

# ÇOĞUL GEBELİK VE KONTROLLÜ OVARYEN HİPERSTİMÜLASYON

Prof. Dr. Kutay Biberoglu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara, Türkiye  
kutayb@gazi.edu.tr

Tıp alanındaki karamizah örneklerinden en klasikleşmiş olanı, herhalde "*ameliyat çok başarılı geçti ancak maalesef hastayı kaybettik*" ifadesidir. Biraz daha konumuza yakın bir örnek vermek gerekirse, belki de şöyle söyleyebiliriz; "*çok başarılı bir tedavinin ardından infertil hastamız gebe kaldı ancak doğan çocuklar özürlü ve anne depresyonda ...*" Yakın zamanda televizyonların haber programlarına bir tıbbi başarı imiş gibi yansıtılan yediz gebelik olayının, aslında ne büyük bir tıbbi başarısızlık olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Kamuoyu günlerce yediz gebeliğin ne şekilde tedavi edilmesi gerektiği , selektif redüksiyonun moral ve etik yönleri ile meşgul edildi. Hiç kimse , yüksek katsayılı çoğul gebelikle sonuçlanan *kontROLSÜZ ovaryen hiperstimülasyonun başarısızlığını tartışmadı.*

Bilimsel ve sosyal açıdan bakıldığında, herhalde % 50 çoğul gebelik oranıyla birlikte elde edilen % 55 doğum oranlarının, % 25 çoğul gebelikle sonuçlanan % 30 gebelik hızından daha başarılı kabul edilemeyeceği inkar edilemez. İşte bu sunumda, her yönden riskli olan özellikle yüksek katsayılı çoğul gebeliklerin nasıl önlenilebileceği, ovaryen hiperstimülasyonun nasıl kontrollü şekilde yapılabileceği tartışılacaktır. *Bu toplumsal sorunun çözümünü, biz hekimler otokontrol ile başaramazsak , kanun ve kural koyucu nonmedikal kurumların zorlayıcı önlemlerle müdahaleleri kaçınılmaz olacaktır.*

Önce hasta açısından çoğul gebeliklere bakalım. İnfertil kadınların tercihlerinin araştırıldığı bir çalışmada, % 20.3' ünün çoğul gebelik istediği saptanmıştır.<sup>1</sup> Nulliparite ve düşük gelir düzeyi bağımsız faktörler olarak çoğul gebelikle ilişkili bulunurken, genç yaş, önceden infertilite incelemesi geçirmiş olmak, uzun infertilite süresi, riskler konusunda bilgi sahibi olmamak, diğer faktörler arasında idi.

Bir diğer raporda<sup>2</sup> infertil çiftlerin, gonadotropinlerle daha agresif tedavilerin kullanımı veya IVF'de daha çok sayıda embryo transferi konularında, sabırsız oldukları gözlemlendi. Masrafları karşılayan bir sigorta sisteminin olmadığı durumlarda da, çabuk sonuç alınabilecek riskli ama kestirme yöntemlerin veya daha çok embryo transferi ile daha az sayıda IVF siklusunun, maliyeti azaltacağı düşüncesi hakimdi. Aynı raporda konuya hekim açısından bakıldığında, rekabetin getirdiği baskıların hekimleri yüksek gebelik oranları elde etmek adına, daha çabuk kontrollü ovaryen hiperstimülasyona veya daha erken IVF kararına ya da daha çok sayıda embryo transferine zorladığı iddia edildi. İnfertilite uzmanlarının gebelik elde ettikten sonra, gebe kadınları perinatologların bakımına teslim etmeleri, çoğul gebeliklerin sorunlarını yaşamamaları, tedavi ederken yeterince özenli ve titiz olmamalarının bir nedeni olarak ileri sürülebilir.

***Bütün bu bilgilerin ışığında, çoğul gebeliklerin önlenmesi için 3 strateji öngörülebilir:***

1. İnfertilite uzmanlarının , çoğul gebeliğin riskleri konusunda daha iyi eğitilmeleri; aynı çerçevede toplumun aydınlatılması ile hekimler üzerindeki baskı ve talebin önlenmesi, daha da ileri giderek hastaların hekimleri daha özenli tedavi için yönlendirmelerinin sağlanması
2. İnfertilite uzmanlarının kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ve IVF de, iyi tedavi kurallarına uyumlarının zorlanması
3. Multifetal redüksiyon olanak ve şartlarının sağlanması

ART programlarında sıklıkla gözardı edilen temel amaç aslında, klinik gebelik elde edilirken, *sağlıklı anne, çocuk ve ailenin* gözetilmesi olmalıdır. Bunun için, başarının tanımı, *minimal ovaryen hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik oranları* ile sonuçlanacak *optimum kontrollü ovaryen stimülasyon tedavisidir*.

### Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS)

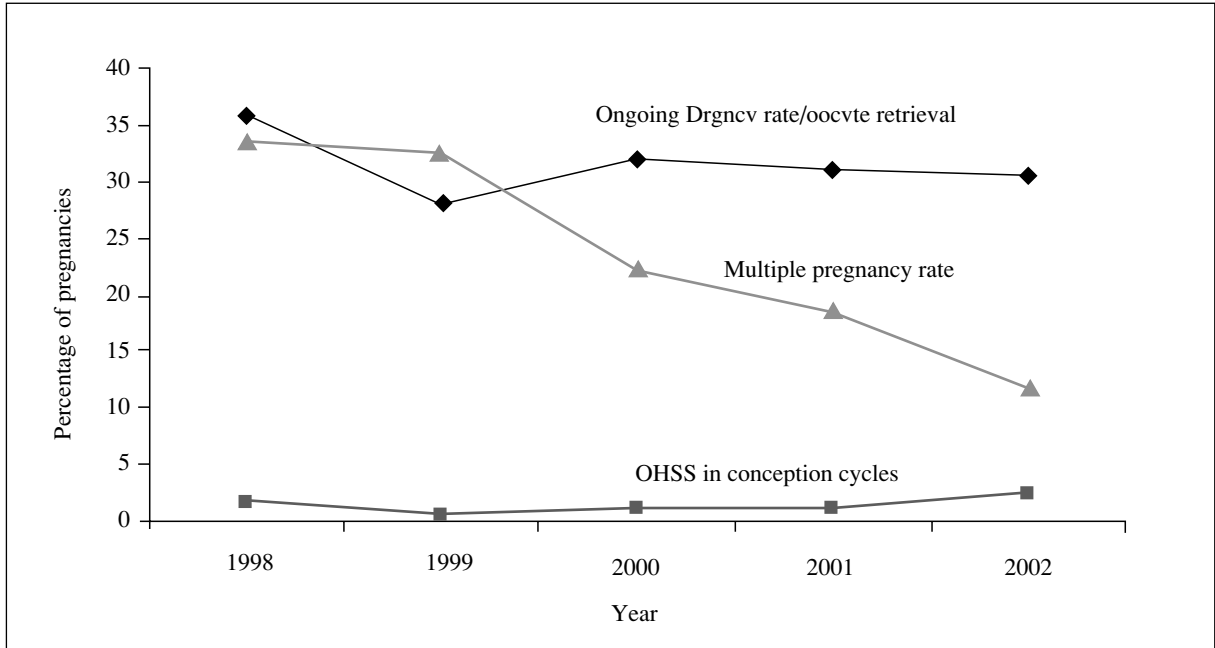
Erken OHSS, hCG'den 3-7 gün sonra ortaya çıkar. Folikül sayıları ve estradiol serum düzeyleri gibi ovaryen cevap belirteçleri ile büyük ölçüde önceden tahmin edilebilir ve dolayısıyla, bir ölçüye kadar önlenir. Bu grupta, prelinik abortus oranları daha yüksektir. Geç OHSS ise, hCG enjeksiyonundan 12-17 gün sonra, genellikle konsepsiyon sikluslarında, özellikle çoğul gebelik durumunda ortaya çıkar ve daha ağır bir klinik tabloya eşlik eder.

Çoğul gebelik oranları, geç OHSS sikluslarında % 45.5 iken , non- OHSS sikluslarında % 29.1'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir. Erken OHSS sikluslarında çoğul gebelik hızı %40 olup, geç OHSS oranlarından farklı değildir.<sup>3</sup>

Özellikle erken ve ağır OHSS öngörüsünde , serum E2 düzeylerinden çok, 11 mm üzerindeki folikül sayısı daha hassas bir belirteçtir.<sup>3</sup>

IVF de gerek OHSS oluşumunun, gerekse çoğul gebeliklerin önüne geçmek daha kolaydır. Tüm foliküllerin aspire edilmesi, transfer edilen embryo sayılarının sınırlandırılması hekimin kontrolü altındadır. 35 yaşın altındaki iyi prognozlu kadınlara 1 veya 2; 35-40 yaş arasındaki orta prognozlu kadınlara 3; ve 40 yaşın üzerindeki düşük prognozlu kadınlara 4 embryo transferi , öneriler arasındadır.<sup>4</sup> 2 blastosist transferi bir diğer çözüm önerisidir.<sup>5,6,7,8</sup>

Transfer edilen embryo sayılarının 2 ile sınırlandırılması ile elde edilen gebelik oranları, selektif tek embryo transferi ile elde edilenlerle farksız (% 33 vs % 37) iken çoğul gebelik oranları % 20-30' lardan % 6-11' lere inmektedir.<sup>9,10</sup> İkiz gebelik sikluslarında OHSS oranı, tekil gebelik sikluslarından ( % 3.7 vs % 3.3 ) farklı değildir<sup>10</sup> Şekil 1.



Şekil 1.

**Tablo 1.** Observed numbers of cycles with low-order and high-order pregnancy and predicted probability of high-order pregnancy according to multivariate ordinal logistic regression analysis.<sup>a</sup>

| Total no. of follicles > 10 mm on hCG day | Peak serum E2 ≤862 pg/ml |            | Peak Serum E2 > 862 pg/ml |            |
|---|--------------------------|------------|---------------------------|------------|
|   | Age >32 y                | Age ≤ 32 y | Age > 32 y                | Age ≤ 32 y |
| 1 to 3 follicles                          |                          |            |                           |            |
| Low-order pregnancy (n)                   | 319                      | 266        | 22                        | 35         |
| High-order pregnancy (n)                  | 10                       | 8          | 4                         | 7          |
| Probability                               | 0.033                    | 0.054      | 0.082                     | 0.117      |
| 4 to 5 follicles                          |                          |            |                           |            |
| Low-order pregnancy (n)                   | 87                       | 85         | 29                        | 35         |
| High-order pregnancy (n)                  | 4                        | 9          | 4                         | 3          |
| Probability                               | 0.043                    | 0.066      | 0.084                     | 0.130      |
| > 5 follicles                             |                          |            |                           |            |
| Low-order pregnancy (n)                   | 66                       | 92         | 67                        | 132        |
| High-order pregnancy (n)                  | 2                        | 5          | 7                         | 29         |
| Probability                               | 0.052                    | 0.087      | 0.126                     | 0.189      |

IVF sikluslarında OHSS önlenmesi amacıyla farklı yöntemler önerilmiştir. 20 oosit ve 10 embryo üzerinde sonuç veren sikluslarda , blastosist evresine kadar 5 gün süre ile OHSS belirtileri gözlenip, bulguların ortaya çıkması halinde transferden vazgeçilip, tüm embryolar dondurularak saklanabilir.<sup>11</sup> OHSS bulgu ve belirtileri görülmezse, tek blastosist transferi ile çoğul gebelik ve OHSS oranları pratik olarak 0'dır.<sup>12</sup>

GnRH antagonistleri ve hCG yerine GnRH analogu,<sup>13</sup> yumuşak kontrollü stimülasyon protokolleri ile az sayıda oosit ve embryo sayısı elde edilip, selektif tek embryo transferi<sup>14,15</sup> uygulanabilir.

İn vivo kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda gerek OHSS, gerekse çoğul gebelik kontrolü daha güçtür.Farklı çalışmalarda aşağıdaki durumlarda hCG enjeksiyonunun yapılmaması önerilmiştir:

- 12 mm ve üzerinde 6'dan fazla folikül varlığı<sup>16</sup>
- 14-16 mm ve üzerinde 3'den fazla folikül varlığı<sup>17,18</sup>
- 18 mm ve üzerinde 2 ve ya 3 folikül varlığı<sup>19,20</sup>
- E2 serum değerlerinin 400, 600, 1000 veya 2000 pg / ml üzerinde olması<sup>21,22,23,24</sup>
- 32 yaş ve altında , 10 mm ve üzerinde 4 ve daha çok folikül varlığı ve E2'nin 862 pg / ml üzerinde olması.<sup>25</sup>

Şekil 2.

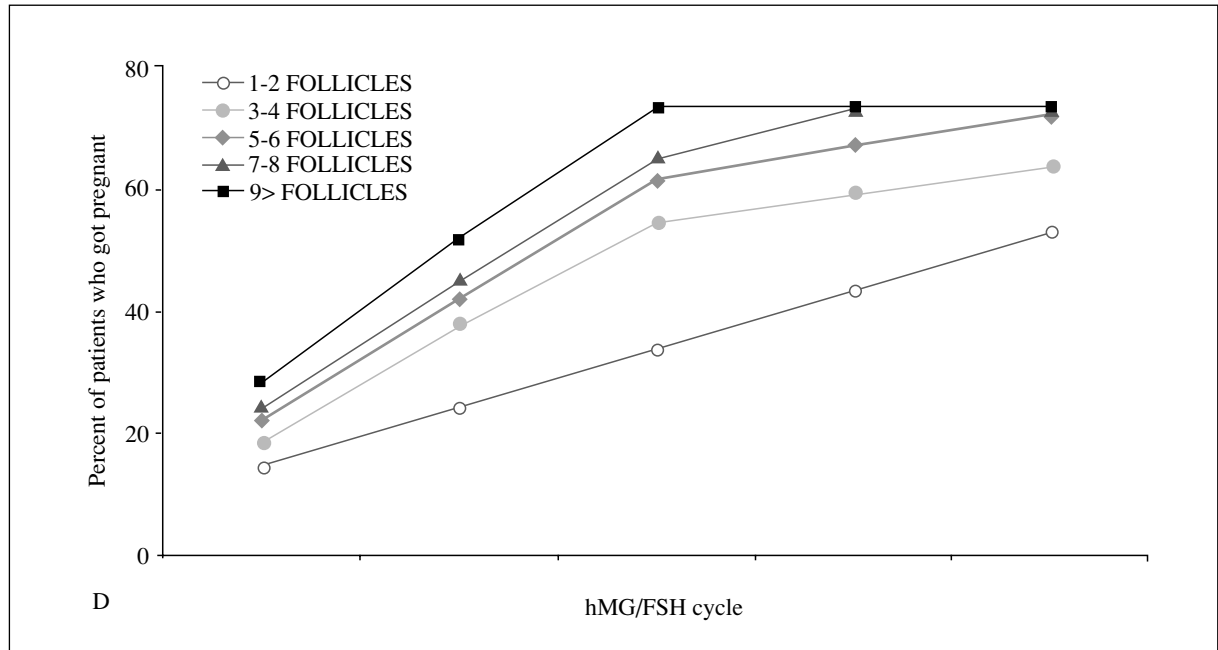
- 35 yaşın altında, 12 mm ve üzerinde 6 ve daha çok folikül varlığı<sup>26</sup> Şekil 3.
- E2' nin 1385 pg/ ml ve üzeri veya toplam 10 ve üzeri folikül varlığı<sup>27</sup>

İn vivo sikluslarda çoğul gebelikleri önlemek için başka yöntemler de önerilmiştir:

- Düşük doz gonadotropin veya GnRH kullanımı<sup>28,29</sup>
- 15 mm ve üzerindeki 3'den fazla folikülün hCG enjeksiyonundan sonra pre-ovuluar folikül aspirasyonu.<sup>30</sup>
- İn vivo siklustan vazgeçilip IVF' e geçilmesi<sup>27</sup>

Sonuç olarak , özellikle kontrollü ovaryen hiperstimülasyon protokolü ile , önerilen hiçbir yöntemle çoğul gebelik ve OHSS sıklığı istenilen düzeylere indirilememektedir.

Kalıplaşmış önlemler yerine, hastaların bireysel özelliklerine göre özenli ve titiz izlem, düşük doz gonadotropinlerle sabırlı stimülasyon, serum E2 düzeylerinden çok, folikül sayılarının gözetilmesi öneriler arasında sayılabilir.



Şekil 2.

**Kaynaklar**

1. Ryan GL. Et al .Fertil Steril : 81 ( 3 ) ( 2004 )
2. ASRM Practice Committee Education Bulletin 82 , Supp.1 ( 2004 )
3. Papanikolau EG .et al Hum .Rep 20 ( 3 ) ( 2005 )
4. ASRM : a committee opinion An educational bulletin. Nov ( 1999 )
5. Gardner DK. et al, Fertil Steril 69 ( 1998 )
6. Milki AA .et al .Fertil Steril 72 ( 1999 )
7. Marek D. et al. Ferti Steril 72 ( 1999 )
8. Frattarelli JL. et al .Fertil Steril 79 ( 2003 )
9. DeNeobourg D.et al .Fertil Steril 82 ( 6 ) (2004)
10. Saldeen P.et al .Hum Rep 20 ( 1 ) ( 2005 )
11. Wada I et al .Br .J . Obstet Gynecol .10 ( 1993 )
12. Orvieto R .et al. Hum Rep 20 ( 2 ) ( 2005 )
13. Oliveness F. et al . Reprod Biomed Online 5 ( suppl 1 ) ( 2002 )
14. Oliveness F. et al . Reprod Biomed Online 7 ( 2003 )
15. De Neubourg D.et al Fertil Steri 82 ( 6 ) ( 2004 )
16. Valbuena D.et al J.Assist Reprod. Genet 13 ( 1996 )
17. Takokoro N.et al Hum Rep 12 ( 1997 )
18. Yovich JL.et al Hum Rep 3 ( 1988 )
19. Zikopoulos K.et al Hum Rep 8 ( 1993 )
20. Tomlinson MJ.et al Hum Rep 11 ( 1996 )
21. Kemmann E.et al Fertil Steril 48 ( 1987 )
22. Schenker JG.et al Fertil Steril 35 ( 1981 )
23. Remohi J.et al Hum Rep 4 ( 1989 )
24. Vollenhoven B.et al.J.Reprod Med 41 ( 1996 )
25. Tur R.et al Hum Rep 16 ( 2001 )
26. Dickey R P.et al Ferti Steril 75 ( 2001 )
27. Gleicher N.et al N Engl J.Med 343 ( 2000 )
28. Papageorgiou TC.et al BJOG 111( 2004 )
29. Martin K.et al J Clin Endocrinol Metab 71 ( 1990 )
30. DeGeyter C. J.Assist Reprod Genet 15 ( 1998 )