

OVARYAN HİPERSTİMULASYON SENDROMU (OHSS)

Cihan KABUKÇU¹

GİRİŞ

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu, foliküler büyüme ve ovulasyonu indüklemek için kullanılan ekzojen gonadotropin tedavisinin neden olduğu iatrojenik bir komplikasyondur. OHSS, çok nadir olarak polikistik overli hastaların spontan sikluslarında ve klomifen sitrat, tedavisinde gelişebileceği de pratikte ekzojen gonadotropinlerin indüklediği bir olaydır (1). OHSS, laboratuvarı ve klinik semptomları ile geniş spektrumuna sahip bir sendromdur. Bu spektrumun bir ucunda sadece artmış steroidlerin varlığını gösteren kimyasal bulgular varken, diğer ucunda ise hayatı tehdit edebilecek semptomlar bulunur. Belirgin klinik özellikleri; overlerde büyüme ve artmış kapiller geçirgenlik ve buna bağlı olarak intravasküler bölmeden periton boşluğuna ve diğer bölmelere sıvı ve proteinin geçişi ile oluşan asit, hidrotoraks, ve perikardial efüzyondur. Şiddetli formlarında tromboembolik olaylar, respiratuvar distres ve renal yetmezlik gelişebilir (2,3). Şiddetli formları hayatı tehdit etme potansiyeline sahiptir (4).

OHSS'nin gerçek insidansı, sendromun genel kabul görmüş bir tanımı olmadığı için belirlenmesi zordur. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde değişik serilerde farklı insidanslar bildirilmiştir. Kontrollü ovaryan hiperstimulasyon uygulanan birçok hastada OHSS'nin hafif belirtileri görülebilir. Fakat orta ve şiddetli formları nadirdir (5). Hafif vakalar tedavi sikluslarının %23-33'ünde, orta şiddetli olanlar %3-6'sında, şiddetli

formlar ise %0.1-2'inde izlenir (6,7,8). Çalışmalarda belirtilen insidanslar arasındaki fark, değişik hasta gruplarına, değişik indüksiyon ajanlarına ve semptomların değerlendirilmesi ve gruplamanın farklı şekilde yapılmasından kaynaklanmaktadır. Avrupa IVF-İzleme Konsorsiyumu tarafından sağlanan verilere göre, Avrupa'daki tüm IVF sikluslarında OHSS insidansının %0.78 olduğu tahmin edilmektedir (9). Öte yandan, ABD'de şiddetli OHSS görülme sıklığının %0,28 olduğu bildirilmiştir (10). OHSS'ye bağlı hastaneye yatışı %0,3 ile %1,1 arasındadır (10,11).

1990'larda OHSS'nin görülme sıklığında endişe verici bir artış izlenmiştir (12). Fakat günümüzde OHSS için risk faktörlerinin belirlenmesi, bir dizi önleyici tedbirin ve indüksiyon protokollerinin uygulanması ve en önemlisi embriyo dondurma olanaklarının artması, bu iatrojenik komplikasyonun önemli ölçüde azalmasına neden olmuştur.

Patogenez

OHSS'nin ana nedeni overlerde gonadotropin ile çok sayıda folikül gelişimini takiben, insan koryonik gonadotropin (hCG) ile tetiklenen ovulasyondur. Bunun sonucunda kılcal damarların geçirgenliği artar ve intravasküler sıvı, ekstrasvasküler alana kayarak OHSS semptomlarını oluşturur. OHSS'nin iki komponenti vardır; bunlardan birincisi çok sayıda folikül, luteal kist ve stromada ödem ile over büyümesi; ikincisi intravasküler kompartmandan üçüncü boşluğa sıvı kaçmasıdır.

¹ Dr. Öğrt Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, cihankabukcu@yahoo.com

hastalar hastanede bazende yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu, IVF, OHSS

Kaynakça

1. Zalel Y, Katz Z, Caspi B, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome concomitant with spontaneous pregnancy in a woman with polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(1):122-4.
2. Golan A, Ron-el R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44(6):430-40.
3. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73(5):883-96.
4. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, et al. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod.* 2010;25(7):1782-6.
5. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril.* 1978;30(3):255-68.
6. McElhinney B, McClure N. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(1):103-22.
7. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update.* 2003;9(1):77-96.
8. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod.* 2005;20(3):636-41.
9. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2016;31(2):233-48.
10. Kawwass JF, Kissin DM, Kulkarni AD, et al. Safety of assisted reproductive technology in the United States, 2000-2011. *JAMA.* 2015;313(1):88-90.
11. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2014;29(10):2099-113.
12. Pellicer N, Galliano D, Pellicer A. (2019). Ovarian hyperstimulation syndrome. Leung PCK, Adashi EY (Ed.), *The Ovary* içinde(s. 345-362). Academic Press.
13. Tsirigotis M, Craft I. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): how much do we really know about it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;55(3):151-5.
14. Goldsman MP, Pedram A, Dominguez CE, et al. Increased capillary permeability induced by human follicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1995;63(2):268-72.
15. Leung P, Ho Yuen B, Moon YS. Effect of prolactin in an experimental model of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(7):847-9.
16. Zaidise I, Friedman M, Lindenbaum ES, et al. Serotonin and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983;15(1):55-60.
17. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1987;48(1):57-61.
18. McClure N, Healy DL, Rogers PA, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet.* 1994;344(8917):235-6.
19. Tarlatzis BC, Bosdou JK, Kolibianakis EM. (2019). Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Huhtaniemi I, Martini L (Ed.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Volume:2) içinde (s. 581-587). Academic Press. doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.95856-2
20. Yamamoto S, Konishi I, Tsuruta Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) during folliculogenesis and corpus luteum formation in the human ovary. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(6):371-81.
21. Neulen J, Yan Z, Raczek S, et al. 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(6):1967-71.
22. Balakumar V, Ramalingam M, Kay V. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2017; 27.12: 357-362.
23. Abramov Y, Barak V, Nisman B, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1997;67:261-5.
24. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 1997;3(3):255-66.
25. Chen CD, Wu MY, Chen HF, et al. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72(2):286-92.
26. Agrawal R, Tan SL, Wild S, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71(2):287-93.
27. UpToDate (2019). Busco CE, Soares SR, Pellicer A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome. (25.08.2019 tarihinde <https://www.uptodate.com> adresinden ulaşılmıştır).
28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016;106(7): 1634-1647.
29. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod.* 1993;8(9):1353-60.
30. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):433-44.
31. TSRM (Türkiye Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği), OHSS: Önlem ve Tedavi Kılavuzu 2015. (25.08.2019 tarihinde <https://www.tsrm.org.tr/pro/dosyalarimiz> adresinden ulaşılmıştır)

32. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, et al. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(7):611-6.
33. Lee TH, Liu CH, Huang CC, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod*. 2008;23(1):160-7.
34. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, et al. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):59.1-8.
35. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012;98(3):657-63.
36. Steward RG, Lan L, Shah AA, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):967-73.
37. Rabau E, David A, Serr DM, et al. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;98(1):92-8.
38. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*. 1992;58(2):249-61.
39. Rizk B, Aboulghar M (2005). Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Brisden P(Ed). *A textbook of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction: The Bourn Hall Guide to Clinical and Laboratory Practice* içinde (s: 217-258). London: Taylor& Francis
40. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:32.
41. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;85(1):13-20.
42. Brinsden PR, Wada I, Tan SL, et al. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(10):767-72.
43. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(5):628-38.
44. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;29;4: CD001750.
45. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1253-64.
46. Lainas TG, Sfontouris IA, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod*. 2010;25(3):683-9.
47. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophins for triggering ovulation in assisted conception. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2061-73.
48. UpToDate (2018). Busco CE, Soares SR, Pellicer A. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. (25.08.2019 tarihinde <https://www.uptodate.com adresinden ulaşılmıştır>).
49. Herrero L, Pareja S, Losada C, et al. Avoiding the use of human chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95:1137-40.
50. UpToDate (2019). Busco CE, Soares SR, Pellicer A. Management of ovarian hyperstimulation syndrome. (25.08.2019 tarihinde <https://www.uptodate adresinden ulaşılmıştır>).