül oluşumu ve çoğul gebelik oranı artar . Aynı grupta OHSS riski de artabilir (48). Bazı araştırmacılar basal prolaktin seviyeleri yüksek hastalarda da OHSS artışı saptamıştır (44).

g) İndüksiyon Ajanlarının Tipleri

OHSS insidansının kullanılan stimülasyon rejimlerine bağlı olduğu konusunda kesin bir kanıt yoktur (44).

Klomifen Sitrat: Bu ilacın kullanıldığı sikluslarda hafif OHSS oranı %8 iken, şiddetli OHSS ise oldukça nadirdir (44).

HMG veya Pürifiye FSH: Üriner gonadotropinler kullanıldığında daha yüksek insidans saptanmıştır. Bir grup preparatlardaki LH/FSH oranlarının, indüksiyonun başarısında ve OHSS gelişiminde çok az etkisi olduğunu göstermiş. Sadece klomifene rezistan PCOS' da üriner FSH' nın pürifiye formlarının kullanımının avantajlı olduğu saptanmıştır. Rekombinant FSH ve üriner FSH' nun kullanıldığı 18 randomize, kontrollü çalışmada OHSS için anlamlı fark saptanmamıştır (44).

GnRH agonistlerinin kullanımı:

GnRH agonistleri, tüm hastaları ve oligomenoreik anovulasyonu (WHO sınıflamasına göre grup II) olan hastaları suni olarak hipogonadotropik anovulatuvar (WHO sınıflamasına göre grup I) hale getirmek için kullanılır. Bu tedaviyle OHSS'li hastalarda azalma umulmaktadır. Bazı yazarlar, GnRH agonistleriyle hipofiz desensitizasyonunun, polikistik over sendromlu kadınlardaki artmış over hassasiyetini etkilemediğini göstermişlerdir. GnRH agonistlerinin kullanıldığı 1987' den beri klomifen/hMG ile stimule edilen IVF sikluslarına göre karşılaştırıldığında ağır OHSS formunun insidansında altı kat artış gözlenmiştir (44). Bununla birlikte GnRH agonistleri ile supresyonun kısa veya uzun süreli protokollerde kullanımına bakılmaksızın hastalarda OHSS için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (41).

GnRH antagonistleri:

Bazı kontrollü çalışmalarda GnRH antagonistleriyle, agonistlerinden daha az oranda OHSS rapor edilmiştir. Beş randomize çalışmanın sistematik incelemesinde ise şiddetli OHSS insidansında her iki grup arasında fark saptanmamıştır (44).

İnsülin rezistansını azaltıcı tedavi:

Hiperinsülinemisi olan PCOS' lu hastalarda daha yüksek OHSS riski görülmüş, bu hastalarda insülin rezistansını düşürmeye yönelik değişik tedaviler kullanılmış (metformin ve octreotide) ve bu tedavilerde matür folikül sayısı ve E2 seviyeleri anlamlı derecede düşük olduğu halde, OHSS insidansında azalma rapor edilmemiştir. Sonuç olarak hiçbir indüksiyon rejimi OHSS riskini önlemede etkili değildir. Hastaların klinik profilini doğru bir şekilde değerlendirip indüksiyon rejiminin planlanmasıyla OHSS riski minimize edilebilir (44). Herhangi bir tedavi protokolüne güvenmektense

hastaların yakın monitirizasyonun, riskin belirlenmesinde ve OHSS'nin önlenmesinde daha etkili olduğu düşünülmektedir (41).

Gonadotropin Dozu

hMG miktarı ile OHSS insidansı arasında pozitif doğrusal bir ilişki var gibi görünmemekte, aksine OHSS'den etkilenen hastalar sıklıkla diğerlerine göre daha az hMG almaktadır (44). OHSS gelişme riski olan hastalarda (PCOS gibi) hMG dozları iyi kontrol edilmelidir. Örneğin ovulasyon indüksiyonunda "low dose step up", IVF içinse düşük doz stimülasyon protokolü, çoğul gebelik, OHSS insidanslarında azalmaya neden olur (51). Bir IVF programında daha önceden PCOS' a bağlı şiddetli OHSS geliştiren hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada hCG, dominant folikül 12 mm.'ye ulaştığında yapılmış. Bu hastalarda OHSS gözlenmemiş, aksine gebelik oranları da %40' lara ulaşmıştır. Ayrıca FSH' nin renal klirensindeki gecikme normal, günlük dozlarındaki uyarıcı etkisini artırabilmektedir. Bu nedenle gonadotropinlerin dozlarının ayarlanmasında böbrek fonksiyonları da göz önünde bulundurulmalıdır (44).

Ovulasyon İndüksiyonunda Eksojen hCG

Ovulasyon indüksiyonunda hCG, LH benzeri etkiden dolayı tercih edilmektedir. Endojen LH ile karşılaştırıldığında hCG'nin yarı ömrü daha uzundur (LH'nın 60 dk.iken hCG >24 saat), daha yüksek reseptör afinitesi vardır ve intrasellüler etkinlik süresi daha uzundur. Sonuçta hCG aktivitesi altı güne kadar devam edebilmektedir (44). hCG yalnız folikül duvarından kumulus ooforus kompleksini ayırmakla kalmaz, ayrıca oositlerin final matürasyonunu indükler ve FSH benzeri etkiyle overin stimülasyonuna katkıda bulunur (52). hCG uygulaması sonrasında, öncesine oranla daha yüksek postovulatuvar E2 ve progesteron seviyeleri tespit edilmiştir. hCG OHSS

için iyi bilinen birtetikleyicidir. Endojen LH piki nadiren OHSS ile sonuçlanırken, hCG'nin semptomatik hiperstimülasyon gelişimindeki kompleks basamakları başlattığı düşünülmektedir. Normal hCG dozları 10000 IU'dur fakat kullanılan doz aralığı 2000-25000 arasında değişmektedir, >5000 IU'dozlar için gebelik oranı değişmemektedir. OHSS riskinin varlığında 10000 IU'dan ziyade 5000 IU dozunda kullanılması önerilmektedir (44).

hCG'nin alternatifleri:

hCG'ye oranla daha kısa süreli etkinliğinden dolayı LH uygulaması luteinize overin stimülasyonunu azaltabilir. Bu alternatif, stimülasyon için down regülasyon kullanılmadığı durumlarda uygulanabilir (44). Spontan LH pikini önlemek için GnRH antagonistlerinin kullanımı, LH pikini oluşturmak için GnRH agonistlerinin kullanımına müsaade eder (53). Bazı araştırmacılar bu metodu yüksek E2 seviyesi olan (>4000 pg/ml.) kadınların tedavisinde kullandığı halde, bu hastalarda OHSS'nin hiçbir belirtisi veya semptomu izlenmemiştir. Bu kombinasyon OHSS riskini minimize etmektedir (44). Bu yaklaşım PKOS'lu 682 hastadan oluşan geniş bir gruba uygulandığında (ortalama E2 7817 pg/ml) şiddetli OHSS insidansı-%0.1 olarak gözlenmiştir (54).

Doğal GnRH da alternatif olarak bilinmekte OHSS insidansı üzerine olan etkisinin tam olarak tayini gerekmektedir. GnRH agonisti, doğal GnRH, hCG ile kontrollü çalışmada, endojen LH pikinin olduğu sikluslarda OHSS gelişiminin daha az olduğu saptanmıştır (52). Avrupada yapılan çift kör multisentrik prospektif randomize bir çalışmada (n=259), IVF'e giden hastalarda rekombinant human LH (rhLH)'in güvenli ve minimum efektif dozu 5000IU üriner hCG kullanılan hastalar ile karşılaştırılmış, bu çalışmada rhLH 5000 ve 15000 IU dozlarında 5000IU hCG

verilen grupla karşılaştırıldığında hafif OHSS gelişimi ve asit oluşumu anlamlı derecede daha az bulunmuştur (55).

4.4.3. OHSS SINIFLANDIRILMASI

Klinik bulgu ve semptomlara göre ilk detaylı klasifikasyon ilk olarak 1967'de Rabau ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (31). 1978' de Schenker ve Weinstein klinikle beraber laboratuvar değişikliklerini yayımlamışlar, daha sonra Golan ve arkadaşları klinik işaretler, semptomlar ,ultrasonografik bulgular ve laboratuvar bulgularını kullanarak OHSS'yi 3 sınıf ve 5 dereceye ayırmışlardır.OHSS'yi sınıflamada en popüler klasifikasyon Golan ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamadır (41). Şu anda Golan ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama kullanılmaktadır (31).

Hafif OHSS: Grade I ve II olarak ayrılır. Grade I'de abdominal distansiyon ve ağrı mevcuttur. Grade II'de grade I'e ilave olarak bulantı, kusma, diare gibi gastrointestinal semptomlar ile overlerdeki büyüme 5-12 cm arasındadır.

Orta OHSS: Grade III'de ilave olarak ultrasonografik olarak asit bulgusu mevcuttur.

Ağır OHSS: Grade IV ve V olarak ayrılır. Grade III'e ilave olarak asitin klinik olarak saptanması ve/veya hidrotoraks veya dispne. Grade V'de tüm bunlara ilave olarak kan volumunde değişiklikler, hemokonsantrasyona sekonder olarak artmış kan vizkozitesi, koagulasyon anormallikleri ve bozulmuş renal perfüzyon ve fonksiyon görülebilmektedir (24, 41).

Golan'ın klasifikasyon sisteminde bir kritik nokta şudur ki ağır OHSS'li vakalarda kimlerin ani hayatı tehdit edici durumla karşı karşıya olduğu bilinmemektedir (56). Whealan ve ark. Golan klasifikasyonu kullanılarak tanımlanmış tüm ağır OHSS' li hastaların potansiyel olarak kritik kabul edilmelerini ve hospitalize edilmelerini önermektedir (41).

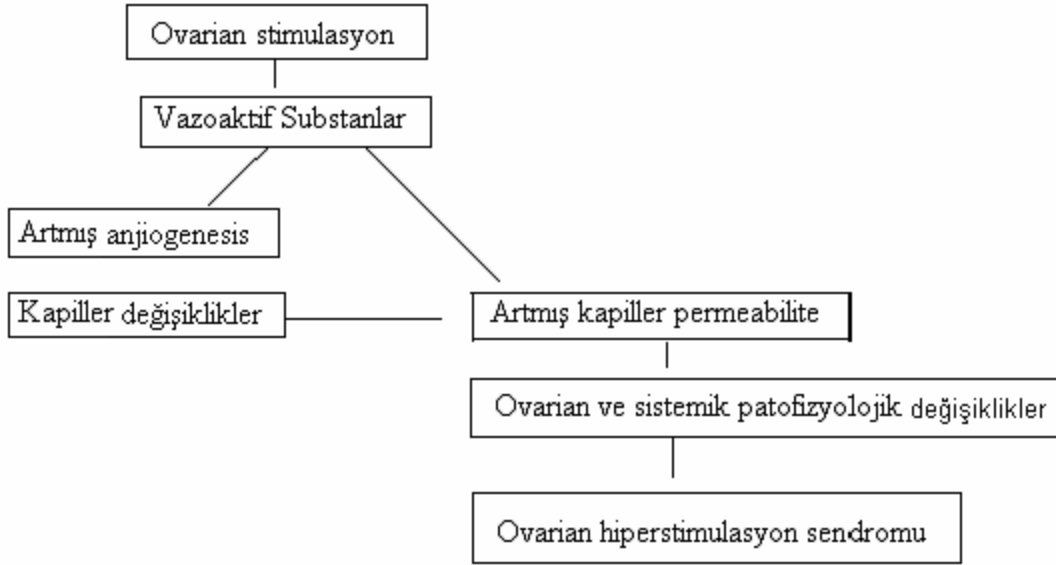
4.4.4.OHSS' NUN PATOFİZYOLOJİSİ

OHSS' nun ağır ve hayatı tehdit eden formları klinisyenler için hala önemini koruduğundan OHSS'nin patofizyolojisini anlamak ve bununla mücadele etmek için araştırmacılar oldukça çaba sarfetmişlerdir (43). OHSS'nin patofizyolojisi net olarak bilinmemesine rağmen iki ana teori ileri sürülmüştür (57). Elchalal ve ark. hCG stimülasyonu etkisi altında kalan overlerden salınan vazoaktif substansların indüklediği artmış kapiller permeabilitenin OHSS' de anahtar bir rol oynadığını düşünmüşlerdir. Vucut sıvılarındaki hızlı geçiş hipovolemi ve hemokonsantrasyona yol açabilmekte ve buna sekonder olarak artmış hematokrit ve serum osmolaritesine neden olabilmektedir (57, 58).

Buna ters olarak, Balaş ve ark. OHSS patogenesisinin sanıldığından daha kompleks olduğunu ve periferal arterial vazodilatasyonun OHSS gelişiminde major etken olduğunu düşünmüşlerdir (59).

OHSS'nin klinik manifestasyonu altında yatan muhtemel mekanizma ovarian damarların ve diğer mezotelyal yüzeylerin artmış kapiller permeabilitesidir (58). Üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı ve sistemik vasküler değişiklikler OHSS ile ilişkili morbidite ve mortaliteden sorumlu tutulmuştur. Overlerin genişlemesi ve akut sıvı geçişine neden olan artmış kapiller permeabiliteyi içeren anatomik değişiklikler bu sendromda gözlenen farklı klinik durumları açıklayabilir (58). Ovarian hipersitülmülasyon vakalarında hızlı sıvı değişimi hipovolemi ve hemokonsantrasyona neden olabilmekte ve hipovolemi acilen düzeltilemediğinde renal perfüzyonun azalmasına böylece proksimal renal tubullerden su ve tuz reabsorpsiyonuna ve klinik olarak oliguri, elektrolit imbalansı ve azotemi ile sonuçlanmaktadır. Sıvı ve proteinin

peritoneal kavite ve plevral kaviteye birikimi hipovolemi ve hemokonsantrasyona sonuçta azalmış santral venöz basınç ve düşük kan basıncı gelişir (58, 60, 61). Şekil-1 (58).



Şekil- 1. Ovarian hiperstimulasyona neden olan temel değişiklikler

Vasküler göllenme sonucu gelişen dinamik sıvı değişiklikleri asit, erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), hemokonsantrasyon ve tromboembolik fenomenlere neden olabilmektedir (61). Ağır OHSS'li hastalarda asit sıvısının paracentez ile uzaklaştırılmasının hastanın klinik durumunda iyileşme sağladığı (62), renal ve sirkulator fonksiyonların düzeldiği bildirilmiştir. Luteal ve foliküler kistlerden dolayı çapı artan overler intraperitoneal kanama veya torsiyon gibi acil cerrahi müdahale gerektirecek durumlara yol açabilir.

Bu durum asit ve ovarian çap artımı gibi mekanik faktörlerin intraabdominal basınç artışına neden olduğu ve OHSS patogenezinde biyokimyasal faktörler dışında rol aldığını düşündürmektedir. Artmış vasküler permeabiliteden sorumlu kesin

faktorlerin bulunması için devamlı bir çaba sarfedilmektedir. Geçmişte histamin, serotonin, prostoglandinler, prolaktin ve değişik substanlar suçlanmıştır (58). Henüz yayımlanmış çalışmalar angiotensin-renin kaskadı, İnterlökin-1, İnterlökin-6, interlökin-8, İnterlökin-2, Tümör nekroz faktör (TNF), VEGF, endotelin I ve vWF gibi değişik bir çok faktorün ovarian fizyoloji ve ovarian hiperstimulasyon sendromunda modülatör rolü olduğu düşünülmektedir (58, 63).

4.4.4.1.Histamin ve OHSS

Yapılan hayvan çalışmalarında , antihistaminik preperatların eklenmesiyle OHSS' nun bloke olabileceği bildirilmiştir. Antihistaminiklerle tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre hiperstimulasyonun daha hızlı gerilediği bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda OHSS' lu grup ile kontrol grubu arasında histamin seviyeleri arasında fark bulunmamıştır (7, 58).

4.4.4.2.Östrojen ve OHSS

hMG ve hCG ile ovulasyon induksiyonunu takiben oluşan OHSS' de asit sıvısında ve serumda östrojen seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu nedenle östrojenin kapiller permeabilityyi arttırdığı düşüncesi şaşırtıcı değildir. Diğer yandan yüksek doz östrojenin yalnız başına eklenmesinin klinik hiperstimulasyon oluşturmadığı bilinmektedir (7, 58). Bunun da ötesinde geç tanımlanmış konjenital adrenal hiperplazili bir hastada ovulasyon induksiyonundan sonra oluşan OHSS' de östrojen seviyesinin yükselmediği bildirilmiştir. OHSS' nun klinik presentasyonu ile plasma östrodiol seviyeleri arasındaki zayıf ilişki nedeni ile östrodiol seviyelerinin yalnız başına ölçümünün klinisyene OHSS gelişim riski açısından bilgi vermeyebilir (64). OHSS li hastalarda artmış kapiller permeabilitenin yüksek östrojen seviyelerinden çok hMG ,hCG stimulasyonundan sonra overlerden salınan metabolitlere bağlı

olduğu düşünölmektedir (7,58). Bazı araştırmacılar ovulasyon induksiyonunun 11. gününde 12.315pmol/L (3354pg/ml) serum östrodiol seviyesinin OHSS riskindeki bayanları %85 spesifite ve sensitivitede belirleyeceğini bildirilmişlerdir (65).Yine Hendriks DJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stimulasyonun 3. ve 5.günlerinde serum estradiol değerlerinin ölçümü ile hem ovarian aşırı cevap hem de IVF te aşırı cevap ile ilişkili olabileceği ve önceden belirlenebileceği bildirilmiştir. Bununla beraber östradiol değerlerinin klinik değerleri, sensitivitesinin düşük olması ve yüksek yalancı pozitiflik nedeniyle aşırı cevapı önlemedeki rolünün düşük olduğu bildirilmiştir. Aşırı cevapı önlemede östradiol seviyesinin klinik değerleri orta olarak bildirilmiştir (66). Papanikolaou EG. ve ark. birbirini takip eden 4376 IVF siklusunda OHSS nedeniyle hospitalize edilen 113 hastanın 50 sinde erken tip 63 ünde geç tip OHSS gelişmiştir. Erken OHSS grubunda hCG uygulandığı gün serum östradiol değerleri ve folikül sayısı geç OHSS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuşsa da, her iki grubun hastaneye kabul günlerinde serum östradiol seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. Ek olarak hCG uygulandığı günkü folikül sayısının, östradiol değerlerine göre ağır OHSS gelişiminde daha iyi bir prognostik endikator olabileceği görölmüştür. Ağır vakaların %87' si 11mm. den büyük veya eşit 14 veya daha fazla folikül içerirken ,sadece hastaların %50 sinde 3000ng/L eşit veya yüksek estradiol değerleri mevcuttu. OHSS'in önlenmesi ve tedavisi için daha ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir (67).

4.4.4.3.Prostaglandinler ve OHSS

İlk yapılan çalışmalarda bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazinin asit oluşumunu, plevral effuzyonu ve bu sendromda görölen hipovolemiyi önlediği bildirilmiştir.Yapılan diğer çalışmalarda ise OHSS'de asit formasyonunun

gerilemesinde indometazinin efektif olmadığı bildirilmiştir.Klinik çalışmalarda ağır OHSS'de kullanılan indometazin ile değişik sonuçlar alınmıştır. Prostaglandinlerin OHSS' deki rolünün net olmadığını söyleyebiliriz (7, 58).

4.4.4.4.HCG ve OHSS

OHSS gelişiminin eksojen hCG uygulamasına veya gebelik kaynaklı endojen hCG üretimine bağlı olduğu iyi bilinmektedir. hCG ovarian stimülasyonda hem ovulasyon hem de luteal destek için yapılmaktadır (58). hCG' nin LH' ya göre yarı ömrü daha uzun ve biyolojik aktivitesi daha fazla olduğundan OHSS gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir (68). hCG nin dozaj ve zamanlaması takip edilen protokole göre değişir. GnRH ve analoglarını içeren diğer ajanlar ovulasyonu başlatmak, gestagen preparatları ise hCG' nin yerine luteal destek için kullanılabilir . hCG uygulamasının OHSS gelişimi için kritik bir rolü olduğunun, OHSS insidansını anlamlı derecede yükselttiği iyi bilinmektedir. Sporadik vakalar dışında yalnız hMG' nin uygulanmasıyla OHSS oluşmayacaktır (58). GnRH veya analogları kullanıldığında oluşan LH piki gibi hCG ovulasyonu direkt olarak indüklemektedir. Östrojen konsantrasyonunun çok yüksek olduğu durumlarda hCG' yi kısıtlamanın OHSS gelişimini önlediği ama ovulasyonun gerçekleşmesini de önleyebileceği bildirilmiştir (7,58). Östradiol konsantrasyonunu 2500pg/ml 'den yüksek olduğu ve 10 dan fazla follikülün varlığı durumunda luteal destek için hCG yapımından kaçınılması önerilmiştir. Luteal destek için hCG yerine progesteron kullanıldığında klinik olarak daha düşük OHSS riski olup ve ovarian çap artımı daha hızlı gerilemektedir. Progesteronun bu durumda overler veya hipofiz üzerinde mi direkt inhibitör etkilerinin olduğu bilinmemektedir. Endojen hCG yükselmesinden kaçınmak için IVF-embriyo transfer programlarında krioprezervasyon kullanılabilir.

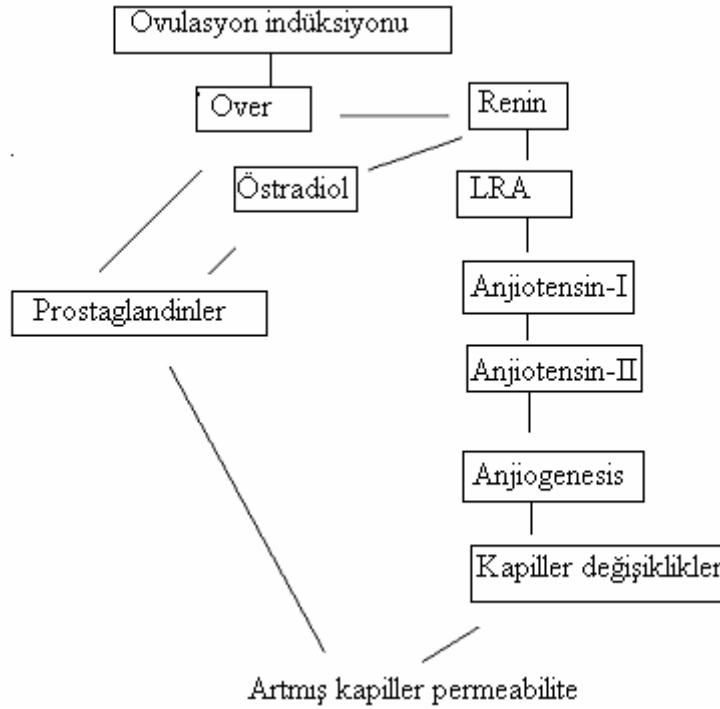
Bu tekniğin uygunca kullanılması, embriyo transferini bir sonraki sıklusa bırakmak yüksek riskli hastalarda OHSS gelişimini önleyebilir (58). Albert ve ark. OHSS patogenesinde endotelyumun, hCG için hedef doku olduğu hipotezini savunmuşlardır. İnsan akciğer mikrovasküler endotelial hücreler östradiol ile kültüre edildiğinde VEGF, IL-6 veya IL1 β sekresyonunda anlamlı artış görülmezken, hCG eklenmesi VEGF ve IL-6 sekresyonunda anlamlı artış ile sonuçlanmıştır. hCG eklenmesi ile VEGF' nin dakikalar içinde, IL-6 sekresyonunun ise 48 saat sonra arttığı görülmüştür. IL1 β sekresyonu ise bu faktörlerden etkilenmemiştir. Östradiolün yüksek dozları tirozin kinaz reseptör ekspresyonunu arttırmazken, hCG endotelial hücrelerdeki tirozin kinaz reseptör konsantrasyonunu anlamlı derecede arttırmıştır. Yapılan permeabilite denemelerinde estradiolün yalnız başına permeabiliteyi değiştirmedeği, hCGnin ise aktin fibrillerindeki çapraz bağlarda değişikliğe yol açarak kapiller permeabiliteyi arttırdığı bildirilmiştir. Sonuçta bu deneyde endotelyumun hCG' nin primer hedefi olduğu, VEGF' nin akut artışına ve IL-6' nın anlamlı artışına neden olarak otokrin, parakrin değişikliklere neden olduğu, artmış vasküler geçirgenlik ile sonuçlandığı düşünülmüştür. IL-6' nın hCG eklenmesinden önce yükselmeye başladığı, VEGF' deki yükselişin ise hCG' nin hedef hücrelerdeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (69).

4.4.4.5. Renin-anjiotensin sistemi ve OHSS

Ovulasyon esnasında artmış vaskularite, artmış kapiller permeabilite gibi folikülün önemli bir anjiogenik cevabıdır. İnsan foliküler sıvısının artmış anjiogenik yapısı, içerdiği yüksek prorenin, plazma renin benzeri aktivite, anjiotensin II benzeri immunreaktivite ve anjiotensin konverting enzim ile kombine edildiğinde OHSS patogenezinde yeni damar formasyonu ve artmış kapiller permeabilitede artmış renin

anjiotensin sisteminin katılımını muhtemel kılmaktadır . Renin anjiotensin aldosteron kaskadının lokal aktivasyonunun endotelial hücreler üzerinden artmış kapiller permeabilite ve neovaskularizasyona neden olarak sendromun muhtemel sebebi olabileceği düşünülmüştür(58). Navot ve ark. ovarian hiperstimulasyonlu hastalarda plasma renin aktivitesi ve aldosteronu çalışmış olup plasma renin aktivitesi ve OHSS ağırlığı arasında direkt korelasyon bulmuşlardır. Serumda plazma renin aktivitesi ile progesteron veya östradiol konsantrasyonu ile ilişkili anlamlı korelasyon ve OHSS' li hastalarda serum aldostreon seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır (58). Yine Chang ve ark. İnternal juguler ven trombozisi gelişen ağır OHSS' li bir hastada yaptıkları bir çalışmada akut dönemde plazma renin benzeri aktivitenin (PRA) anlamlı derecede yükseldiğini daha sonra OHSS'nin gerilemesiyle düştüğünü bildirmişlerdir.Bu hastada yükselmiş PRA OHSS ve trombozis ile ilişkili görülmüştür (70). Plasma RA (Renin benzeri aktivite) ve Anjiotensin II (AII) seviyeleri mid luteal fazda OHSS' li hastalarda diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve aynı zamanda IVF hastalarında mid luteal fazda, geç foliküler faza göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. RA ve AII seviyeleri foliküler sıvıda plazmaya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. OHSS' li hastaların asit sıvısında AII plazmaya göre 4-8 kat yüksek iken RA 1.5-3 kat yüksek bulunmuş, kontrol grubunda ise AII ve RA seviyeleri oldukça düşük bulunmuştur. Plazma RA ve AII seviyeleri klinik gelişme ile anlamlı derecede düşmüştür. Bu bulgular RA ve AII 'nin OHSS deki kapiller göllenme pathogenezinde etkili olduklarını düşündürmektedir (71). Multiple foliküler ve luteal kistler içeren ovaryan çap artımı için, anjiogenesisin gerekli olduğu ve ovarian dokunun luteal ve non luteal foliküler sıvısının yeni damar formasyonunu stimule edecek faktörler içerdiği

bilinmektedir. Renin anjiotensin sistemi arteryel vazokonstrüksiyonu, permeabiliteyi, prostoglandin ve aldosteron sentezini arttırmakta ve bunlar anjiogenik etki ile birleştirildiğinde OHSS' deki çeşitli klinik fenomenler açıklanabilir. Asit, hemokonsantrasyon, arteryel vazokonstrüksiyon ve masif anjiogenesis bu sistem üzerinden açıklanabilir. Bu yaklaşıma göre OHSS' de oluşan artmış kapiller permeabilite renin anjiotensin sisteminin olaya iştirak etmesi ve overlerde prostaglandinlerin sentezine bağlanabilir (58). Şekil-2 (58).



Şekil-2. Anjiotensin-renin sistemi ve prostaglandinlerin OHSS' daki rolü. LRA: Luteal faz renin aktivitesi, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

Üriner aldosteron seviyelerinin ağır OHSS' li hastalarda anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur. Yüksek serum aldosteron konsantrasyonları etkili sodyum diürezini önleyebilir. Distal tubule daha az sodyumun ulaşması ,hidrojen ve

potasyumun sodyumla daha az yer değiştirmesine neden olarak hiperkalemik asidozla sonuçlanacaktır. Böylece hasta hipovolemik, azotemik ve hiperkalemik olacaktır (58). Bir anjiotensin konverting enzim inhibitörü olan enalaprilin OHSS insidansını %40 azalttığı bildirilmiştir (59). Bu çalışma anjiotensinII' nin kilo artımı, üçüncü boşluklara sıvı birikimi ve OHSS' deki intravasküler sıvı azalmasında anlamlı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber OHSS' deki bazı semptomlar renin anjiotensin sistemi ile açıklanabilirse de, bu sistemin mi OHSS' yi tetiklediği veya OHSS'ye sekonder mi olduğu henüz net değildir (7, 58). Yükselmiş ACE aktivitesinin OHSS gelişimi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ovarian renin anjiotensin sisteminin OHSS gelişimindeki rolü için daha ileri çalışmalar önerilmektedir (72).

4.4.4.6.OHSS ve İNTERLÖKİNLER

İmmun hücrelerin polipeptid ürünleri olan sitokinlerin non immün dokular üzerinde ve ovulasyonda da rol aldıkları gösterilmiştir. Sitokinlerin ovulasyon üzerindeki muhtemel etkileri bu konuda bir çok çalışma yapılmasına neden olmuştur (7). Sitokinlerin over dokusunda mevcudiyetinin yalnız lenfatik infiltrasyona bağlı olmadığı aynı zamanda oositin kendi üretimini yapabileceği düşünülmüştür (58). Böylece bu ovarian regülatörlerin de OHSS patofizyolojisinde rol aldıklarını düşünmek yanlış olmayacaktır (7, 58).

a) İNTERLÖKİN-1

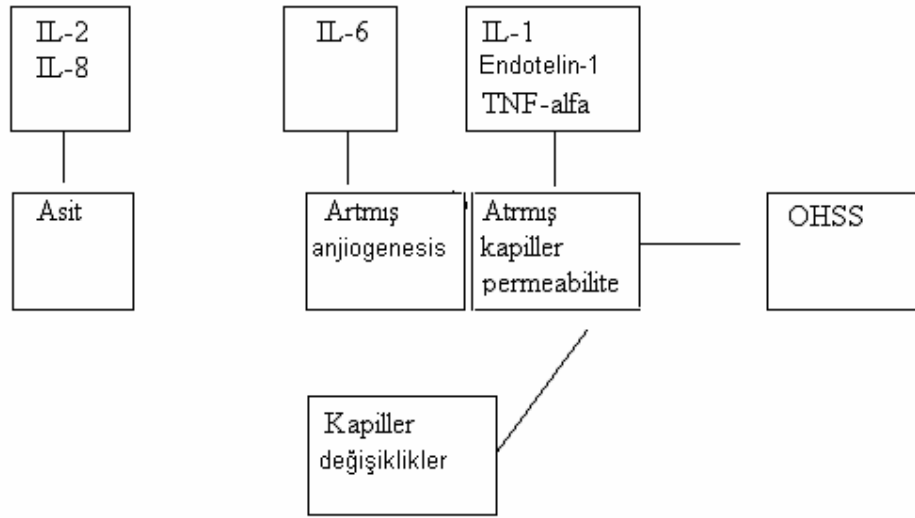
Aktive makrofajlardan sekrete edilen polipeptid bir sitokin olan İL-1' in , immün mediatör olduğu gibi oldukça geniş biyolojik fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. Bir çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gibi infeksiyon, inflamasyon, immunolojik yanıt ve injüri gibi birçok sistemik olayda mediatör olarak rol oynar.

Ağır OHSS' li hastalarda klinik rezolusyonla beraber IL-1' in anlamlı dūşüřü gözlenmiştir. Daha da ötesi IL-1 hemotokrit ve östradiol konsantrasyonu ile korelasyon gösterir. Bu bulgular IL-1' in OHSS patolojisinde muhtemel bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Ağır OHSS' de IL-1' in sistemik sirkülasyona salınımı hipotezi kapiller hiperpermeabilite, hemokonsantrasyon ve diğer akut faz yanıtlarına neden olabilir (7).

b) İNTERLÖKİN-6

İL-6 lenfoid ve lenfoid olmayan, T hücreleri, B hücreleri, mesengial hücreler ve değişik hücreler tarafından üretilmektedir. IL-1, TNF α ' ya benzer şekilde inflamasyondan immün sisteme dek değişik etkileri gerçekleştirebilmektedir. İL-6' nın aynı zamanda overyan stimulasýona giden hastaların foliküler sıvısında, asit sıvısında ve OHSS' li hastaların plazmasında da yükseldiği bulunmuştur. Ovarian foliküler gelişmeye eşlik eden neovaskularizasyon ve embiryonik implantasyonu takiben maternal desidua kapiller ağın düzenlenmesi olmak üzere iki anjiogenik durumda IL-6 mRNA' sı *invivo* olarak üretilmiştir (58). IL-6, ovarian tümör hücreleri tarafından üretilmekte ve anjiogenesisin ilerlemesinde, tümör hücrelerinin düzenlenmesinde ve ovarian kanser ile ilişkili asit gelişiminde önemli rol oynayabilir (73). IL-6' nın bu sınırlı üretimi sitokinlerin reproduktif anjiogenesisinde rol aldıklarını düşündürmektedir. Bu bulguların ışığında IL-6' nın OHSS 'deki mediatörlerden biri olduğu söylenebilir. İL-6' nın İL-1 ve TNF α ile beraber lökositoz, artmış kapiller permeabilite , karaciğer tarafından sentezlenen akut faz substansları gibi sistemik reaksiyonlarda mediatör olduğu düşünölmektedir. *Invivo* ve *invitro* olarak IL-6' nın IL-1 ve TNF α 'dan bağımsız olarak vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açmadığı bildirilmiştir. İL-6' nın OHSS deki patogenezindeki rolü net olmamakla beraber

neovaskularizasyon ve asit formasyonu ile ilişkili olabilir. Bununla beraber TNF α ve IL-1 β en azından ilk başta OHSS' deki kapiller permeabilite ve vazomotor instabiliteden sorumlu olabilir. İL-6 OHSS' deki peritoneal akut faz yanıtı, sistemik sirkülasyon, overlerden peritoneal kaviteye sıvı göllenmesi ve inflammatuar mediatörlerin birikimini sağlayarak etkili olabilir (7,58). Şekil-3 (58).



Şekil-3. Sitokinlerin ve diğer faktörlerin OHSS' deki rolü.

c) İNTERLÖKİN-8 ve IL-2

İL-8, transendotelyal migrasyonu ve inflamasyonda nötrofillerin aktivasyonunu sağlayan yeni keşfedilen bir sitokindir. Abramov ve ark. 4 OHSS'li hastanın 3'ünde düşük IL-8 konsantrasyonunu bulmuşlardır. Hiçbir hastada ağır OHSS ile ilişkili yüksek IL-8 plasma aktivitesi saptanmamıştır. Bununla beraber ağır hiperstimulasyon fazında asit sıvısında IL-8 konsantrasyonunun aşırı yüksek olması IL_8'in direkt overlerden peritoneal kaviteye salınımını düşündürmektedir (58). IL-8 nötrofillerin peritoneal kaviteye transendotelyal migrasyonunu sağlayarak OHSS' de

görülen interperitoneal akut faz yanıtından sorumlu olabilir (7). Ağır OHSS gelişen hastaların foliküler sıvısında kontrol grubuna göre daha yüksek IL-2 konsantrasyonları bulunmuştur. Aynı zamanda IL-2' nin de OHSS patogenesisinde rolü olabileceği düşünülmektedir (74).

4.4.4.7. OHSS ve TNF α

157 aminoasitlik bir polipeptid olan TNF α ' ın *invivo* olarak tümör nekrozu oluşturduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda transforme hücrelerde sitolitik ve sitostatik etkilere sebep olmaktadır . TNF α ' ın vasküler düz kas üzerinde konsantrasyon bağımlı akut vazodilatatör etkileri gösterilmiştir. OHSS' deki anlamlı TNF α yükselişinin klinik rezolusyonla beraber hızlıca düşmesinin TNF α ' nın OHSS patofizyolojisinde rol aldığını düşündürmektedir. Hayvan deneylerinde TNF α ' nın oluşturduğu hipotansiyonun normal kardiyak output, düşük vasküler sistemik rezistans ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Over düzeyinde TNF α atrezi veya luteoliz ile ilişkili bulunmuştur. Ağır OHSS' de TNF α ' ın anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu bulgular TNF α ' nın OHSS'nin patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. OHSS' nin periferal arteriyel vazodilatasyon, arteriyel hipotansiyon, taşikardi, artmış kardiyak output, renin anjiotensin stimülasyonu, antidiüretik hormon ve sempatik sistemin stimülasyonunu içeren ağır bir sirkulatuar disfonksiyon ile karakterize olduğundan, bu hiperdinamik sirkülasyonun TNF α ve diğer sitokinlerin bilinen etkilerini yansıttığı düşünülmektedir (7, 58).

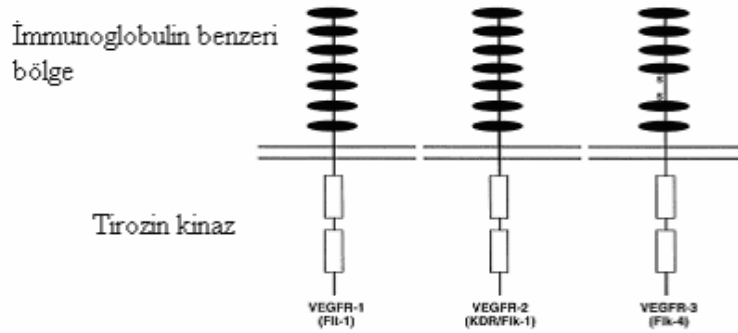
4.5. VEGF

Aynı zamanda vasküler permeabilite faktör (VPF) olarak ta bilinen vasküler endotelial growth factör (VEGF) vasküler endotelium için mitojenik olan potent bir

angiogenik faktördür (61). OHSS' nin ana nedeni olduğu düşünülmektedir (75). Aynı genin farklı eklenmelerinden dolayı VEGF' nin 5 izoformu bulunmakta ve üç tirozin kinaz reseptör ailesi üzerinden etki etmektedir. Birçok çalışmada VEGF/VPF'nin ovarian angiogenesiste fizyolojik regülatör olarak rol aldığı gösterilmiştir. VEGF/VPF' nin insan ovaryumunda üretilip, sekrete edilmesi bu büyüme faktörünün hem siklik angiogenesis hem de vasküler permeabilitenin regülasyonunda rol aldığını ve ovarian folikülogenezis ve reproduktif fonksiyon için oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir. Ovarian angiogenesisteki defektler anovulasyon, infertilite, gebelik kaybı, OHSS ve ovarian neoplazm gibi patolojilere neden olabilir (61).

VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktörü ailesinden, 38-46 kd boyutunda endotelial hücreler üzerindeki özel reseptörlerine bağlanan, heparin bağlayıcı homodimeric bir glikoproteindir (75). İnsan VEGF geni 6p21.3 kromozomda yerleşmiş olup 8 ekson içermekte ve 7 intron tarafından bölünmüştür. VEGF genine alternatif eklenmelerle memelilerde VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 ve VEGF 206 olmak üzere 5 VEGF formu tanımlanmıştır. VEGF165 en yaygın molekül olup çeşitli normal ve transforme hücreler tarafından üretilmektedir. Buna karşın VEGF206 nadir form olup sadece insan fetal karaciğerinde tanımlanmıştır. Daha da ötesi plasental hücreler ve değişik karsinom hücreleri VEGF145 izoformunu üretmektedir (61). Tirozin fosforilasyonu plasma membranını geçerek sinyal transduksiyonun anahtar modlarından biridir. Çeşitli tirozin kinaz genleri hormonlar ve insulin, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), basic fibroblast büyüme faktörü ve VEGF gibi polipeptid büyüme faktörleri için transmembraner reseptörleri kodlamaktadır (61, 74). Üç VEGF tirozin kinaz reseptörü tanımlanmıştır: VEGFR-1/Flt (fms-like tyrosine kinase)1;

VEGFR2/KDR(kinase domain region)/Flk-1; ve VEGFR-3/Flt-4. Hem flt-1 hem de KDR' nin ekstrasellüler kısımda yedi immunoglobulin benzeri bölge, tek transmembraner bölge ve bir tirozin kinaz bağlanma bölgesinden oluşmaktadır. Flt-4 ise ekstrasellüler bölgede disulfid bağlarla bağlanmış 4 immunoglobulin benzeri bölge ve iki diğer immunoglobulin benzer bölgeden oluşmaktadır (61). Şekil-4 (61).



Şekil-4. VEGF reseptörleri: VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), VEGFR-3 (Flt-4)

Flt-1 ve KDR reseptörleri VEGF'ye yüksek affinite ile bağlanmaktadır. VEGF, KDR reseptörlerine bağlandığında hücrelerde kemotaksis ve mitojenik aktivite uyarılırken, Flt-1 reseptörlerine bağlandığında buna ters etki görülmektedir. KDR intakt hücrelerde tirozin fosforilasyonunu oldukça güçlü sağlarken, Flt-1'de bu etki daha hafiftir (61). VEGF geninin regülasyonunda çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

Birincisi hipokside *invivo* ve *invitro* olarak Hipoksi indüsyon faktörü ile (HIF) VEGF mRNA'sının yüksek ekspresyonudur (76). Muhtemel bir mekanizma VEGF ve eritropoetinin homolog genlerine dayandırılmaktadır. Diğer bir muhtemel mekanizma adenosin A2 reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayan, siklik adenosin

monofosfat artışı ile sonuçlanan adenozin artışıdır. Artmış cAMP muhtemelen protein kinaz-A bağımlı yoldan VEGF mRNA üretimini arttırmaktadır. İkinci olarak sitokinler ve büyüme faktorlerinin VEGF mRNA üretimini ve protein sekresyonunu arttırmasıdır. IGF-1, VEGF mRNA' sını ve protein üretimini VEGF geninin transkripsiyon oranını hemde mRNA stabilitesini arttırarak indükleyebilmektedir. EGF, TGF- α ve TGF- β , PDGF, basic fibrblast büyüme faktörü(bFGF), IL-1 β ve IL-6 VEGF' yi yükseltmektedir. Üçüncü olarak epitelyal overyan kanserli hastaların asit sıvıları ve plazmasında bir bioaktif fosfolipid olan lisofosfatidik asit (LPA) seviyeleri yüksek bulunmuştur. LPA, VEGF mRNA ekspresyonunu ve VEGF protein seviyelerini muhtemelen endotelyal differansiyon genini (Edg)-4 ve muhtemelen diğer LPA reseptörlerini aktive ederek arttırmaktadır (61). Dördüncü olarak, hücre differansiasyonu VEGF gen üretiminin regulasyonunda önemli rol oynamaktadır. Fibroblast hücrelerinde tümör supresor geninin,p53,mutasyon formu VEGF mRNA ekspresyonunu indükleyebilmektedir (77). RAS'ın onkojenik mutasyonu veya amplifikasyonu VEGF'un yükselmesine neden olmakta ve bu bir RAS inhibitörü olan farnesyl transferaz tedavisi ile bloke olabilmektedir. Yeni olarak, Von Hippel-Lindau (VHL) tümör supresor geni VEGF gen ekspresyonunu regüle ettiği bulunmuştur. Tümör hücrelerinin ekspresse ettiği mutant VHL genleri endotelyal hücrelerin mitojenik aktivitesini anti VEGF antikoları ile nötralize olabilmektedir. Potent bir adenilat siklaz aktivatorü olan forskolin, VEGF mRNA üretimini indüklemektedir. Bir adenilat siklaz aktivatorü olan LH'in ovarian granuloza hücrelerinde VEGF mRNA üretimini arttırabilmektedir (61).

4.5.1. Anjiogenesis

Vasküler gelişim erken evre olan vaskülogenezis ve geç evre olan anjiogenesis olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. Vaskülogenezis mezoderm kaynaklı olan prekürsör primitif vasküler ağın differansiasyon, proliferasyon basamaklarından geçerek primer kapiller ağın olduğu bir mekanizmadır. Anjiogenesis primer pleksusun tekrar şekillenmesiyle mevcut mikrodamarlardan yeni kapiller kan damarlarının oluşumunu içermektedir. Anjiogenik durum, primer vasküler ağa göç ve endotelial hücrelerin proliferasyonu ile başlamakta, avasküler dokuların ve organların damarlanmasına neden olarak homojen kapiller pleksus formasyonu ile yeni mikrosirkülasyon oluşumunu içermektedir (61). Bu proses mevcut damarların bazal laminalarının fragmanlara ayrılması, anjiogenik stimuluslarla ekstraselüler matriksin proteolizini takiben endotelial hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunu , kapiller lümenin oluşumu ve arteriol ve venüller dönüşüm ile tamamlanmaktadır (78). Yeni olarak, ikinci bir VEGF ailesi olan anjiopöitinler tanımlanmıştır. Anjiopöitinler VEGF ile yeni kapillerler indüklendikten sonra anjiogenesisin geç evresinde (vasküler yeniden şekillenmede) rol alan vasküler endotelial hücrelere spesifik büyüme faktörleridir. Tirozin kinaz reseptörü üzerine olan etkileri ve vasküler endotelium üzerindeki sonuçlarına göre dört anjiopöitin bilinmektedir. Anjiogenesis erken embriyogenesisite başlamakla birlikte prenatal ve postnatal hayatta büyüme için gereklidir. Erişkinde anjiogenesis ovaryum, uterus ve plasentada da gerçekleşmektedir. Patolojik anjiogenesis romatoid hastalıklar, ateroklerozis, diabetik retinopati ve tümoral büyümede de görülebilmektedir. Rat overinde yapılan insitu hibridizasyon çalışmaları VEGF'nin angiogenesisite fizyolojik regülator olabileceğini göstermiştir(61). VEGF endotelial hücreler için potent bir mitojendir (79). VEGF aynı zamanda endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunu

indükleyebilmektedir (80). Rat embriyolarında yapılan bir çalışmada VEGF' in vaskülojenesis ve anjiogenesiste hem adacıklar için hem de endotelial hücreler ve damarlar için kritik bir öneme sahip olduğu ve yokluğunda bunların gelişiminin engellendiğı gösterilmiştir. Embryonik gelişim sırasında, VEGF implantasyondan birkaç gün sonra trofoblastlarda tanımlanmış olup desidua, plasenta ve membranlardaki anjiogenesiste rol aldığı düşünülmektedir. Daha da şaşırtıcı olarak ratlarda VEGF geninin inaktivasyonunun embriyonik kayıp, büyüme geriliğı ve gelişimsel anomalilerle ilişkili olduğı bildirilmiştir. VEGF olarak ta bilinen VEGF 'ün küçük venüller ve kapillerlerde endotelial hücrelerin fenestrasyonunu da indüklediğı bildirilmiştir (61).

4.5.2 Ovarian patoloji

a) Yaş

İlerlemiş reproduktif yaştaki bayanların (38-46yaş) foliküler sıvısında daha genç olanlara göre VEGF seviyeleri daha yüksektir. Bu durum daha yaşlı bayan foliküllerindeki hipoksik ortamın VEGF seviyesini yükselttiğine dayandırılmıştır (61).

b) Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromlu kadınlarda, invitro fertilizasyon tedavilerinde serum VEGF konsantrasyonları yükselmiştir. Ovarian stromal hücrelerdeki doppler kan akımları serum VEGF artışına paralel olarak yükselmiştir. Bu bulgular artmış ovarian stromal vaskulariteyi ve PCOS' lu kadınlarda artmış OHSS riskini açıklayabilir. PCOS bayanların hipertekotik stromasında VEGF mRNA' sının ekspresyonu artmıştır. Enteresan olarak VEGF immunreaktivitesi hem granuloza hem de teka

hücre tabakasında artmıştır. PCOS' lu bayanlarda granuloza hücrelerinde artmış VEGF üretimi bu hastalıkla ilişkili olan yükselmiş LH' ın sonucu olabilir (61).

c) Benign ovarian neoplasmlar

Postmenapozal kadınların overlerinde yapılan immunohistokimyasal çalışmalar epitelyal inklüzyon kistlerinde ve seröz kistadenomlarda VEGF lekelenmelerine dikkat çekilmiştir. VEGF proteini sadece kistlerin epitelyal tabakasında ve overyan hiler damarların perisitlerinde tanımlanmış olup, VEGF 'in benign seröz neoplasmlarda transudatif bir mekanizmayla sıvı birikiminden sorumlu olduğu düşünülmüştür (61). Daha da ötesi epitelyal overyan kanser eğer epitelyal inklüzyon kistlerinden kaynaklanıyorsa , bu kistlerdeki VEGF neoplasmdaki artmış vasküler desteği temsil edebilir (81).

d) Epitelyal Overyan Kanseri

VEGF' un tümör anjiogenesisinde esas bir rolü vardır. VEGF mRNA' sının over tümörleri dahil olmak üzere birçok insan tümöründe yükseldiği bulunmuştur (VEGF165 ve VEGF121 izoformları). VEGF genişliği tümörün malignensisi ve vaskularitesi ile korelasyon göstermektedir. VEGF mRNA' sı tümör damarlarında tanımlanıp endotelyal hücrelerde tanımlanmamışsa da Flt-1 ve KDR mRNA' ları endotelyal hücrelerde yükselmiştir. VEGF proteini gastrointestinal kanser ve damarlarında da lokalize edilmiştir (61). Böylece tümör hücreleri VEGF sekrete etmekte ve hedef endotelyal hücrelerde birikmekte ve parakrin bir hal almaktadır. İn vitro ve in vivo olarak neovaskularizasyon spesifik anti-VEGF monoklonal antikorları kullanılarak inhibe edilebilmektedir. Ratlara subcutan olarak enjekte edilen anti-VEGF monoklonal antikorları epitelyal overyan kanser üzerine inhibitör etki gösterebilmektedir (82). Daha da ötesi anti-VEGF monoklonal antikorlarının

taxol ile kombinasyonu etkinliği anlamlı derecede arttırmış olup ovarian karsinom ve asitte peritoneal yayılımı azaltmış olup asitte komplet regresyon sağlamıştır (61).

e)OHSS

VEGF vaskuler permeabilitenin potent bir stimulatorüdür. Gonadotropinler ve veya östradiol ile VEGF ‘un aşırı expresyonu vasküler permeabilitenin artışı ile sonuçlanmaktadır (5). VEGF, histamine göre 1000 kat damar geçirgenliğini arttırabilen potent bir vazoaktif proteindir. Folikuler sıvıdaki VEGF seviyesinin serum veya peritoneal sıvıya göre hCG uygulamasından 36 saat sonra yaklaşık 100 kat fazla olduğu bildirilmiştir (6). Ratlarda yapılan çalışmalarda ovulasyon induksiyonunda VEGF’ un artmış üretimi vasküler permeabiliteyi arttırarak OHSS geliştirdiği, IVF için oosit toplanan kadınlarda hCG eklenmesinin artmasıyla granuloza hücrelerinde VEGF üretimini arttığı, primat over ve ratlarda yapılan hibridizasyon çalışmaları özellikle LH pikinden sonra VEGF mRNA expresyonunun yükseldiği gösterilmiştir (58). Ovulasyon indüksiyonu, vaskuler göllenme ile sonuçlanacak çok sayıdaki folikülden ve korpus luteumdan VEGF’ un aşırı üretimine neden olabilmektedir. Artmış vasküler permeabilite proteinden zengin sıvının intravaskuler alandan damar dışına çıkmasına neden olmakta ve bu sendromun oluşumuna neden olmaktadır. İnvitro fertilizasyon hastalarında ovulasyon induksiyonu sonrası OHSS gelişen hastaların serum ve folikuler sıvısında VEGF gelişmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (61). Serum VEGF seviyeleri hCG uygulandığı 14.gün OHSS gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, hatta hastanın klinik durumuyla VEGF plasma seviyesinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. McClure ve ark. OHSS’ deki asit oluşumunda

LH pikini engellemek için GnRH antagonistleri ile tedavi sonucunda azalmış VEGF üretimi bunun LH bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum hCG' nin granuloza hücrelerinde VEGF mRNA üretimini arttırarak OHSS' deki çoğu klinik komplikasyona neden olduğunu düşündürmekte ve OHSS patofizyolojisinde çözülmesi gereken bir bulmaca gibidir. OHSS riski varlığında VEGF konsantrasyonunun yükselmesini engellemek ve OHSS' den korunmak için hCG yapımından kaçınılabılır. Sonuç olarak diğer kapiller permeabilite faktörleri ile beraber VEGF'un OHSS patogenezinde major rolü olduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulunmuştur (58).

4.6. OHSS ve Endotelin-1

Endotelin-1, çeşitli dokularda kapiller permeabiliteyi arttıran endotelial kaynaklı potent bir vazokonstriktördür. Ovulasyon indüksiyonuna giden hastaların foliküler sıvısında yüksek endotelin-1 seviyeleri bulunmuştur. Foliküler sıvıda endotelin-1 konsantrasyonu plasmaya göre 100-300 kat fazla bulunmuştur. Hatta, endotelin-1 'in ovarian fonksiyon gibi OHSS ' da da rol aldığını düşündürecek şekilde foliküler sıvıda endotelin-1 ve FSH' in pozitif korelasyonu bulunmuştur (6). Yeni olarak ağır OHSS' li hastalarda immunreaktiv endotelinin yükselmiş plazma değerleri nöroepinefrin, antidiüretik hormon, atrial natriüretik faktör, renin anjiotensin gibi vazoaaktif maddelerle paralellik göstermiştir(58). Endothelin-1, tümör vaskülarizasyonu ve malign ovarian kanser ile korelasyon göstermekte olup (84), endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve değişik tümör hücreleri için mitojendir (85). Endotelin fizyolojik etkilerini ETa ve ETb olmak üzere iki reseptör üzerinden göstermektedir. Vasküler ve nonvasküler dokularda bulunan G proteini ile

transmembraner olarak etki gösterirler. Endotelin-1 Eta veya Etb reseptör alttıplerine göre apoptosisi suprese veya indükleyebilmektedir. Muhtemelen antiapoptotik etkilerini ETa reseptörleri üzerinden, apoptotik etkilerini ise ETb reseptörleri üzerinden gerçekleştirmektedir (86). Korpus luteum endotelial hücreleri üzerinde yapılan mevcut çalışmalar, bu hücrelerin reproduktif olayda rol aldıklarını ve bu alandaki vasküler disfonksiyonun ovarian yetmezlik, PCOS ve OHSS gibi patolojilere yol açabileceği düşünülmüştür. Endotelin-1 ve vasküler fonksiyon yakın ilişkili olmasına rağmen kan damarlarının formasyonu ve korpus luteumun devamlılığı ile ilgisi net olarak açıklanamamıştır (84). Balasch J ve ark yaptıkları çalışmada OHSS' li hastalarda muhtemelen normal kan basıncını idame ettirebilmek için diğer nörohormonal vasokonstriktör sistemlerle birlikte dolaşımdaki immunreaktif endothelinin (8.9 +/- 0.9; 3.9 +/- 0.2 pg/mL) yükseldiğini bulmuşlardır (87). Yeni çalışmalarda Endotelin-1' in VEGF üretimini potent bir şekilde stimule ettiği ve böylece artmış vasküler permeabiliteye neden olduğu bildirilmiştir (88). Josko J.ve ark. Endotelial hücrelerin kronik vazospazm ve hipoksiyle VEGF üretimini arttırdığını ve bu etkinin ETa reseptör antagonisti olan BQ-123 ile geriye döndüğünü göstermişlerdir (89). Mevcut kanıtlar endotelin-1, VEGF, renin angiotensin sistemi ve sitokinlerin ovaryan kapiller permeabilitede rol aldıklarını ve OHSS de görülen kapiller değişikliklerden primer olarak sorumlu olduklarını düşündürmektedir (90).

4.7.OHSS' NUN ÖNLENMESİ

OHSS' nu erken tanıma ve önleme hasta sağlığı açısından önemlidir. Önlemede ilk basamak risk faktörlerini belirlemek ve buna göre stimülasyon rejimlerini belirlemektir. Ovulasyon indüksiyonu için stimülasyon şemasının doğru adaptasyonu

azalmış OHSS insidansı ile sonuçlanır. Bundan sonraki basamak overin gonadotropinlere yanıtını dikkatli şekilde monitörize etmektir, böylece over cevabına göre stimülasyon ayarlanır. Ovulasyonun monitörizasyonunda USG ve E2 ölçümleri altın standarttır. Çeşitli çalışmalarda her iki yöntem tek tek ve ayrı ayrı çalışılmış ve her ikisinin birlikte kullanılmasının en iyi sonuçlar verdiği görülmüştür (44). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise sadece USG ile eşdeğer sonuçlar alındığı ve daha düşük maliyet ve daha az zamanda sonuç alındığı rapor edilmiştir . E2 ve USG takibinin gerekli olduğuna inanılmakla birlikte her iki yöntemin birlikte kullanılması dahi pek çok IVF merkezinden bildirilen şiddetli OHSS' lar nedeniyle tam olarak tatminkar değildir. Yine de sıkı monitörizasyon ovaryan cevap abartılı olduğunda erken tesbit imkanı sağlar (44).

4.7.1. SIKLUS İPTALİ

Bazı otoriteler OHSS için risk faktörleri varlığında hCG uygulamamayı, siklus iptalini önerirler. hCG' nin OHSS gelişiminde tetikleyici olduğunu belirtirler. 1970' lerde dahi ilk veriler süperovulasyon komplikasyonlarının ovulatuvar hCG uygulaması yapılmadığında önlenemediğini göstermektedir. Benzer şekilde 1978' de östrojen seviyeleri çok yükseldiğinde hCG uygulaması yapılmadığı takdirde şiddetli OHSS' unun önlenemediği yayınlanmıştır. 1990' larda ise diğer araştırmacılarda risk altındaki siklusların iptali ile OHSS gelişimini önlediklerini bildirdiler (44).

Ovulasyon indüksiyonu sikluslarında GnRH agonist veya antagonisti uygulanmadığında kişilerde hala spontan LH piki oluşabilmekte bu da OHSS ile komplike gebeliklere yol açabilmektedir. Doğal konsepsiyonun mümkün olduğu bu durumlarda çiftlere ilişkide bulunmamaları veya prezervatif kullanmaları önerilmelidir. Çünkü spontan ovulasyon gonadotropin tedavisinin kesilmesinden 11

gün sonrasına kadar olabilmektedir (44). Bir IVF programında bu durumların belirlenmesi çok daha güçtür. Çünkü amaç oosit sayısını arttırmaktır. Bu yüzden tehlike için bir eşik değeri belirlemek çok daha zordur. Bunun haricinde IVF sikluslarında hastalar büyük paralar ve zaman harcarlar. Bu durumda klinisyenler için bu siklusların iptali çok daha güç olacaktır. Aksine klinisyen başanlı sonuç ve daha fazla embriyo elde etmenin baskısı altındadır (91).

LH piki inhibitörleri (GnRH agonist ve antagonistleri) hemen her zaman kullanılmakla birlikte siklus iptalleri bu tehlikeli durumda tam bir koruma sağlayacaktır. hMG stoplandıktan sonra GnRH agonistlerinin overler normal büyüklüğe ulaşana kadar kullanılması önerilmekte bu sayede overleri tekrar uyarırken düşük doz gonodotropin gerekeceği belirtilmektedir. Yine de bu düşük dozlar bu hastalarda yetersiz over cevabına yol açabilmektedir. Gelecekte insan oositlerinin stimülasyonla veya stimülasyonsuz invitro maturasyonu sağlanacak ve çok sayıda oosit hCG uygulamadan elde edilebilecektir. Siklus iptali ve hCG uygulamasının yapılmaması induksiyon veya IVF sikluslarında OHSS riskini tamamen önleyen yegane yöntemdir. Diğer tüm yöntemler. OHSS' unu tamamen önlemeden ziyade riski veya olayın şiddetini azaltır (44).

4.7.2. Coasting Yaklaşımı

Bu teknik ilk olarak 1980' ların sonlarında, 1990' ların başlarında aşırı stimüle sikluslarda tanımlandı ve kısa süre sonra IVF sikluslarında kullanıldı. Bu teknik hCG uygulama zamanındaki E2 seviyelerinin yüksekliğinin OHSS için riski gösterdiği temeline dayanır. Yüksek E2 seviyelerine sahip risk altındaki hastada eksojen gonodotropinler stoplanır, GnRH agonistleri ise devam ettirilir. hCG uygulaması ise E2 seviyeleri güvenli aralığa düşene kadar ki bu granüloza hücre atrezisini gösterir,

ertelenir (44). Son dönemlerde infertilite üzerine uzmanlaşmış jinekologlar arasında bu yöntem OHSS' unu önlemede en popüler yöntem olmuştur (92). Coasting yönteminin genel kabul görmesinin güvenilirliği üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Toplam 12 çalışmada 493 hasta değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerde hasta sayılannda, stimülasyon şemalarında ve coasting prosedürlerinde belirgin heterojenite saptanmıştır. Pek çok çalışmada E2 eşik değeri (sıklıkla 3000 pg/ml) ve/veya follikül sayısı belirtilmiştir. Fertilizasyon oranları (%36.7-71) ve gebelik oranları (%20-57), genel IVF dataları ile kıyaslanabilir düzeydedir. Siklusların %16' sında asit, %2.8' inde hemokonsantrasyon saptanmıştır. Hastaların %2.5' unda hospitalizasyon gerekmiştir. Coasting OHSS riskini tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte yüksek riskli hastalarda insidansı azaltmaktadır. Bu tekniği kullanmanın pek çok avantajı vardır, ilk olarak siklus iptal olmamaktadır. İkinci olarak OHSS' unu önlemede kullanılan kriyoprezervasyon metoduna zıt olarak taze embriyolann transferine olanak tanır. Son olarak ta ek bir destek tedavi gerektirmemektedir. Bu da erken dönem tek taraflı follikül aspirasyonu veya albümün infüzyonu gibi yöntemlere üstünlüğüdür. Tüm bunlar göz önüne alındığında klinisyenlerin 2/3 ' ünün bu yöntemi seçmesi şaşırtıcı değildir (93).

Bu uygulamayla ilgili problem en iyi oosit kalitesi ve IVF sonuçlarını elde etmek için bu yöntemin nasıl uygulanacağıdır. Bazı araştırmacılar belli koşullar altında coasting yönteminin oosit kalitesini bozduğunu belirtmişlerdir. 32 hastada yapılan prospektif kontrollü bir çalışmada son hMG uygulaması ile hCG uygulaması arasındaki süre 24 saati aşarsa fertilizasyon oranlarının düştüğü ve folliküllerde atretik değişikliklerin ortaya çıktığı saptanmıştır (94). Benzer şekilde Aboulghar 1997' de coasting yönteminin modifiye bir şeklini uygulamış, hMG' yi tamamen kesmeden önce dozu

giderek azaltılmış ve OHSS' da az sayıda kaliteli oosit rapor etmiştir. Bu araştırmacılar E2 seviyeleri aniden düştüğünde oosit kalitesinde, fertilizasyon ve gebelik oranlarında azalma saptamıştır. Ayrıca E2 seviyelerinde düşüş olmasının eninde sonunda oosit kalitesini bozacağı rapor edilmiştir (41). Bu yazarlar risk durumunda tüm uyarıcı medikasyonların stoplanmasını, E2 seviyesi 2-3 gün boyunca plato çizene kadar günlük E2 ve follikülometri takibini önermişler, bundan sonra hCG uygulanıp oosit elde edilmesinin planlanabileceğini belirtmişlerdir (44).

Buna zıt olarak Ulug ve ark. 2002 'de 207 coasting hastasında (E2 4000 pg/ml' nin üstünde, 20 den fazla follikül) 3 günden fazla beklemenin, oosit ve embriyo kalitesini etkilemeden implantasyon ve gebelik oranlarını düşürdüğünü göstermiştir. Bunlar 3 günden uzun süreli beklemelede embriyoların kriyoprezervasyonunun düşünülmesini önermişlerdir (95). Başka bir çalışmada 157 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve E2 seviyeleri 4000 pg/ml' yi geçen ve coasting uygulanmamış 208 IVF siklusunu içeren kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. IVF sonuçları kontrol grubuyla benzer olmakla birlikte coasting uygulanan hastalarda daha yüksek E2 seviyeleri, daha fazla follikül sayısı ve daha az oosit elde edilmesi sözkonusu olmuştur (44).

Sonuçta, coasting OHSS oranlarını azaltmada popüler ve efektif bir metod olmakla birlikte tam olarak bu durumu elimine edemez. Bununla birlikte bu prosedür düşük oosit toplama oranları ile ilişkilidir. Özellikle coasting periodu uzarsa bu daha da belirgindir. Coasting sonrası oosit kalitesi halen tartışma konusudur. Yine E2 azalması sonrası endometriumunda reseptivitesi tartışılmaktadır. Toplanan bilgiler gebelik oranları için tam olarak güvenilir değildir (44).

4.7.3. Erken unilateral folikül aspirasyonu (EUFA)

1991' de foliküler aspirasyonun intrafoliküler hemorajiyi indüklediği, bunun da korpus luteum fonksiyonuna negatif yönde etki ettiği rapor edildi. Bundan beri gelişen folliküllerin iğne ile aspirasyonu içeriğin uzaklaştırılmasıyla folikül maturasyonunun etkileneceği, OHSS' dan sorumlu intraovaryan mekanizmanın modifiye olacağı düşüncesiyle tavsiye edilmektedir. Folliküler aspirasyon konusunda oosit elde edilmesi sırasında ortaya çıkan karşıt görüşlerde mevcuttur. Folliküler aspirasyonun OHSS' unu önleyici etkisinde tetikleyici hCG dozunun yapılma zamanında önem taşımaktadır (44).

1995'de OHSS riski olan 17 hastada ilk defa erken folliküler aspirasyon uygulandı. Uygulama hCG dozundan 12 saat sonra yapıldı. Oosit toplanması ise 36 saat sonra gerçekleştirildi.. hCG sonrası tek överden aspirasyon efektifti ve hCG sonrası 2. Aspirasyondan sonra 6 gün içerisinde OHSS semptomları ortadan kalkmaktaydı. Bu araştırmacılara göre bu yöntem basit, hızlı ve etkiliydi. OHSS'unun gelişimini önlemekle birlikte tedavi sikluslarında gebeliğe imkan tanımaktaydı (96).

1997'de hCG uygulamasından 6-8 saat önce tek taraflı folliküler aspirasyonu irdeleyen prospektif randomize bir çalışma yapıldı. Bir IVF programında OHSS için riskli olan 31 hasta (E2 3269 pg/ml nin üzerinde, 12 mm den büyük 12 den fazla follikül/ tek över) EUFA (n=16) ve tedavisiz grup (n=15) olarak rastgele ayrıldı. EUFA grubunda az sayıda oosit elde edildi. Fertilizasyon, embriyonik klivaj ve gebelik oranları benzerdi. OHSS da EUFA grubunda %25, kontrol grubunda %33 oranında saptandı (%12.5 hafif, %6.6 şiddetli form). Sonuçta bu araştırmacılar hCG

uygulanmasından önceki follikül aspirasyonunun şiddetli OHSS' unu önlemede etkisiz olduğunu ortaya koydular (97).

2 yıl sonra aynı grup hCG uygulamasından 10-12 saat sonra EUFA ile coasting yöntemini yüksek riskli hastalarda (E2 6000 pg/ml nin üzerinde, 18 mm den büyük 15 in üzerinde follikül/over) karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma yaptılar. Karşı overden hCG uygulamasından 35-36 saat sonra oosit elde edildi. Coasting grubunda az sayıda oosit elde edildi. Fakat fertilizasyon, embriyonik klivaj ve gebelik oranları benzerdi. Hiçbir metod şiddetli OHSS gelişimini tam olarak önleyemedi. EUFA grubunda %26.6, coasting grubunda %20 ağır tablo gelişti. Bu yüksek riskli hastaların belirlemedeki kriterlerin yetersizliğine bağlandı (98).

Sonuçta tek overden granüloza hücrelerinin aspirasyonu ile indüklenen intraovaryan kanamanın OHSS için gerekli olan mediatörlerin üretimini sınırlayacağı ve böylece OHSS' nun gelişimini önleyeceği düşünüldü. Yinede araştırılan vakalar bu yöntemin etkisini göstermede etkili değildir. Bu metodun invazif olması, 2 kez oosit elde edilmesi için uğraşılması (bazen anestezi altında) coasting yönteminden daha az uygulanmasının nedenleri olarak gösterilmektedir (44).

4.7.4.Glikokortikoid uygulanması

OHSS için risk altında olanlarda glikokortikoid kullanımı 17 hastalık bir grupta randomize bir çalışmada değerlendirilmiştir. 100mg hidrokortizon oosit elde edilmesiyle birlikte uygulanmış, aynı gün 3-10 mg/gün dozunda başlanıp 5 gün uygulanmış, sonraki 3 gün 2-10mg sonraki 2 gün 10mg/gün dozunda verilmiştir. Kontrol grubunda glikokortikoid tedavisi almayan 14 hasta bulunmaktadır. Ovaryan cevap her iki grupta benzer olurken, tedavi alanların % 41.2' sinde, almayanların %42.9' unda OHSS gelişmiştir. Sadece orta ve ağır formlar karşılaştırıldığında tüm

gruplarda OHSS riski yüksek kalmıştır, (tedavi grubunda sırasıyla %11 ve %6, kontrol grubunda sırasıyla %7 ve %7). Sonuçta araştırmacılar glikokortikoid tedavisinin OHSS'ünü önlemede etkili olmadığını görmüştür (99). Bu çalışmadaki hasta sayısının azlığı sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. OHSS'da inflamatuvar etyolojiyi destekleyen teoriler glikokortikoidler ve inflamatuvar kullanımını tekrar gündeme getirecektir (44).

4.7.5. Makromoleküller ve progesteron

a) Albumin

Albuminin plasma onkotik basmanı arttırarak ve ovaryan orjinli OHSS mediatörlerini bağlayarak OHSS gelişimin önleyeceği düşünülmüştür. Kapiller permeabilite değişiklik gösterdiğinden, onkotik basınçtaki değişiklik OHSS' unu önlemede çok güvenilir değildir. Tavşanlarda sığır serum albumini ile pilot bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Serum protein seviyelerinde artmaya karşılık sığır serum albumin ile tedavi edilen grup karşılaştırılabilir düzeyde kilo artışı ile ve asit formasyonu ile karşı karşıya kalmıştır. Araştırmacılar, albuminin onkotik veya taşıyıcı protein özellikleri üzerine etkisine karşın bu modelde şiddetli OHSS' unun önlenemediğini göstermişlerdir Diğerleri , OHSS' unda etyolojik faktörlerden biri kabul edilen VEGF üzerine albuminin etkilerini değerlendirmiştir. Bu araştırmacılar kültürde insan luteinizan granüloza hücrelerinde human albumin uygulanmasından sonra VEGF mRNA üretiminin arttığını bununda özellikle yüksek E2 seviyesi olanlardan alınan hücrelerde görüldüğünü belirtmişlerdir(44). Pek çok klinik çalışma albuminin OHSS' unu önlemedeki rolü üzerinde durmuştur. Doz 1 veya 5 uygulamadan 10'dan 125 mg a kadar değişmiştir. Uygulama günleri ise oosit elde edilmesinden 1 gün öncesinden 5 gün sonrasına kadar değişmektedir.

Bu nedenlerden ötürü tüm bu sonuçları toplamak imkansızdır. Bazı otörlerin kullandığı dozlar 15-50 gr albumin dozu gibi çok düşük kalmıştır ve kan akımında ancak kısa süre bulunmuştur. Devamlı etki için albuminin her 1-2 günde bir tekrarlanması önerilmektedir (100). Çalışmalar ayrıca yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılan kriterlerin düşük sensitivite ve prediktif değerleri yüzünden de sınırlanmaktadır. Albumin tedavisinin sonrasındaki şiddetli OHSS' ların çoğu gebelikle ilişkili görülmektedir. Bu yüzden IV albumin erken OHSS' unu önlemede geç vakaları önlemekten daha çok etkili olacaktır. İki çalışmada albumin infüzyonu sonrası gebelik oranları belirgin düşüktür; bu uzamış infüzyonun sonucu olabilir (44).

Albuminin implantasyon perioduna yakın uygulanması implantasyon için gerekli bazı faktörleri bağlayarak implantasyonu önleyebilir. Prospektif randomize çalışmalar ve bir retrospektif çalışmanın sonucunda tedavi edilen yüksek riskli 468 hastanın 39'unda (%8.3), tedavi edilmeyen kontrol grubundaki 611 yüksek riskli hastanın 89' unda (%14.6) OHSS'u gelişmiştir. Özet olarak önceki yayınlarda albumin tedavisinin geç, şiddetli OHSS' unu önlemedeki rolünü destekler görüş belirtilmemiştir. Albumin tabloyu iyileştirebilir, ancak erken ve şiddetli OHSS' unu tamamen önleyemez. Çalışmaların sonuçları bir neticeye ulaşmamaktadır. Çok merkezli prospektif randomize bir çalışma bu soruya ayrıntılı yanıt verilmesini sağlayacaktır (44).

b) HAES Solüsyonunun Profilaktik İnfüzyonu

Human albumin uygulaması ile viral enfeksiyon geçişi ihtimalinin olması nedeniyle bazı gruplar benzer fiziksel özelliklere sahip non-biyolojik HAES solüsyonunun kullanılmasını önermişlerdir. HAES' in molekül ağırlığı 200-1000

Kdaltan arasında değişmekte ve intravasküler volümü arttırarak etkili olmaktadır. HAES' in serumda yarılanma zamanı 10 saat olup ayrıca platelet agregasyonunu inhibe eder (44).

101 yüksek riskli hastayı içeren bir çalışmada; (E2 1500 pg/ml nin üzerinde veya 10 dan fazla folikül olan), prospektif, randomize plasebo kontrollü olarak 1000 ml %6' lık HAES solüsyonu embriyo transferinden kısa süre sonra verilmiştir. HAES grubunda bir orta, plasebo grubunda altı orta, bir şiddetli OHSS görülmüştür (101). Hemen arkasından Gökmen ve ark. 2001' de 500 ml %6' lık HAES ve 50 ml %20' lik human albumin veya plasebonun etkisini karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma yapmıştır. Yüksek riskli hasta grubunda E2 3000 pg/ml nin üzerinde veya 20 den fazla oosit mevcuttu. Tüm tedaviler oosit toplanması sırasında uygulandı. Albumin ve HAES grubunda Şiddetli OHSS görülmezken, plasebo grubunda 4 vaka görülmüştür. Albumin grubunda 4, HAES grubunda 5 orta OHSS görülmüştür. Plasebo grubunda ise bu sayı 12 olmuştur. HAES solüsyonu human albumin kadar etkili bunun yanında daha ucuz ve güvenli olduğundan dolayı yazarlar tarafından OHSS' unu önlemede önerilmektedir (102).

c) Yüksek Doz İM Progesteron

Progesteronun OHSS' unu önlemede kullanılmasında etki mekanizmasını açıklayan 3 farklı hipotez vardır. A- Progesteronun östrojen reseptörlerini azaltmasıyla ilgili antiöstrojenik etkisi vasküler endotelde de vardır. B- Prorenin gibi ovaryan hormon sentezini direk inhibe eder. C- Aldosteron antagonisti olarak etki eder (44). Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, OHSS' unu önlemede IV albumin, İM progesteronla karşılaştırılmıştır. Yüksek riskli hastalara (E2 2452 pg/ml nin üzerinde ve 20 den fazla follikül olan); oosit toplanmasıyla başlanarak günde 200 mg İM

progesteron uygulanmış veya %20 albuminden 100 ml IV olarak verilmiştir. Progesteron daha etkili bulunmuştur. Şiddetli form her 2 grupta da görülmemiştir. Buna karşın gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur. (%68-%52.3) (103).

4.7.6.Tüm Embriyoların Kriyoprezervasyonu

Siklus iptalinin tersine, hCG uygulaması, oositlerin toplanması ve sonrasında tüm embriyoların kriyoprezervasyonu da mümkündür. Bu önleme yöntemiyle hastalara hCG uygulanmış olur ve erken dönem OHSS tam olarak ekarte edilemez. Geç dönem OHSS önlenemez. Bu tedavinin pek çok avantajları vardır. Sonraki sikluslarda bu dondurulmuş embriyolar başarılı bir şekilde yerleştirilebilir (44). Bir çalışmada OHSS'unun biyolojik risk işaretlerini gösteren (hCG sonrası günde E2 4722+/-1990pg/ml) 33 hastalık bir grup üzerinde yapılmıştır. Bu araştırmacılar dondurulmuş embriyoların kullanılması ile %27' lik gebelik oranına ulaşmışlardır, iptal edilmiş sikluslarda luteal fazda endometrial biopsi yapılmıştır. Bu biopsilerin yansında yüksek E2 seviyelerine sahip hastalarda, konsepsiyon şansının azaldığı fikrini destekleyen glandüler stromal asenkronizm saptanmıştır. Buda kriyoprezervasyonun değerli bir alternatif olduğu fikrini kuvvetlendirmiştir. Bu seride tek bir şiddetli OHSS saptanmış bu da ne olursa olsun dikkatli takibin önemini bir kez daha ortaya koymuştur (104).

Aynı grup tarafında 3 çalışma daha rapor edilmiştir. İlk çalışmada embriyo transferi yapılan veya yapılmayan tüm IVF siklusları toplanmıştır. E2 seviyeleri ve gebeliklere göre gruplar yapılmıştır. E2 3500 pg/ml' nin altında olduğunda embriyo transferi yapılmayan grupta OHSS' una rastlanmamıştır. E2 değeri 3500 pg/ml nin atanda olup embriyo transferi yapılan hastalarda gebe olmayanlarda ve gebe olanlarda sırasıyla % 2.3 ve % 12 oranında OHSS'u görülmüştür. E2 seviyesi 3500pg/ml nin üzerine çıktığında transfer yapılmayan grupta OHSS oranı %60 (%8 ağır form) 'idi.

Embriyo transferi yapılanlarda ise gebe olmayanlarda %11, olanlarda %57 (%28 ağır) idi. Bir yıl sonra aynı grup E2 seviyesi 3500 pg/ml' nin üzerinde olup (hCG uygulama gününde) elektif kriyoprezervasyon yapılan 78 vaka rapor etmişlerdir. Bunlarda %27 oranında OHSS görülmüştür (%8 ağır form). Embriyolann %71.8' i survi göstermiş, %11.7 implantasyon oranı sağlanmış, siklus başına %26 lık gebelik oranı elde edilmiştir. Bu gebelik oranları aynı çalışma grubunun genel IVF sonuçlarına yakındır. Son olarak bu grup 2 periodu karşılaştırmıştır, ilk grupta hiçbir önleyici yaklaşımda bulunulmamış ve luteal fazda hastalara hCG uygulanmıştır. İkinci grupta kriyoprezervasyon yapılmıştır. E2 değeri 3500 pg/ml' nin üzerinde olup gebe kalanlarda ve kriyoprezervasyon yapılanlarda ağır OHSS azalmıştır. Araştırmacılar sonuçta yüksek E2 seviyesi olan kadınlarda tüm embriyolann kriyoprezervasyonunun OHSS şiddeti ve süresini kısalttığını ancak insidansı, etkilemediğini belirtmişlerdir (105).

Bunlara zıt olarak farklı bir grup yüksek riskli hasta grubunda (E2 4086 pg/ml' nin üzerinde ve 50 den fazla follikül olan), kriyoprezervasyon uygulandığında %1.4 gibi düşük OHSS oranı bildirmişlerdir. Bir çalışmada prospektif randomize çalışılmıştır. Kriyoprezervasyon yapılan 58 hastada daha düşük seçim kriterleri kullanılarak yapılmıştır. E2 1500pg/ml nin üzerinde olan ve 15 den fazla oositi olan hastalar seçilmiştir. Kontrol grubu ise taze embriyo transferi yapıp aynı seçim kriterlerine göre seçilen 67 hastadan oluşuyordu. Gebelik oranları %46.3' e, % 48.3' le karşılaştırılabilir düzeydeydi. Kriyoprezervasyon yapılan 58 siklusa OHSS görülmezken, kontrol grubunda 4 siklus OHSS ile komplike olmuştu. Sonuçta kriyoprezervasyonla takip edilen 26 hasta, coasting yöntemi uygulanan 22 hasta karşılaştırıldı. Bu yazarlar 2 grup arasında OHSS açısından farklılık saptamadı. Fakat,

az sayıda kriyoprezervasyon siklusunu iptal etmek zorunda kaldılar (44). Sadece bir araştırmada kontrol grubuna göre kriyoprezervasyon grubunda OHSS insidansı benzerken gebelik oranlarında düşme rapor edildi (106).

Cevaplanması gereken bir soruda OHSS riskini azaltmak için kriyoprezervasyon yapılan hastalarda GnRH agonistlerinin devam edilip edilmeyeceğidir. Bir grup araştırmacı, GnRH agonistleri hCG uygulandığı gün kesilse dahi LH seviyelerinin GnRH agonistleri ile pituituar supresyon yapılan ve hMG ile ovaryan stimülasyon sağlanan hastalarda 14 gün süreyle düşük kaldığını göstermişlerdir. Tüm embiyoların elektif olarak dondurulması OHSS riskini tamamen elimine etmez; ancak yüksek risk grubunda OHSS' unun beklenen insidansını ve sendromun süre ve şiddetini azaltır. Buna karşılık elektif kriyoprezervasyonunun ovulasyonu tetiklemek amacıyla yapılan eksojen hCG' ye bağılı erken OHSS' unu etkilemeyeceği beklenmektedir (44).

4.7.7. Bir Veya Her İki Overin Elektrokoter veya Laserle Vaporizasyonu

PCOS, OHSS için majör bir risktir. Bazı araştırmacılar bu hastalarda low doz step up rejimine rağmen OHSS gözlemlemiştir. Başka araştırmacılar da önceki OHSS tecrübesinden sonra bu hastalara azaltılmış dozlarda gonodotropin verildiğinde yetersiz ovaryan yanıt olabileceğini belirtmişlerdir. PCOS' unun tedavilerinden biriside overin yüzeyindeki folliküllerin Wedge rezeksiyon veya laparoskopik ovaryen koterizasyondur. Bu tedavi ile ilgili endokrin etkiler serum LH ve androjen seviyelerinde düşme ile birlikte, ovulasyonda düzelme (tedavi edilen vakaların %60' ı), konsepsiyonda artma ve ayrıca multiple gebelik oranları, OHSS ve düşük oranlarında azalma olarak ortaya konmuştur (44). Bazı araştırmacılar da PCOS yakınması olan hastalara IVF tedavisinden önce bu tedaviyi uygulamayı önermektedir (97). Bu tedavi bir veya her iki overe elektrokoter veya laser uygulanabilir. Bunun

istenmeyen yan etkisi ise postoperatif oluşabilecek adezyonlardır. Sonuçta ulaşılan bilgilerin ışığında olası yan etkileri (adezyonlar, ovaryen doku kaybı gibi.) ve invazif karakteri nedeniyle bu yaklaşım OHSS riski olan PCOS' lu hastalarla sınırlıdır ve son çare olarak kullanılmalıdır (44).

4.8. OHSS TEDAVİSİ

4.8.1. HAFİF OHSS

OHSS' nin hafif formu genellikle kendi kendini sınırlayan, 10-14 gün içinde tamamen geriye dönebilen bir form olup aktif tedavi önerilmemektedir. Oral hidrasyonun sağlanması ve hastanın kendini iyi gözetmesi önemlidir. Çoğu bir hafta içinde gerileceğinden hastanın güvenini tekrar kazanması önemlidir. Vakaların küçük bir bölümü orta ve ağır OHSS'ye ilerleyebilir (107).

4.8.2. ORTA OHSS

Bu durumdaki tüm kadınların tam bir fizik muayeneden geçmeleri, asit varlığını belirleyebilmek için abdominal ve pelvik ultrasound yapılması önerilmektedir. Serum sodyum, potasyum, kreatinin, hemotokrit , albumin değerleri belirlenmelidir. Oral sıvı alımına intolerans geliştirecek bulantı veya abdominal ağrının mevcudiyeti , asit nedeniyle gergin abdomen veya ağır OHSS gelişimine neden olabilecek herhangi bir biokimyasal parametrenin olması durumunda hasta hastaneye yatırılmalıdır. Bu durumların yokluğunda hasta ayaktan takip edilebilir. Ayaktan takipte hasta ovarian torsiyon riskini arttıracığından ağır işlerden kaçınılmalıdır. Tamamen bir yatak istirahatinden tromboembolizm riskini arttıracığından kaçınılmalıdır. Hastalara günlük yeterli sıvı almaları ve günlük olarak sıvı alımlarını ve üriner çıkışlarını kaydetmeleri önerilmelidir. Günlük 1000ml' den az üriner çıkışın olması veya alım

ve çıkış arasında 1000 ml den fazla fark olması renal problemlerin ve ağır OHSS' nin habercisi olabileceğinden hasta hastaneye yatırılmalıdır (107).

4.8.3. AĞIR OHSS

OHSS' nin en ağır formunda plazma elektrolitlerinin, hemotokritin, renal ve karaciğer fonksiyonlarının, koagulasyon profilinin ve hemodinamik stabilitenin yakın takibi gerekmektedir. Hemokonsatrasyondan, renal hipoperfuzyondan ve tromboembolik fenomenlerden kaçınmak için ve önlemek için sıvı replasmanı gereklidir (107).

4.8.4. KLİNİK TAKİP

Vital bulgular (nabız, tansiyon, ateş, solunum sayısı) 4 saatte bir kaydedilmelidir. Ağırlık ve karın çevresi günlük ölçülmelidir. Büyümüş overlerden dolayı pelvik ve abdominal muayene çok nazikçe yapılmalı ve ovaryan çap ve asitin değerlendirilmesi için transvajinal veya abdominal ultrasound yapılmalıdır. Damar yolu açılmalı ve eğer idrar çıkışı 50ml/saat ten az ise kateter yerleştirilmelidir. Tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri ve koagulasyon profili günlük olarak tekrarlanmalıdır. Tam kan sayımında hemotokrit OHSS' nin ciddiyetini ve tedaviye yanıtı göstermektedir. Hemotokriti >45 olan hastalar terapi için hospitalize edilmeli (107), ve hemotokriti>55 olan hastalar kritik durum için bir işaret olarak algılanmalıdır (108). Her ne kadar stres durumlarında da lökositoz görülürse de lökositoz derecesi hemokonsatrasyonun diğer bir göstergesidir (109).

4.8.5. İntravenöz sıvı seçimi

Seçilecek infüzyon sıvısı normal salin olup, 150 ml/h ile başlanmalıdır. Renal çıkış 30-50ml/h olana kadar saatte 25 ml arttırılabilir. Bir kere bu ürünler çıkış

yakalandığında sıvı alımı buna göre saatlik olarak ayarlanmalıdır; eğer üriner çıkış >50ml/h ise i.v sıvılar azaltılmalıdır. Tipik olarak hiperkalemi mevcut olacağından ringer laktat ve diğer potasyum içeren sıvılardan kaçınılmalıdır. Taze donmuş plazma, dextran veya mannitol gibi plazma volüm genişleticilerin kullandığı aşırı sıvı kayıpları nadirdir. Çok ağır vakalarda renal arterde vazodilatasyona neden olarak renal kan akımını arttıran ,böylece renal fonksiyonları koruyan dopamin (5mcg/kg/dk) kullanılabilir (107).

4.8.6. Kolloid solusyonlarının seçimi

Bir kere sıvı dengesi ve uriner çıkış kontrol altına alındıktan sonra, dikkatler serum proteinlerini yerine koymaya yöneltilmelidir. Eğer serum albumin seviyesi 30g/l den daha düşükse intravenöz olarak 200ml %20 lik albumin verilmelidir. Serum değerlerindeki günlük fluktasyonlara göre bu günlük olarak tekrarlanabilir. Verilen albuminin bir kısmının peritoneal kaviteye kaçacağı da akılda tutulmalıdır (107).Albuminin yan etkilerinden kaçınmak için ağır OHSS'nin tedavisinde HES önerilmektedir (110).

4.8.7. Alternatif Yaklaşım

Balash ve ark. İntravasküler sıvı kaybını ve hiponatremiyi düzeltmek için tuz solusyonlarının uygun olmadığını ve daha fazla asit oluşumuna neden olduğunu düşünmüşlerdir. Daha da ötesi ACE inhibitörleri veya anjiotensin antagonistlerinin arteryel hipotansiyonu daha da agra ve edeceklerini ve non steroid antiinflammatuar ilaçların renal kan akımını sağlayan renal prostaglandinleri antagonize ederek renal hasarı arttıracaklarını düşünmüşlerdir. Hatta medikal tedavinin sirkulatuar fonksiyonu sürdüreceği şekilde ve sodyum ve suyun net negatif balansını sağlayacak şekilde intraabdominal sıvıların mobilize olması gerektiğini bildirmişlerdir. Bunun

yatak istirahati, diyetten sodyum kısıtlanması, plasma volüm genişleticiler ve natriüretik ajanları içeren alternatif bir tedavi yaklaşımı ile sağlanabileceğini düşünmüşlerdir. OHSS' de düşük tuzlu albuminin volüm genişletici seçenek olduğu düşünülmüştür. Diüretik tedavini amacı renal sodyum retansiyon mekanizmalarını bloke etmek ve böylece urin miktarını ve sodyum atılımını arttırmaktır. Bu terapötik yaklaşım kullanılarak tedaviden 2 gün sonra hızlı bir düzelme gözlemlenmiştir. Bununla beraber, bu tedavi yaklaşımı henüz geniş kabul görmemişti (107).

4.8.8. Farmakolojik Ajanlar

Analjezik ve antiemetiklerin kullanımı yaygın olarak kabul görmekle beraber, OHSS' de değeri olan çok az ilaç vardır. Non steroid antiinflammatuar ilaçlardan antiprostaglandin aktivitelerinden dolayı kaçınılmalıdır. OHSS gibi yüksek renin durumlarında, renal vazokonstrüktör etkiler prostaglandinlerin vazodilatatör etkileri ile dengelenmekte ve renal kan akımı sağlanmaktadır (107). Bu koruyucu etki önlendiğinde renal hasar daha da ileri gidebilir. Hatta hayvan deneyleri indometazin ile asit formasyonunun gerilemediği gösterilmiştir (111). Borenstein ve ark. indometasinle tedavi edilen hastaların ne asit miktarında ne klinik durumlarında iyileşme görmediler. Balasch ve ark. OHSS' de prostaglandin inhibitörlerinin kullanımının renal yetmezliği indükleyebileceğini bildirmişlerdir. Hastanın hareket kısıtlılığı ve OHSS ile ilişkili olabilecek tromboembolik fenomenlerden dolayı, derin ven trombozu profilaksisi önerilmektedir. Heparinin konvansiyonel veya düşük moleküler ağırlıklı formları ve elastik tubuler çoraplar önerilmektedir. Diüretiklerden, intravasküler alandan sıvıyı ulaştırarak diürece neden olduklarından ve asit üzerine etkileri olmadığından kaçınılması önerilmektedir (107).

Thaler ve ark. Diüretik kullanımının sendromun gidişatı üzerine etkisi olmadıklarını bildirmişlerdir (112).

Antihistaminiklerin, tavşan modellerinde OHSS gelişimini önlediği gösterilmiştir. Hatta H1 reseptör blokajının asit oluşumu bloke ettiği ve ovarian çap artımını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte diğer çalışmalarda H1 veya H2 reseptör blokajının bir etkisinin olduğu veya yükselmiş histamin seviyeleri bildirilmemiş. Histaminin OHSS' de mediatör olduğu veya antihistaminiklerin OHSS tedavisinde rolleri olduğuna dair memnuniyet verici kanıtlar bulunmamaktadır (107). Aboulghar ve ark . Endojen proteinlerin, eksojen proteinlere göre transfüzyonunun daha tercih edilebilir olduğu temeline dayanarak asit sıvısının sistemik sirkulasyona oto transfüzyonunun bir tedavi olduğunu düşünmüşlerdir (113). Bununla birlikte, bu durum inflammatuar sitokinlerin plazma seviyelerini yükseltebilir, böylece kapiller hiperpermeabilityyi arttırabilir ve ekstravasküler sıvı şiftlerini ağız edebilir. Bu nedenle ve kontaminasyon riskinden dolayı aspire edilen sıvının ototransfüzyonundan kaçınılmasının uygun olduğu düşünülmüştür (107).

4.8.9. Cerrahi Tedavi

Asit, respiratuar distes gibi hayatı tehdit eden bir duruma neden olabilir. Asit drenajının semptomatik olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. İntraperitoneal hemoraji ,çapı artmış overeleri veya barsakları zedeleme riskine karşı parasentezin USG eşliğinde yapılması önerilmektedir. Birçok yazar parasentez sonrası anlamlı iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (107). Delbeare ve ark. Bu dramatik iyileşmeyi ortamdan çok fazla angiotensinII' nin uzaklaşmasına bağlamışlardır (86). OHSS' nun tedavisinde parasentez ve albumin ile tedavinin birlikte yapılması henüz yayınlanmıştır (114). Laparoskopinin OHSS' de çok az bir rolü vardır. Cerrahi daha

çok torsiyon, kist rüptürü veya hemorajik kist gibi adnexiyel komplikasyonlar nedeniyle gerekmektedir. Bu hastalar sıklıkla akut batın tablosu gösterirler. OHSS çözülmeyen önce hemotokritin ani ve seri düşüşü intraperitoneal hemorajinin tek habercisi olabilir. Eğer eksploratif laparotomi gerekiyorsa, süre mümkün olduğu kadar kısa tutulmalı ve sıklıkla normal çaplara geri dönüşüm olacağından overler korunmalıdır. Adneks iskemik görülüyorsa bile, torsiyone olmuş adneksi çözmek mümkün olabilir. Laparoskopik olarak torsiyone olmuş kistin detorsiyonu başarıyla yapılmıştır (107). Böyle bir konservatif yaklaşımın, postoperatif nekroz gibi nadir olan komplikasyonu da yayımlanmıştır (115).

4.9. SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODULATÖRLERİ

Selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERM) trifeniletilen ve benzotiofenler olmak üzere iki kimyasal gruba ayrılırlar. Trifeniletilen grubunda klomifen, tamoksifen ve toremifen bulunurken, raloksifen benzotiofen ailesinde yer almaktadır (116). Raloksifen ve tamoksifen, yapısal olarak geniş bir grup olup, östrojen reseptörlerine bağlanırlar ve hedef dokularda kimyasal yapılarına ve spesifik özelliklerine bağlı olarak etkilerini ortaya çıkarırlar (7). Raloksifen ve tamoksifen, kısa etkili selektif östrojen reseptör modulatörleridirler (8).

4.9.1. Tamoksifen

Tamoksifen öncelikle bir kontraseptif olarak düzenlenmiş, non steroid trifenil etilen bir antiöströjendir. Sonradan foliküler büyümeği uyardığı bulunmuş olup, Avrupa 'da bir ovulasyon indüksiyon ajanı olarak kullanılırken, sonradan ABD' de de sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları tamoksifenin meme kanserinde supresif etkileri bulunmuş olup, göğüs kanseri tedavi ve profilaksisinde tüm dünyada kullanılan bir ajan olmuştur (117). Tamoksifen östrojen reseptörlerine

17 β estradiole göre yaklaşık 20 kat daha az bağlanmaktadır. Tamoksifen oral alındıktan sonra yaklaşık 5 saat sonra pik konsantrasyonuna ulaşmakta olup, terminal eliminasyon yarı ömrü 5-7 gün olup primer olarak feçesle atılmaktadır (116). Tamoksifenin meme dokusundaki antiöstrojen aktivitesi hem hücre kültürlerinde hemde hayvan modellerinde yaygın olarak çalışılmıştır. Tamoksifenin östrojenin stimule ettiği MCF-7 büyümesini hem insan memesi tümör hücrelerinde invitro olarak inhibe ettiği, hem de bu hücreler farelere implante edildiğinde inhibe ettiği gösterilmiştir. Tamoksifen axiller nod negatif göğüs kanserli menapozal hastalarda veya aksiler nod pozitif göğüs kanserli postmenapozal hastalarda adjuvan terapide kullanılmaktadır. Aynı zamanda erkek ve kadınlarda metastatik göğüs kanserinde de etkili bulunmuştur. Yeni olarak tamoksifen, yüksek riske sahip kadınlarda göğüs kanseri riskini azaltmak için de kullanılmaya başlanmıştır. Tamoksifenin göğüste antitümör etkisi, östrojenin proliferatif etkisini östrojen reseptörlerine kompetitif bağlanarak inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (116). Tamoksifenin meme tümörlerinde hücre yoğunluğunu azaltmasının VEGF salınımının azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Yine Lee JE ve ark. Göğüs kanserli hücrelerde yaptıkları çalışmada östrojenin VEGF mRNA sentezinin arttırdığını, tamoksifenin ise inhibe ettiğini göstermişlerdir (118). Buna ters olarak tamoksifen iskelet sistemi, uterus ve bir kısım kardiovaskuler riskte östrojen agonisti etki göstermektedir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar tamoksifenin iskelet sistemi üzerine yararlı etkilerini bildirmişler de henüz osteoporozda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tamoksifenin serum total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolünü, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolünü ve trigliseridleri etkilemeden düşürdüğü bildirilmiştir. Tamoksifenin bugünkü çalışmalarla kardiovaskuler

hastalıklarda anlamlı yararlı etkisinin olduğu söylenemez. Tamoksifen kullanımını sınırlandıran durumlardan bazıları endometrial kalınlıkta artma, endometrial polip, endometrial hiperplazi olup, özellikle endometrial kanser riskinde yaklaşık 2-4 katlık artış gibi yan etkilerdir. Yine anormal vajinal kanama, adet düzensizliği, sıcak basmaları, atrofik vajinit, artmış tromboemboli riski tamoksifen ile ilişkilendirilen yan etkilerdir (116). Tamoksifen tedavisinin ovariektomize ratlarda kemik kaybını önlediği ve kemik dansitesini koruduğu bildirilmiştir (119). Tamoksifenin trigliseridlerin plazma konsantrasyonunu arttırdığı, ortalama LDL moleküler ağırlığını azalttığı fakat plazma total LDL ve HDL konsantrasyonu üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Etkisi anlamlı olmamakla birlikte tamoksifen tedavisinin koroner arter aterosklerozunu azalttığı bildirilmiştir (120). Tamoksifenin immatur veya overektemize ratlarda uterin ağırlık ve uterin histoloji üzerine parsiyel östrojen agonist etkileri gözlemlenmiştir (119). Tamoksifen DNA'ya kovalent olarak bağlandığından ratlarda güçlü bir hepatokanserojen olduğu ve ratlarda yüksek tamoksifen dozlarının kataraktı indüklediği bildirilmiştir (116).

4.9.2. Raloksifen

Raloksifen olarak ilk olarak 1997'de USA'da postmenapozal osteoporozun önlenmesinde ve yakın olarak da postmenapozal osteoporozisin tedavisinde kullanılmıştır. Raloksifen iskelet sisteminde, serum lipid metabolizması ve koagülasyon faktörleri üzerinde östrojen agonisti gibi etki gösterirken uterus ve meme üzerine östrojen antagonisti olarak etki göstermektedir. Raloksifen, 17 β -östradiole benzer şekilde östrojen reseptörlerine bağlanmaktadır. Raloksifen oral alımdan sonra hızla absorbe olup, yaygın bir ilk geçiş glukoronidasyona uğrayıp ve enterohepatik siklusa geçmektedir. Raloksifenin sitokrom p-450 yolu ile metabolize

olduğuna dair henüz kanıt yoktur. Yaklaşık %60'ı absorbe olmaktadır. Farmakokinetik ve metabolik çalışmalarda raloksifenin 27.7 saatlik yarı ömrü olup, primer olarak feçes ile atılmaktadır. Raloksifenle yapılan birçok deneysel çalışmada iskelet ve kardiovasküler sistemde östrojen agonisti etkileri görülürken, uterus ve meme dokusunda östrojen antagonisti etkileri görülmüştür (116). Raloksifenin, postmenapozal kadınlarda serum VEGF düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (9). Saitta A ve ark. Postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi ve raloksifenin nitrik oksid, endotelin-1 plazma seviyeleri üzerine yaptıkları çalışmada 6 aylık tedavi sonrası raloksifenin plazma endotelin-1 seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir (121).

Overektomize ratlarda yapılan postmenapozal osteoporozda raloksifen kemik kaybını önlemiş olup, kemik rezorpsiyonunu azaltmış olup ve kemik direncini arttırmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada raloksifen insan düşük dansiteli lipoprotein (LDL)' nin invitro oksidasyonunu östrojene göre daha potent bir şekilde inhibe etmiştir. Raloksifen aynı zamanda tavşan koroner arterlerinde endotelyuma bağımlı nitrik oksidle ilgili bir mekanizma ile arteryal relaksasyonu sağlamıştır. Tavşan ve ratlarda raloksifenin uterin histoloji ve uterin ağırlık, euzonofil peroksidaz aktivitesi üzerine etkisi gözlenmemiştir. Raloksifenin invivo ve invitro olarak memeli tümörleri üzerine anti östrojenik aktivitesi gösterilmiştir. Raloksifenin insan meme tümörlerinde MCF-7' nin östrojen bağımlı proliferasyonunu invitro olarak inhibe etmiş. Raloksifen östrojen gibi postmenapozal osteoporozu olan veya olmayan bayanlarda kemik turnoverını azaltıp kemik kaybını önlemekte, vertebral kırık riskini de azaltmaktadır (116).

Raloksifenin lipid metabolizması üzerine östrojen agonisti etkiler mevcuttur. Serum total ve LDL kolesterolunu, HDL kolesteronu etkilemeden ve trigliseridleri yükseltmeden düşürdüğü bildirilmiş, fibrinojen ve lipoprotein a konsantrasyonunu anlamlı derecede düşürdüğü, HDL2 konsantrasyonu yükselttiği ama plasminojen aktivatör inhibitör-1 konsantrasyonunu anlamlı derecede etkilemediği bildirilmiştir. Plazma homosistein konsantrasyonu, ateroskleroz riski, tromboembolik hastalıklar ve C-reaktif protein konsantrasyonları raloksifen ile düşmüştür (116). Birçok çalışma hormon replasman tedavisinin koroner arter hastalıklarını azalttığını bildirmesine rağmen, yakın olarak HERS (heart and Oestrogen/Progestin Replacment therapy) tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü geniş bir çalışmada bu etkisi kanıtlanmamıştır (122). Raloksifenin kardio koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmalar devam etmekte olup muhtemelen 5-7.5 yıl içinde sonuçlanacaktır. Daha da önemli olarak osteoporozu bulunan ve göğüs kanseri öyküsü bulunmayan 7705 kadında yapılan bir çalışmada 40 aylık raloksifen tedavisi sonrası göğüs kanseri insidensini %76 azalttığı bildirilmiştir. Üç yıllık raloksifen terapisinin endometrial kalınlığı artırmadığı, vajinal kanama, endometrial hiperplazi veya endometrial kansere yol açmadığı bildirilmiştir. Raloksifenin ciddi ama nadir yan etkilerinden derin ven trombozu, pulmoner embolizmi içeren venöz tromboembolizm olarak bildirilmiştir. Bu risk östrojen ve tamoksifene benzer oranda bulunmuştur (116).

İleri sürülen bu bilgiler ışığında OHSS'un önlenmesi ve tedavisinde selektif östrojen reseptörleri olan raloksifen ve tamoksifenin yeri olabilir düşüncesiyle şimdiye kadar OHSS' in önlenmesi ve tedavisinde raloksifen ve tamoksifenin etkisi araştırılmadığından bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan ovaryan

hiperstimülasyonun ve tedavisinde raloksifen, tamoksifen kullanımının ovaryan folikül rezervi ve VEGF, Endotelin-1 üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında (FÜTDAM) yapıldı. 35 adet 41-49 gram ağırlığında, 22 günlük immatür dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden izin alındı ve çalışma projelendirildi. Çalışma süresince ratlar otomatik olarak ayarlanmış 12 saat ışık 12 saat karanlık fotoperiyodunda ayrı ayrı beşerli kafeslerde tutuldu. Rastgele seçilen 25 rata 10 IU FSH dört gün ardışık olarak subkutan verildi ve beşinci gün 30 IU human koryonik gonadotropin verilerek ovaryan hiperstimülasyon oluşturuldu. OHSS modelinin ratlarda ortaya çıktığı Ohba ve ark. (3)' nın kullandıkları ağırlık artışının tespiti ve günlük hematokrit artışının takibi ile gösterildi. Ratlarda OHSS' nin oluşturulduğu gösterildikten sonra altıncı gün;

Grup 1(n=5) : 27 günlük normal ratlar.

Grup 2 (n=5): 27 günlük OHSS oluşturulan grup.

Grup 3 (n=5) : 35 günlük normal rat grubu.

Grup4 (n=5) : 35 günlük OHSS' li ratlarda herhangi bir müdahale yapılmadan ovaryan folikül rezervi bakılacak grup.

Grup 5 (n=5) : 3mg/kg oral raloksifen tb. (Evista tb, Lilly Inc. İngiltere) 7 gün verilen grup.

Grup 6 (n=5): 1mg/kg oral tamoksifen tb. (Nolvadex tb, Astra Zeneca Inc. İngiltere) 7 gün verilen grup.

Grup 7 (n=5): 3mg/kg oral tamoksifen tb. 7 gün verilen grup.

35. gün bütün ratlara dekapitasyonla ötenazi uygulandı. Her rattan yaklaşık olarak 3 cc kan alındı. VEGF ve Endotelin-1 düzeyi bakılması için 2500 devir/dk' da 4 dakika santrifüj edilip serumları ayrıştırılarak, biyokimyasal tetkik yapılarına kadar -20 C'de saklandı. VEGF ölçümü için Raybio Mouse VEGF ELISA Kit (Cot: ELM-VEGF-001, USA) endotelin ölçümü için Phoenix Pharmaceuticals, inc. Endothelin-1 E/ a Kit (Cot: EK-023-01, USA) kullanıldı. Batınları açılan ratların overleri eksplore edildi. Overler histopatolojik inceleme için çıkartıldı. Over dokusu histolojik inceleme için %10'luk formaldehitte fikse edilerek, parafin bloklara gömüldü, 4 mikrometre kalınlığında 5 adet seri kesit alınarak her over için ortalama folikül sayısı hesaplandı. Kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak ışık mikroskopisi altında over folikül rezervi tespiti için incelendi.

Klinik Parametreler: Rat yaşı (gün), Rat ağırlığı (gram).

Hazırlanan preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı (123). Atretik foliküller, Korpus luteum, Korpus albicans sayıldı. Toplam korpus hesaplandı. Korpus luteum içi anjiogenesiz varlığındaki gerileme ve ovaryan stromada fibrozis varlığı incelendi. Korpus luteum içi anjiogenesizdeki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok=0p, var=1p, Çok var=2p) oluşturuldu. Overdeki folikül kisti sayıldı. Overdeki folikül kisti için ayrıca nominal skala (makroskobik olarak yok=0p, var=1p) da oluşturuldu.

Laboratuvar Parametreleri: Serum VEGF ve Endotelin-1 düzeyinin ELİSA ile tayini . Her rat başına over ağırlığının tespiti.

İstatistiksel Parametreler: SPSS 9.0 programı kullanıldı. İstatistiksel parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wellis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. G1 ve G2 karşılaştırılırken, Mann Whitney U testi kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. G3 – G7’de Kruskal Wellis testi yapıldı, $p < 0.05$ bulunan parametreler için Mann Whitney U test kullanıldı. Önemlilik enflasyonunu önlemek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı, $p < 0.025$ anlamlı kabul edildi.

6. 6. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen yedi grupta deney başarı ile tamamlandı. Tüm gruplarda bakılan parametrelerin mean ve standart deviasyon değerleri tablo-1' de verilmiştir.

G1 ve G2 karşılaştırılırken, Mann Whitney U testi kullanıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

G1-G2 ile karşılaştırıldığında over folikül rezervi G2'de anlamlı olarak düşük ($p<0.05$, Mann Whitney U test), atretik folikül sayısı, serum endotelin-1 değerleri, 4. ve 6. gün rat kiloları, 4. ve 6. gün rat hemotokrit değerleri ve 6.gün total over ağırlığı G2'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$, Mann Whitney U test). VEGF serum seviyesi (2717 ± 324 ; 1777 ± 1016), tersiyer folikül sayısı (4.4 ± 1.1 ; 2.8 ± 3.1) G2'de yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0.05$, Mann Whitney U test). Primordial folikül sayısı (25.4 ± 10.2 ; 11 ± 10.2), primer folikül sayısı (19.8 ± 4 ; 16.4 ± 2.8), sekonder folikül sayısı (12.8 ± 2.8 ; 10.8 ± 3.1) G2' de düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$, Mann Whitney U test).

G3 – G7'de Kruskal Wellis testi yapıldı, $p<0.05$ bulunan parametreler için Mann Whitney U test kullanıldı. Önemlilik enflasyonunu önlemek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı, $p<0.025$ anlamlı kabul edildi.

G3-G4 ile karşılaştırıldığında total over ağırlığı, 4. , 6. ve 13. gün rat kiloları , 4. , 6., ve 13. gün rat hemotokritleri G4' te anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.025$, Mann Whitney U test). VEGF serum seviyeleri (2250.2 ± 952.2 ; 1596 ± 1113), serum endotelin-1 değerleri (0.9 ± 0.1 ; 0.8 ± 0.1) sekonder folikül sayısı (14.4 ± 4.3 ; 9.6 ± 5.8), tersiyer folikül sayısı (2.2 ± 0.8 ; 1.4 ± 1.1), total corpus luteum sayısı (1.8 ± 1.8 ; 0.0 ± 0.0), korpus luteum içi damarlanma (0.4 ± 0.5 ; 0.0 ± 0.0), fibrozis

(0.4 ± 0.5 ; 0.0 ± 0.0), atretik folikül sayısı (2.6 ± 2.0 ; 0.4 ± 0.5) G4'te G3'e göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test). G3'te G4' e göre over folikül rezervi (49.4 ± 7.6 ; 45 ± 11), primordial folikül sayısı daha yüksek olmasına rağmen (17.8 ± 13.8 ; 8.4 ± 5) istatistiksel fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test).

Tablo-1 Tüm gruplarda bakılan parametrelerde mean ve standart deviasyon değerleri

Parametreler	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7
Primordial Folikül s.	25±12	11± 10.2	17.8 ±13.8	8.4 ± 5.0	7.8 ± 8.2	5.2 ± 1.5	10 ± 6
Primer folikül s.	19 ± 4	16.4± 2.8	20.6 ± 4.2	20 ± 7.5	9 ± 1	17.4 ± 3.4	23.2 ± 11.5
Sekonder folikül s.	12±2.8	10.8± 3.1	9.6 ± 5.8	14.4 ± .3	5 ± 1.2	9.2 ± 1.8	11.2 ± 3.1
Tersiyer folikül s.	2.8±3.1	4.4 ± 1.1	1.4 ± 1.1	2.2 ± 0.8	0.4 ± 0.5	2 ± 1.2	1 ± 0.7
Over folikül rezervi	60±1.5	42.6±10.	49.4 ± 7.6	45± 11.1	22.2± 7.6	33.6 ± 4.8	45.4 ± 6.5
Korpus luteum s.	—	—	—	1.8 ± 1.8	5 ± 5.3	3.4 ± 3.2	3 ± 2.3
Korpus albicans s.	—	—	—	—	—	-	-
Total korpus	—	—	—	1.8 ± 1.8	5 ± 5.3	3.4 ± 3.2	3 ± 2.3
Folikül kisti s.	—	—	—	—	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.9	—
Korpus içi damarlanma	—	—	—	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5
Fibrozis	—	—	—	0.4 ± 0.5	—	—	0.8 ± 0.4
Atretik folikül s.	0.6±0.9	3.4 ± 1.9	0.4 ± 0.5	2.6 ± 2	1.8 ± 1.1	2.6 ± 1.3	2 ± 0.7

VEGF (pg/ml)	1777±1016	2717±	1596±1113	2250±952	1938±	5482±790.3	7015± 220.2
		324			1200		
Endotelin-1 (ng/ml)	0.55 ± 01	0.8 ± 01	0.8 ± 0.1	0.9 ±0.1	0.7 ± 0.2	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5
kilo 0.gün	45 ± 2.3	44.4 ± 3	37 ± 16.8	45.6 ± 2.8	46.6 ± 1.5	45 ± 1.5	48.2 ± 0.8
kilo 4.gün	54 ± 1.4	63.4 ± 3.	53.4 ± 1.1	58.6 ± 2.6	62 ± 2.8	60.6 ± 4.3	63.8 ± 2.6
kilo 6.gün	60 ± 2.1	69 ± 4.1	61.4 ± 2.3	71.8 ± 2.1	73.2 ± 2.6	71 ± 5	82 ± 1.6
kilo 9.gün	—	—	70 ± 2.4	74.8±37.4	84.4 ± 1.3	87.6 ± 10.1	97.4 ± 3.2
kilo 13.gün	—	—	83.6 ± 1.1	105.6±3.6	96.8 ± 3.3	98 ± 4.5	107.8 ± 4.5
Htc (%) 0.gün	37 ± 1.3	37.6 ± 1.	37.6 ± 1.5	30.2 ±	37 ± 1	37.4 ± 1.9	36.6 ± 2.8
				14.1			
4.gün	37 ± 0.6	40.6 ± 1.	39.4 ± 0.9	38.6 ± 1.3	39.2 ± 0.8	39.4 ± 0.9	37.8 ± 1.6
Htc (%) 6.gün	37 ± 0.8	42 ± 1.2	40 ± 1.8	45.2 ± 0.8	42.2 ± 0.8	41.8 ± 0.4	44 ± 1.6
Htc (%) 9.gün	—	—	38.6 ± 1.1	44.6 ± 0.5	41.6 ± 2	39.4 ± 0.9	46.6 ± 0.5
Htc (%) 13.gün	—	—	38.2 ± 1.3	42.2 ± 0.8	39.4 ± 0.9	38.4 ± 2.1	40.2 ± 1.1
Over ağırlığı (gr)	53 ± 7	69.4 ± 7.	60.6 ± 5.8	123±18.2	100.8± 7.5	101 ± 13	120.4 ± 19.4

G3-G5 ile karşılaştırıldığında primer folikül sayısı, over folikül rezervi G5' te anlamlı olarak düşük ($p<0.025$, Mann Whitney U test), total over ağırlığı, 4. , 6. , 9. ve 13. gün rat kiloları , 6.gün rat hemotokrit değerleri G5'te anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.025$, Mann Whitney U test). G5'te G3'e göre serum VEGF değerleri (1938.8 ± 1200.8 ; 1596 ± 1113.3), total corpus luteum sayısı (5.0 ± 5.3 ; 0.0 ± 0.0), kistik folikül sayısı (0.4 ± 0.5 'e karşılık 0.0 ± 0.0), korpus luteum içi damarlanma (0.2 ± 0.4 'e karşılık 0.0 ± 0.0), atretik folikül sayısı (1.8 ± 1.0 ; 0.4 ± 0.5) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). G3'te G5'e göre serum endotelin-1 değerleri (0.8 ± 0.1 ; 0.7 ± 0.2), primordial folikül sayısı (17.8 ± 13.8 ; 7.8 ± 8.2), sekonder folikül sayısı (9.6 ± 5.8 ; 5 ± 1.2), tersiyer folikül sayısı (1.4 ± 1.1 ; 0.4 ± 0.5) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test).

G3-G6 ile karşılaştırıldığında over folikül rezervi G6' da anlamlı olarak düşük bulunmuş olup ($p<0.025$, Mann Whitney U test), korpus luteum sayısı, total corpus sayısı, korpus luteum içi damarlanma, atretik folikül sayısı, VEGF serum seviyeleri, over kilosunu, 4. ,6. ve 13. gün rat kiloları G6'da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.025$, Mann Whitney U test). G3'te G6'ya göre primordial folikül sayısı (17.8 ± 13.8 ; 5.2 ± 1.5), primer folikül sayısı (20.6 ± 4.2 ; 17.4 ± 3.4) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). G6'da G3'e göre endotelin-1 serum değerleri (1.2 ± 0.4 ; 0.8 ± 0.1), kistik folikül sayısı (0.4 ± 0.9 ; 0.0 ± 0.0), tersiyer folikül sayısı (2 ± 1.2 ' e karşılık 1.4 ± 1.1) yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test).

G3-G7 ile karşılaştırıldığında, korpus luteum sayısı, total korpus sayısı, korpus luteum içi damarlanma, atretik folikül sayısı, fibrozis, VEGF serum değerleri, over

ağırlığı , 4., 6. , 9. ve 13.gün rat kiloları, 6., 9. ve 13. gün rat hemotokrit değerleri G7 de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.025$, Mann Whitney U test). G3'te G7'e göre over folikül rezervi (49.4 ± 7.6 ; 45.4 ± 6.5), primordial folikül sayısı (17.8 ± 13.8 ; 10 ± 6) yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). Endotelin-1 serum değerleri G7'de (1.3 ± 0.5 ; 0.8 ± 0.1) yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test).

G4-G5 ile karşılaştırıldığında over folikül rezervi, primer folikül sayısı, sekonder folikül sayısı, tersiyer folikül sayısı, over kilosu, 13. gün rat kilosu, 6. , 9. ve 13. gün rat hemotokrit değerleri G4' te anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.025$, Mann Whitney U test). G4'te G5'e göre serum VEGF değerleri (2250 ± 952 ; 1938 ± 1200), endotelin-1 serum değerleri (0.9 ± 0.1 ; 0.7 ± 0.2), fibrozis (0.4 ± 0.5 'e karşılık 0.0 ± 0.0), atretik folikül sayısı (2.6 ± 2 ; 1.8 ± 1.1) yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). G4'te G5'e göre total corpus luteum sayısı (1.8 ± 1.8 ; 5 ± 5.3), kistik folikül sayısı (0.0 ± 0.0 ; 0.4 ± 0.5) daha düşük olmasına rağmen istatikselsel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test).

G4-G6 ile karşılaştırıldığında , serum VEGF değerleri G6' da anlamlı olarak yüksek ($p<0.025$, Mann Whitney U test) bulunmuş olup, 6. , 9. ve 13.gün rat hemotokrit değerleri ise anlamlı olarak düşük ($p<0.025$, Mann Whitney U test) bulunmuştur. G4' te G6' ya göre over folikül rezervi (45 ± 11.1 ; 33.6 ± 4.8), primordial folikül sayısı (8.4 ± 5.0 ; 5.2 ± 1.5), primer folikül sayısı (20 ± 7.5 ; 17.4 ± 3.4), sekonder folikül sayısı (14.4 ± 4.3 ; 9.2 ± 1.8), fibrozis (0.4 ± 0.5 ; 0.0 ± 0.0), over kilosu (123 ± 18.2 ; 101 ± 13) daha yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak

fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). G4' te G6'ya göre endotelin-1 serum değerleri (0.9 ± 0.1 ; 1.2 ± 0.4), total corpus luteum sayısı (1.8 ± 1.8 ; 3.4 ± 3.2), corpus luteum içi damarlanma (0.4 ± 0.5 ; 1.2 ± 0.4), kistik folikül sayısı (0.0 ± 0.0 ; 0.4 ± 0.9) daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test).

G4-G7 ile karşılaştırıldığında serum VEGF değerleri, 4. ve 6. gün rat kiloları, 9. gün rat hemotokrit değerleri G7'de anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.025$, Mann Whitney U test), 13. gün rat hemotokriti G7'de anlamlı olarak düşük ($p<0.025$, Mann Whitney U test) bulundu. Over folikül rezervleri benzer bulundu (45 ± 11.1 ; 45.4 ± 6.5). G4'te G7'e göre endotelin-1 serum değerleri (0.9 ± 0.1 ; 1.3 ± 0.5), primordial folikül sayısı (8.4 ± 5.0 ; 10 ± 6), primer folikül sayısı (20 ± 7.5 ; 23.2 ± 11.5), fibrosiz (0.4 ± 0.5 ; 0.8 ± 0.4), total corpus luteum sayısı (1.8 ± 1.8 ; 3 ± 2.3), korpus luteum içi damarlanma (0.4 ± 0.5 ; 1.4 ± 0.5) daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). G4'te G7'e göre sekonder folikül sayısı (14.4 ± 4.3 ; 11.2 ± 3.1), atretik folikül sayısı (2.6 ± 2 'e karşılık 2 ± 0.7) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test).

G5-G6 ile karşılaştırıldığında, G6' da primer folikül sayısı, sekonder folikül sayısı, korpus luteum içi damarlanma, serum VEGF serum değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.025$, Mann Whitney U test). G5' te G6' ya göre over folikül rezervi (22.2 ± 7.6 ; 33.6 ± 4.8), serum endotelin-1 seviyesi (0.7 ± 0.2 ; 1.2 ± 0.4), tersiyer folikül sayısı (0.4 ± 0.5 ; 2 ± 1.2), atretik folikül sayısı (1.8 ± 1.1 ; 2.6 ± 1.3) daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.025$, Mann Whitney U test). G5'te G6'ya göre primordial folikül sayısı (7.8 ± 8.2 ; $5.2 \pm$

1.5), total corpus luteum sayısı (5 ± 5.3 ; 3.4 ± 3.2) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test).

G5-G7 ile karşılaştırıldığında, primer folikül sayısı, sekonder folikül sayısı, over folikül rezervi, korpus luteum içi damarlanma, fibrozis, serum VEGF değerleri, 6. , 9. ve 13. gün rat kiloları ve 9.gün rat hemotokrit değerleri G7’de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.025$, Mann Whitney U test). G5’te G7’e göre serum endotelin-1 seviyesi (0.7 ± 0.2 ; 1.3 ± 0.5), primordial folikül sayısı (7.8 ± 8.2 ; 10 ± 6), tersiyer folikül sayısı (0.4 ± 0.5 ; 1 ± 0.7), atretik folikül sayısı (1.8 ± 1.1 ; 2 ± 0.7), over kilosu (100.8 ± 7.5 ; 120.4 ± 19.4) daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test). G5’te G7’e göre total korpus luteum sayısı (5 ± 5.3 ; 3.4 ± 3.2), kistik folikül sayısı (0.4 ± 0.5 ; 0.0 ± 0.0) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test).

G6-G7 ile karşılaştırıldığında over folikül rezervi, fibrozis, 6. , 9. , ve 13. gün rat kiloları, 6 ve 9. gün rat hemotokrit değerleri G6’ da anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.025$, Mann Whitney U test). G6’da G7’e göre primordial folikül sayısı (5.2 ± 1.5 ; 10 ± 6), primer folikül sayısı (17.4 ± 3.4 ; 23.2 ± 11.5), sekonder folikül sayısı (9.2 ± 1.8 ; 11.2 ± 3.1), korpus luteum içi damarlanma (1.2 ± 0.4 ; 1.4 ± 0.5), serum VEGF değerleri (5482 ± 790.3 ; 7015 ± 1220.2), serum endotelin-1 değerleri (1.2 ± 0.4 ; 1.3 ± 0.5) , over kilosu (101 ± 13 ; 120.4 ± 19.4) daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test). G6’da G7’e göre total korpus luteum sayısı (3.4 ± 3.2 ; 3 ± 2.3), kistik folikül sayısı (0.4 ± 0.9 ; 0.0 ± 0.0), atretik folikül sayısı (2.6 ± 1.3 ; 2 ± 0.7) daha yüksek

olmasına rağmen istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0.025$, Mann Whitney U test).

7. TARTIŞMA

Son yıllarda infertilite tedavisindeki yeniliklerin artması ve infertilite tedavisinde elde edilen başarıya paralel olarak bu tedavilerde sık karşılaşılan OHSS' da artış olmuştur (1). Fertilite tedavileri ve OHSS arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu konudaki belirsizlik nedeniyle, bu konuyla ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu nedenle yaptığımız bu çalışmada OHSS ile VEGF ve endotelin-1 arasındaki ilişkiyi ve bunlara tamoksifen ve raloksifenin etkisini araştırmayı amaçladık. Deney tüm ratlarda başarıyla tamamlandı. Deneyimizde yaşları aynı rat grupları karşılaştırılarak yaşa bağlı ortaya çıkabilecek hataların önlenmesi çalışıldı (124).

OHSS'de vasküler permeabiliteyi arttıran ana faktör olarak kabul edilen VEGF'ün en önemli stimülatörü hipoksidir (125).

Tamoksifen bilindiği gibi antianjiogenik bir ajandır (126). OHSS oluşturulan bütün gruplarda VEGF yüksek olup, özellikle yüksek doz tamoksifen kullanılan grupta anlamlı olarak yükselmiştir. Özellikle OHSS oluşturduğumuz gruba uyguladığımızda var olan hipoksiyi tetiklemiş olduğunu düşündük. G6'da 1 gr G7'de 3 gr kullanılan tamoksifenin sadece OHSS oluşturulan G4'e göre anlamlı derecede artmış VEGF düzeyinin nedeni olduğunu düşündük. Raloksifen kullanılan G5, tamoksifen kullanılan G6 ve G7 ile karşılaştırıldığında da VEGF' un anlamlı

derecede düşük bulunması raloksifenin tamoksifen kadar antianjiogenik olmadığını bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipoksik koşullarda salınımı artan VEGF hem insan overinde hem de fallop tüpünde tespit edilmiştir. Fallop tüpünde vasküler permeabiliteyi artırır ve lümen sekresyonunu düzenler. Overdeki vasküler permeabilitedeki artış over kistlerindeki sıvı formasyonuna neden olur (125). G6 ve G7 de diğer gruplara göre yüksek VEGF olmasının nedeni zaten OHSS de var olan hipoksinin tamoksifenin antiangiogenik özelliği ile artmasıdır.

OHSS oluşan durumlarda over folikül rezervi ilk kez çalışılmıştır. G1 ve G2 arasında over folikül rezervinde anlamlı olarak OHSS grubunda azalmış bulunurken raloksifen kullanılan G5 ve tamoksifen 1gr ve 3gr kullanılan G6 ve G7 de over folikül rezervi oldukça azalmıştır. Bu durum literatürde (127), daha önceden de belirtildiği gibi OHSS' nin hipoksik olaylar kaskadını başlattığı ve antianjiogenik özellik taşıyan ilaçların kullanılmasının da hipoksiyi daha fazla tetikleyerek over folikül rezervini azalttığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda hCG ve LH gibi ovulasyon indüksiyon ajanlarının VEGF reseptör 1 ve 2'yi arttırdığı GnRH analogu kullanımının bu durumu azaltarak OHSS' nu azalttığı bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da gonadotropin ve hCG ile oluşturulan OHSS deneklerinde VEGF artmış özellikle hipoksinin daha da tetiklendiği G6 ve G7'de VEGF pik seviyelerine ulaşmıştır. Ancak literatürde bildirilen bazı yayınlarda over tarafından üretilen VEGF' un OHSS' lu hastaların serumunda bulunduğu ancak hiperpermeabiliteden sorumlu olmadığı bildirilmiştir (128). Bu bulgular bizim deney sonuçlarımızla uyumlu değildir.

Dişi üreme organı tekrarlayan siklik angiogenesisin olduğu tek yerdir. Primat corpus luteum ve endometrium arasında anoloji vardır. Bu reproduktif organlar değişik hücre tiplerini içeren kompleks dokulardır. Menstrüel siklus boyunca bu hücre popülasyonunun dağılımı ve hormonal reseptivitesi değişebilir. Endometrial epitelyumde östrojenin indüklediği VEGF oluşumunun yanında bağışıklık hücreleri de normal endometrial hücrelerden infiltrasyon ile VEGF salgırlar. Bu da neoangiogenesisi düzenler. Over angiogenesisi de hem hCG ve progesteron gibi endokrin hem de parakrin faktörlerin etkisi altındadır (45). Bizim oluşturduğumuz modellerde de korpus luteum içi damarlanma 35 günlük OHSS grubunda 35 günlük normal ratlara göre ve tamoksifen, raloksifen kullanılarak hipoksik şartları arttırılmış gruplarda anlamlı olarak artmıştır. Bu durum hem over hem over folikül rezervinin azalmasına neden olmakta hem de VEGF, anjiogenesis ve hipoksi arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır. Nitekim McClure ve ark. Kobay kullanarak yaptıkları çalışmada insanlardan elde edilen antiVEGF serumunu OHSS oluşturdukları gruba uygulamışlar ve vasküler permeabilitenin bunlarda %70-80 oranında azalttığını bildirmişlerdir (83). Bu çalışmada VEGF' ün OHSS' da hipoksiyi tetikleyici ajan olduğunun bizim deneyimizde de olduğu gibi bir göstergesi olabilir. Bizim deneyimizde OHSS oluşturulan bütün gruplarda VEGF arttı.

Mc Elhinney ve ark. Literatürde yer alan VEGF konsantrasyonlarının çeşitli OHSS hastalarında farklı olmasını serumda VEGF' yi inaktif hale getiren veya uzaklaştıran proteinlerin varlığına yormuştur (83). Bu yorum OHSS' de VEGF' nin sorumlu olmadığına dair çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki farklılığı izahat edebilir.

Endotelin-1, birçok dokuda kapiller permeabiliteyi arttıran potent bir vazokonstriktördür. Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda yüksek

konsantrasyonda bulunmuştur. Endotelin-1 folikuler sıvıda plasmadan 100-300 kat fazla bulunmuş ve FSH konsantrasyonu ile arasında pozitif bağlantı bulunmuştur. Bu da endotelin-1' in OHSS' de rol alabileceğini düşündürür (6). Bizim deney sonuçlarımızda literatürle uyumlu olarak endotelin-1 OHSS oluşturulan gruplarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bu da endotelin-1' in OHSS' de VEGF kadar etkin ve anahtar role sahip olmadığına göstergesi olarak kabul edilebilir.

Tamoksifen klomifen sitrat gibi antiöstrojenik etkiye sahip olan ancak FSH ve LH' yi folikül sağlayacak kadar yükseltmeyen sıklıkla meme kanserinde kullanılan bir ajandır. Bazı çalışmalarda klomifen sitrata yakın başarı oranları verilse de endometrium üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle genelde kullanılmaz (116). Bizim 1gr ve 3gr tamoksifen kullanmamızın amacı tamoksifenin VEGF'yi düşük ve yüksek dozlarda farklı etkilediğine dair literatürde çelişkili ifadelerin bulunmasıdır (128). Ancak yaptığımız deney sonuçlarına göre VEGF serum düzeyi tamoksifen dozu arttıkça daha da yükselmiştir. Yani yüksek doz tamoksifen kullanılan G7'de tamoksifenin antianjiogenik özelliğinden dolayı oluştuğunu düşündüğümüz hipoksik ortam diğer gruplara nazaran anlamlı derecede artmış. Özellikle OHSS açısından risk altında bulunan hastaların tamoksifenin etki mekanizmasıyla benzerlik gösteren ilaçlarla indüklenmemesine dikkat edilmeli, bu tarz ilaçların hipoksik yolları tetikleyebileceği ve OHSS riskini arttırıp aynı zamanda over folikül rezervini azaltacağı göz önünde bulundurularak başka bir ovulasyon indüksiyon yöntemi seçilmelidir. Raloksifen yine tamoksifen grubundan SERM olan bir ilaçtır (116).

Raloksifen kullanılan G5, tamoksifen grupları G6 ve G7 ile karşılaştırıldığında VEGF anlamlı olarak düşük ve hipoksinin over morfolojisi üzerine olan etkileri ile

anlamli olarak yuiksek ve over folikul rezervi anlamli olarak duisuk bulunmüstur. Nitekim bu değerler 35 günlük OHSS olan G4 ile karşılaştırıldığında raloksifen aleyhine sonuçlar elde edilmiştir. VEGF raloksifen grubunda istatiksels olarak anlamli olmamakla birlikte düşük bulunmştur. Lam Po Mui ve ark. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda yaptıkları bir ęalıřmada raloksifen tedavisinin kadınlarda VEGF'yi anlamli derecede azalttığını göstermişlerdir (9). Ancak bizim ęalıřmamızda raloksifen uygulanan OHSS grubunda kontrol grubuna göre VEGF değerleri anlamli fark olmamakla yuiksek bulundu. Bunun nedeni yukarıda belirtilen ęalıřmada randomize olmayan grubun ęalıřılmıř ve karıştırıcı faktörlerin fazla olması olabilir.

Sonuç olarak model ratlarda oluşturulan OHSS insanlarda bildirilen OHSS' a benzeyebileceğinden, OHSS'nin kesin olarak bilinmeyen tetikleyici faktörlerinin arasında endotelin-1 ve VEGF'un rolü ağıktır. Bu tetikleyici ajanların anjiogenesisi etkileyerek hipoksiye bağlı olarak OHSS' nun klinik bulgularına neden olmakta olduğunu düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Bahçeci M. Ovulasyon indüksiyonu. T Klin Jnekol Obstet 2: 27-48, 1992.
2. Barak V, Nisman B, Schenker JG, 1997. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1997; 67: 261-5.
3. Ohba T, Ujioka T, Ishikawa K, Tanaka N, Okamura H. Ovarian hyperstimulation syndrome-model rats; the manifestation and clinical implication. Mol Cell Endocrinol. 2003; 28: 47-52.
4. Gomez R, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Administration of moderate and high doses of gonadotropins to female rats increases ovarian vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2 expression that is associated to vascular hyperpermeability. Biol Reprod. 2003; 68 : 2164-71.
5. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, Marme D, Breckwoldt M. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 1967-71.
6. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 85: 13-20.
7. B.H. Mitlak and F.J. Cohen, Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. Drugs. 1999; 57: 653-63.

8. Zheng H, Kangas L, Harkonen PL. Comparative study of the short-term effects of a novel selective estrogen receptor modulator, ospemifene, and raloxifene and tamoxifen on rat uterus. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 88: 143-56.
9. Lam PM, Yim SF, Britton-Jones C, Chung TK, Haines C. Raloxifene therapy in postmenopausal women is associated with a significant reduction in the concentration of serum vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril.* 2004; 81: 393-7.
10. Buteau-Lozano H, Ancelin M, Lardeux B, Milanini J, Perrot-Applanat M. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by estradiol and tamoxifen in breast cancer cells: a complex interplay between estrogen receptors alpha and beta. *Cancer Res.* 2002; 62: 4977-84.
11. Arıncı K, Elhan A. Kemikler, eklemler, kaslar, iç organlar. *Anatomi.* 2001.1.cilt s:337-340. Güneş Kitabevi Ankara, Türkiye.
12. Clow OL, Hurst PR, Fleming JS. Changes in the Mouse ovarian surface epithelium with age and ovulation number. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2002; 191: 105-111.
13. Clement PB, Anatomy and histology of the ovary. Kurman R. J.(editor). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Fifth edition.* 2002; 15: 649-665.
14. Weiss L: *Cell and Tissue Biolog. A textbook of Histology* 6.edition. Urban and Schwarzenberg 1988: 853-877.
15. Hagiwara H, Shibasaki S, Ohwada N. Ciliogenesis in the human oviduct epithelium during the normal menstrual cycle. *J Electron Microsc (Tokyo).* 1992; 41: 321-329.

16. Bloom W, Fawcett DW,: Female Reproductive System In: A textbook of Hystology 11. edition. 1986. p: 851-899. WB Saunders Comp.Philadelphia, ABD.
17. Sperof L, Glass RH, Kase NG. The ovary-embryology and development. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Sixth edition. 1999; 3: 107-122. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, ABD.
18. Iriani F, Hodgen GD. Mechanism of ovulation. Reprod Endocrinology 1992;21:19-39.
- 19.Coulomb CB: Neuroendocrinology and ovarian function. In scott JR. Diasia PJ, Hamman CB, Spellacy6 WN (eds): Danfort's Obstetrics and Gynecology.1990; 57-73. J.B. Lippincott. Company, Philadelphia, ABD.
20. Daud AI, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II: Does it have a direct obligate role in ovulation? Science 1989; 245:870-871.
21. Palter S.F., Mulayim N., Senturk L., Arici A., Interleukin-8 in the Human Fallopian Tube. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; 86: 2660-67.
22. Arbak S. Ovaryum gelişimi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2003; 34: 3-20.
23. Orhan M, Pabuçcu R. Ovulasyon fizyolojisinde yeni görüşler. T Klin Jinekolo Obstet 1992;2:1-17.
24. Özkaya O, Şahiner H. Ovulasyon fizyolojisi ve Ovulasyon indüksiyonu. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 1093-106.
25. Adam Balen, Ovulation induction. Current Obstetrics & Gynaecology 2004; 14: 261-268.

26. Polson DW, Kiddy DS, Mason HD, et al. Induction of ovulation with Clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: The Difference Between Responders and Non-Responders. *Fertil Steril* 1989; 51: 30-4.
27. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril* 1989; 52: 564-8.
28. Cochiusj I, Mack K, Burns RJ. Creutzfeld- Jacob disease in a recipient human pituitary derived gonadotropin. *Aust. N Z Med.* 1990;20: 592
29. Teissier MP, Chahle H, Paulhac S, Aubard Y. Recombinant human follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin induction: effects immature follicle endocrinology. *Hum. Reprod.* 1999; 19: 2236 -41.
30. Tavmergen E, Göker E. Ovulasyon induksiyonu. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 1084-92.
31. Daya S, Gunby J: Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod.*1999; 19: 2207-15.
32. Catt K.S, Dufau MK: Spare gonadotropin receptors in rat testes. *Nature.* 1997; 244:219-21.
33. Schoot DC, Coelingh-Bennink HJT, Mannaerts BMJL et al. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J. Clin.Endocrinol. Metab.* 1992; 28: 355-58.
34. Kousta E, White DM, Piazzzi A et al. Successful induction of ovulation and completed pregnancy using recombinant human luteinizing hormone and follicle

stimulating hormone in a woman with Kallman's syndrome. Hum. Reprod. 1996; 11:70-1.

35. Balasçlı J, Miro F, Burzaco I et al. The role of luteinizing hormone in human follicle development and oocyte fertility: Evidence from in vitro fertilization in a woman with long standing hypogonadotropic hypogonadism and using recombinant human follicle stimulating hormone. Hum. Reprod. 1995; 10: 1678-83.

36. Önvural A. İnfertilitede GnRH ve Analogların Kullanımı. Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eğitim Dergisi. Ovulasyon İndüksiyonu Yardımcı Üreme Teknikleri.1997; 1: 254-74.

37. Ron-El R, Herman A, Golan A et al. The comparison of early follicular and midluteal administration of long acting gonadotropin releasing hormone agonist. Fertil Steril. 1990; 54: 253-7.

38. Tajima C. Luteotropic effects of oxifen in infertile women. Fertile Steril 1984; 42: 223-7.

39. Rainsbury PA, Viniker DA. Practical Guide to Reproductive Medicine. Işık AZ, Vicdan K, Alabeyoğlu L çevirisi. Zirve Ofset, Ankara, 1998.

40. De Muylder X, Neven P, DeSome M, et al. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. Int J Gynecol Obstet 1991; 36: 127.

41. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2000; 73: 883-96.

42. Ishikawa K, Ohba T, Tanaka N, Iqbal M, Okamura Y, Okamura H. Organ-specific production control of vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome-model rats. Endocr J. 2003 ; 50: 515-25.

43. AVECILLAS JF, FALCONE T, ARROLIGA AC. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Clin.* 2004; 20: 679-95.
44. DELVIGNE A, ROZENBERG S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod.* 2002; 8: 559-77.
45. ENSKOG A, HENRIKSSON M, UNANDER M, NILSSON L, BRANNSTROM M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 1999; 71: 808-14.
46. MACDOUGALL MJ, TAN SL, BALAN A, JACOBS HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1993; 8: 233-37.
47. DELVIGNE A, DEMOULIN A, SMITZ J, DONEY J, KONINCKX P, DHONT M, ENGLERT Y, DELBEKE L, DARCIS L, GORDTS S et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum. Reprod.* 1993a; 8: 1353-60.
48. TIBI C, ALVAREZ S, CORNET D, ANTOINE JM, GOMES AC, SALAT-BROUX J. Prediction hyperstimulations ovariennes. *Contracept. Fertil. Sex.* 1989; 17: 751-2.
49. BRINDEN PR, WADA I, TAN SL, BALAN A, JACOBS HS. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1995; 102: 767-72.
50. BODIS J, TOROK A, TINNEBERG HR. LH/FSH ratio as a predictor of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 869-70.
51. MARCI R, SENN A, DESSOLE S, CHANSON A, LOUMAYE E, DE GRANDI P, GERMOND M. A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle stimulating hormone

can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 1131-35.

52. Gerris J, De Vits A, Joostens M and Van Royen E. Triggering of ovulation in human menopausal gonadotrophin-stimulated cycles: comparison between intravenously administered gonadotrophin-releasing hormone (100 and 500 micrograms), GnRH agonist (buserelin, 500 micrograms) and human chorionic gonadotrophin (10 000 IU). *Hum. Reprod.* 1995; 10: 56-62.

53. Wu TC. Midcycle administration of single-dose GnRHa for luteal phase failure in women with ovarian hyperstimulation. A report of five cases. *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 156-8.

54. Imoedemhe D, Chan R, Pacpaco E. Preventing OHSS in at-risk patients: evidence from a long-term prospective study. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 102-3.

55. The European Recombinant LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotrophin in inducing follicular maturation and ovulation in in-vitro fertilization procedures; results of a multicenter double blind study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 2607-16.

56. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992; 58: 249-61.

57. Teruel MJ, Carbonell LF, Llanos MC, Parrilla JJ, Abad L, Hernandez I. Hemodynamic state and the role of angiotensin II in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. *Fertil Steril.* 2002; 77: 1256-60.

58. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome-views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12: 1129–37.
59. 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.
60. Grochowski D, Sola E, Kulikowski M et al. Successful outcome of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with 27 liters of ascitic fluid removed by paracentesis. *J Assist. Reprod. Genet.* 1995; 12: 394–6.
61. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril.* 2000; 74: 429-38.
62. Chan CC, Yin CS, Lan SC, Chen IC, Wu GJ. Continuous abdominal paracentesis for management of late type severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Chin Med Assoc.* 2004 ; 67: 197-9.
63. Ravel A, Barak V, Lavy Y et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe OHSS – A multicenter study. *Fertil. Steril.* 1996; 66: 66–71.
64. Meirow D, Schenker JG, Rosler A. Ovarian hyperstimulation syndrome with low oestradiol in non-classical 17 alpha-hydroxylase, 17,20-lyase deficiency: what is the role of oestrogens? *Hum Reprod.* 1996; 11: 2119-21.
65. D'Angelo A, Davies R, Salah E, Nix BA, Amso NN. Value of the serum estradiol level for preventing ovarianhyperstimulation syndrome: a retrospective case control study. *Fertil Steril.* 2004; 81: 332-6
66. Hendriks DJ, Klinkert ER, Bancsi LF, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER, Broekmans FJ. Use of stimulated serum estradiol measurements for the prediction of

hyperresponse to ovarian stimulation in in vitro fertilization (IVF). *J Assist Reprod Genet.* 2004; 21: 65-72.

67. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, Devroey P. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod.* 2005; 20: 636-41.

68. Gomez R, Lima I, Simon C, Pellicer A. Administration of low-dose LH induces ovulation and prevents vascular hyperpermeability and vascular endothelial growth factor expression in superovulated rats. *Reproduction.* 2004; 127: 483-9.

69. Albert C, Garrido N, Mercader A, Rao CV, Remohi J, Simon C, Pellicer A. The role of endothelial cells in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 409-18.

70. Chang FW, Chan CC, Yin CS, Wu GJ. Predicted value of renin activity in a woman who had severe ovarian hyperstimulation syndrome with internal jugular vein thrombosis. *Fertil Steril.* 2004; 82: 937-9.

71. Fan Y, Chen G, *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* Association between renin activity, angiotensin II and ovarian hyperstimulation syndrome 2001; 36: 647-50.

72. Morris RS, Paulson RJ. Increased angiotensin-converting enzyme activity in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1999 ;71: 562-3.

73. Watson JM, Sensintaffar FL, Berek JS, Martinez-Maza O. Constitutive production of IL-6 by ovarian cancer cell lines and by primary ovarian tumor cultures. *Cancer Res.* 1990; 50: 6959-65.

74. Orvieto R, Voliovich I, Fishman P, Ben-Rafael Z. Interleukin-2 and ovarian hyperstimulation syndrome: a pilot study. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 24-27.

75. Kitajima Y, Endo T, Manase K, Nishikawa A, Shibuya M, Kudo R. Gonadotropin-releasing hormone agonist administration reduced vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors, and vascular permeability of the ovaries of hyperstimulated rats. *Fertil Steril.* 2004; 81: 842-9.
76. Popovici RM, Irwin JC, Giaccia AJ, Giudice LC. Hypoxia and cAMP stimulate vascular endothelial growth factor (VEGF) in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation and endometrial regeneration. *J Clin Endocrinol metab* 1999; 84: 2245-8.
77. Kieser A, Weich HA, Brandner G, Marme D, Kolch W. Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression *Oncogene* 1994; 9: 963–9.
78. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671– 4.
79. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246:1306.
80. Nicosia RF, Nicosia SV, Smith M. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and insulin-like growth factor-1 promote rat aortic angiogenesis in vitro. *Am J Pathol* 1994; 145: 1023–9.
81. Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 353–9.
82. Mesiano S, Ferrara N, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: inhibition of ascites formation by immunoneutralization. *Am J Pathol* 1998; 153: 1249 –56.

83. 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.
84. Davis JS, Rueda BR, Spanel-Borowski K. Microvascular endothelial cells of the corpus luteum. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 10: 89.
85. Grant K, Loizidou M, Taylor I. Endothelin-1: a multifunctional molecule in cancer. *Brit J Cancer* 2003; 88: 163-6.
86. Filippatos GS, Gangopadhyay N, Lalude O, Parameswaran N, Said SI, Spielman W, Uhal bBD. Regulation of apoptosis by vasoactive peptides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: 749–61.
87. Balasch J, Arroyo V, Fabregues F, Jimenez W, Salo J, Vanrell JA. Immunoreactive endothelin plasma levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1995; 64: 65-8.
88. Wulfing P, Kersting C, Tio J, Fischer RJ, Wulfing C, Poremba C, Diallo R, Bocker W, Kiesel L. Endothelin-1-, endothelin-A-, and endothelin-B-receptor expression is correlated with vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 1: 2393-400.
89. Josko J, Gwozdz B, Hendryk S, Jedrzejowska-Szypulka H, Slowinski J, Jochem J. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in rat brain after subarachnoid haemorrhage and endothelin receptor blockage with BQ-123. *Folia Neuropathol.* 2001;39: 243-51.

90. Rutkowski A, Dubinsky I. Ovarian hyperstimulation syndrome: imperatives for the emergency physician. *J Emerg Med.* 1999; 17: 669-72.
91. Jain T, Harlow BL, Hornstein M.D. Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347, 661-6.
92. Delvigne A, Kostyla K, De Leener A, Lejeune B, Cantiniaux B, Bergmann P, Rozenberg, S. Metabolic characteristics of OHSS patients who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 2002a; 17: 1194-6.
93. Delvigne A, Rozenberg S. A systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilisation patients. *Hum. Reprod.* 2002; 8: 291-6.
94. Laufer N, DeCherney AH, Tarlatzis BC, Zuckerman AL, Polan ML, Dlugi AM, Graebe R, Barnea ER, Naftolin F. Delaying human chorionic gonadotrophin administration in human menopausal gonadotrophin-induced cycles decreases successful in-vitro fertilization of human oocytes. *Fertil. Steril.* 1984; 42: 198-203.
95. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, Ben-Shlomo I. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 310-3.
96. Vrtovec HM, Tomazevic T. Preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization/embryo transfer program. Use of follicular aspiration after human chorionic gonadotropin administration. *J. Reprod. Med.* 1995; 40: 37-40.

97. Egbase P, Al-Awadi S, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Unilateral ovarian diathermy prior to successful in vitro fertilisation: a strategy to prevent recurrence of ovarian hyperstimulation syndrome? *J. Obstet. Gynecol.* 1998; 171:171-173.
98. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum. Reprod.* 1999; 14:21-5.
99. Tan SL, Balen A, Hussein E, Campbell S, Jacobs HS. The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 1992; 58: 378-83.
100. Orvieto R, Ben-Rafael Z. Prophylactic intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 1996; 11: 460-1.
101. König E, Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Prophylactic intravenous hydroxyethyl starch solution prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 2421-4.
102. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the 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.
103. Costabile L, Unfer V, Manna C, Gerli S, Rossetti D and Di Renzo GC. Use of intramuscular progesterone versus intravenous albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50: 182-5.

104. Salat-Baroux J, Alvarez S, Antoine JM, Cornet D, Tibi C, Plachot M, Mandelbaum J. Treatment of hyperstimulation during in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1990; 5: 36-9.
105. Wada I, Matson PL, Troup SA, Morroll DR, Hunt L, Lieberman BA. Does elective cryopreservation of all embryos from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993b; 100: 265-9.
106. Awonuga AO, Pittrof RJ, Zaidi J, Dean N, Jacobs HS, Tan SL. Elective cryopreservation of all embryos in women at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome may not prevent the condition but reduces the live birth rate. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1996; 13: 401-6.
107. Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17: 249-61.
108. Navot D, Bergh PA & Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertility and Sterility.* 1992; 58: 249-61.
109. Dhabhar FS, Miller AH, McEwan BS & Spencer RL. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. *Journal of Immunology.* 1996; 157: 1638-44.
110. Abramov Y, Fatum M, Abrahamov D & Schenker JG. Hydroxyethyl starch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertility and Sterility.* 2001;75: 1828-30.
111. Pride S, Yuen B, Moon Y & Leung P. Relationship of gonadotropin-releasing hormone, danazol, and prostaglandin blockade to ovarian enlargement and ascites

formation of the ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986; 154: 1155–60.

112. Thaler I, Yoffe N, Kaftory J & Brandes J. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: the physiological basis for a modified approach. *Fertility and Sterility*. 1981; 36: 110–3.

113. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al. Autotransfusion of the ascitic fluid in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*. 1992; 58: 1056–9.

114. Fluker MR, Copeland YE & Yuzpe AA. An ounce of prevention: outpatient management of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility* 2000; 73: 821–824.

115. Pryor RA, Wiczuk HP & Oshea DL. Adnexal infarction after conservative surgical management of torsion of a hyperstimulated ovary. *Fertility and Sterility*. 1995; 63: 1344–1346.

116. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update*. 2000 ; 6: 212-24..

117. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod*. 2003; 18: 90-5.

118. Lee JE, Chung KW, Han W, Kim SW, Kim SW, Shin HJ, Bae JY, Noh DY. Effect of estrogen, tamoxifen and epidermal growth factor on the transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor in breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2004 ; 24: 3961-4.

119. Sato M, Rippey MK, Bryant HU. Raloxifene, tamoxifen, nafoxidine, or estrogen effects on reproductive and nonreproductive tissues in ovariectomized rats. *FASEB J.* 1996 ;10: 905-12.
120. Williams JK, Wagner JD, Li Z, Golden DL, Adams MR. Tamoxifen inhibits arterial accumulation of LDL degradation products and progression of coronary artery atherosclerosis in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 403-8.
121. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, Morabito N, Frisina N, Corrado F, D'AnnaR, Lasco A, Squadrito G, Gaudio A, Cancellieri F, Arcoraci V, Squadrito F. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1512-9.
122. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 19: 605-13.
123. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian Histology and Function After Total Abdominal Hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 847-9.
124. Anzalone CR, Hong LS, Lu JK, LaPolt PS. Influences of age and ovarian follicular reserve on estrous cycle patterns, ovulation, and hormone secretion in the Long-Evans rat. *Biol Reprod.* 2001; 64: 1056-62.
125. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 240-6.

126. Vainio H. Targeting angiogenesis - a novel mode in cancer chemoprevention.

Asian Pac J Cancer Prev. 2003; 4: 83-6.

127. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertil Steril. 1999; 71: 645-51.

128. Kobayashi H, Okada Y, Asahina T, Gotoh J, Terao T. The kallikrein-kinin system, but not vascular endothelial growth factor, plays a role in the increased vascular permeability associated with ovarian hyperstimulation syndrome. J Mol Endocrinol. 1998 ; 20: 363-74.

9. ÖZGEÇMİŞ

15. 06. 1977' de Batman' da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Batman' da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde tıp eğitimime başladım, 2001' de mezun oldum. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım, halen aynı klinikte eğitimime devam etmekteyim.