

Bölüm 22

OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS)

Ahmet Emin MUTLU¹

GİRİŞ

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), ovulasyon indüksiyonu sırasında dışarıdan alınan gonadotropin tedavisi sonucu overlerin büyümesi ile birlikte giden klinik bir rahatsızlıktır. Aslında infertilite tedavisinde stimülasyona özgü iatrojenik bir komplikasyondur¹. Bu süreçte overlerin büyümesi, frajilitesinin artması, intravasküler sıvı kaybı ve sonuçta ekstrasvasküler alana sıvı geçişi olmaktadır. Karın ağrısı, batında distansiyon, karın içi sıvı (asit), sindirim sisteminde bozukluklar, solunum sistemi rahatsızlıkları, hemokonsantrasyon ve devamında pulmoner tromboemboli ile sonuçlanabilen semptomlar görülebilir.

OHSS nadir olarak mortaliteye sebep olabilen önemli bir klinik komplikasyondur. Olgular hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere 4 grupta incelenir. OHSS gelişen olguların üçte ikisinde gebelik mevcuttur. İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavi sikluslarında foliküllerin aspire edilmesi, OHSS insidansını kısmen düşürür.

PATOFİZYOLOJİ

Eksojen veya endojen hCG'nin (gebelikte oluşan), erken dönemde OHSS'nin oluşumunda etkin rol aldığı düşünülmektedir. OHSS, periton boşluğuna sıvı, protein, elektrolit kaybı ve sonuçta hemokonsantrasyona neden olan kapiller permeabilite artışını içerir. OHSS ile birlikte olan sıvı kaymasının karakteristik bulguları arasında, stimüle edilmiş overlerden proteinden zengin sıvının sekresyonu, folliküler sıvıda artmış renin-prorenin ve anjiyotensinin artırdığı kapiller permeabilite yer alır. Artmış kapiller geçirgenliğin, korpus luteum tarafından üretilen vazoaktif aminler sonucu olduğu düşünülmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer inflamatuvar sitokinler bu rahatsızlığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmuştur². Sitokinler etkisini, hCG'nin granüloza hücrelerini uyarması sonucu göstermektedir. Ayrıca anjiyotensin 2'inde bu süreçte etkin rol oynadığı bilinmektedir.

¹ Uzm. Dr. Kayseri Özel Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, dr.ahmetemutlu@gmail.com

Vücudun üçüncü boşluklarına yoğun bir sıvı kaçağı vardır. Hipovolemiye bağlı dolaşım bozukluğu gelişir. Ayrıca hipovolemi hemokonsantrasyona ve hiperkoagülopatiyeye sebep olur. Renal perfüzyon azalarak oligüri ve sodyumun idrardan atılmasına yol açar. Bunun sonucunda hiperkalemik asidoz gelişir. Aldosteron, BUN, plazma renin ve antidiüretik hormon (ADH) düzeylerinin yükselmesine neden olur.

OHSS bulgularının şiddetine göre destekleyici tedavi vermek ilk hedeftir. Şiddetli OHSS durumlarında mutlaka hospitalizasyon gereklidir. Hastaneye yatan olgularda yatak istirahati, günlük kilo ölçümü ve aralıklı vital fonksiyonların takibi önemlidir. Hipovolemiyi plazma genişleticiler ve human albümin tedavisi ile düzeltmek gerekir. Diüretikler kesinlikle kullanılmamalıdır. Antikoagülan tedavi mutlaka eklenmelidir. Bütün bu çabalara rağmen yüksek mortalite ile seyredabilen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişebilir. Karın içerisindeki ya da thoraks boşluğundaki sıvı parasentez ile boşaltılıp hasta rahatlatılabilir. Genel olarak klinik tablo eğer gebelik oluşmamışsa 1 haftada, gebelik oluşmuş ise 10-20 günde düzelir.

1. Tanı

OHSS'nin tanısı hastanın klinik tablosuna göre konur. Ultrasonografik muayenede, çok sayıda folliküler kist içeren büyük overler ve asit görülmesi tanı koymada yeterli değildir. Bu hastaların kliniğinde karın ağrısı belirgindir. Overlerin büyümesi ile birlikte intravasküler sıvının üçüncü boşluklarda birikmesi semptomların belirginleşmesine yol açar.

A. OHSS sınıflaması

A.1. Hafif (ılımlı) OHSS

Hafif OHSS olgularında ovaryan büyüme, abdominal şişkinlik ve orta derecede kilo artışı görülür. Biyokimyasal parametrelerde anormallik yoktur. Grade (derece) 1 hafif OHSS'de ovaryan büyüme 5 cm'den küçüktür, abdominal gerginlik/rahatsızlık mevcuttur ve klinik önemi minimaldir. Grade 2 hafif OHSS'de abdominal gerginliğin yanı sıra bulantı, kusma ve ishal tabloya eşlik eder. Ayrıca over boyutları 5-12 cm olacak şekilde büyümüştür (Tablo 1). Hafif OHSS, güçlü over yanıtı olan kadınlarda IVF tedavisi sırasında gonadotropin kullanılması sonucu sık görülür. Tipik olarak özel bir bakım gerekmez ancak hastanın gözetimi gereklidir.

Tablo 1. Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu Sınıflandırması

Grade 1: Abdominal gerginlik/rahatsızlık
Grade 2: Grade1 + bulantı ve kusma veya ishal 5-12 cm büyümüş overler
Grade 3: Sonografik asit bulgusu
Grade 4: Asitin ya da hidrotoraks veya solunum zorluğunun klinik bulgusu
Grade 5: Yukardakilerin hepsi + azalmış kan hacmi, hemokonsantrasyon, azalmış böbrek kan akımı ve fonksiyonu ve koagülasyon anormalleri

A.2. Orta şiddette OHSS

Hafif OHSS bulgularına ek asit ve over boyutlarında büyüme bu evrede tespit edilir. Orta şiddette OHSS, grade 3 ve 4 olarak ayrılır. İlki 3. Derece OHSS, abdominal distansiyonun ve klinik önemin başladığı bir süreçtir¹. Ultrasonografik olarak asit bulgusu ilk olarak bu dönemde görülür. Ultrasonografik değerlendirmede hiperstimüle büyümüş overlerde birbirinden septalarla ayrılmış çok sayıda kist gözlenir ve buna “Araba Tekerleği” görünümü denir (Şekil 1). Orta derecedeki OHSS, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sikluslarının yaklaşık üçte birinde görülmektedir². Grade 4 OHSS asitin artıp, hidrotoraks geliştiği ya da solunumun zorlandığı klinik tablodur.

Karın rahatsızlığı ve gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve ishal) hafif OHSS’de olduğundan daha sık ve yoğundur. Vücut ağırlığında 3 kg’dan fazla ani bir artış, orta dereceli OHSS’nin erken belirtisi olabilir. Laboratuvar bulgusu olarak hematokrit > %41, hiponatremi ve lökosit > 15.000 m³’dir.



Şekil 1. OHSS olgusunda overlerin ve karın boşluğundaki serbest sıvının, transvajinal ultrason görüntüsü

A.3. Şiddetli (ağır) OHSS

Hafif ve orta dereceli OHSS bulgularına ek olarak, şiddetli karın ağrısı ile birlikte asitin klinik olarak tespit edilmesidir. Şiddetli OHSS'nin temel bulgusu intravas-küler alanlardan ekstravasküler alanlara sıvı kaymasıdır¹. Bu olgularda asit, plevral efüzyon, elektrolit dengesizlikleri, hipovolemiye bağlı hipotansiyon ve oligüri gözlenir. Hipovolemi, oligüri veya anüri, inatçı mide bulantısı ve kusma sıklıkla mevcuttur.

Şiddetli OHSS görülme oranı %1-2 civarındadır. Böbrek yetmezliği tablosu gelişebildiği gibi hiponatremi, hiperpotasemi, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve lökosit artışı da görülebilir. Kreatin seviyeleri 1.6 mg/dL'nin üzerindedir. Şiddetli hastalığın semptomları arasında, hızlı kilo alma, karın çevresinde ölçülebilir artış, tansiyon düşüklüğü, takipne, taşikardi ve şiddetli karın ağrısı görülmektedir. Bu hastalarda 5 ila 10 gün boyunca 15-20 kg kadar kilo artışı olabilir ve ilerleyici lökositoz görülebilir.

Asit ve plevral efüzyon, akciğer fonksiyonlarını bozup, hipoksi tablosu geliştirebilir. Diğer laboratuvar bulguları hematokrit > %55, lökosit > 25.000 mL ve elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hiperkalemi) vardır. Bu dönemde özellikle geçmeyen pelvik ağrı, over kist rüptürü ya da hemorajik kist rüptürünü düşündürmelidir.

A.4. Kritik OHSS

Hayati organların ve sistemlerin işlevinin ciddi şekilde tehlikeye girdiği bir süreçtir. Akut böbrek yetmezliği, kardiyak aritmi, solunum yetmezliği ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) ile ölüme neden olabilir. Plevral efüzyona bağlı perikardiyal tamponadın eşlik ettiği masif bir hidrotoraksa gidiş vardır. Sepsis ve ARDS klinik tabloyu daha da karmaşık hale getirebilir.

2. Risk faktörleri

OHSS için predispozan faktörler, PKOS'taki gibi multifoliküler overler, genç yaş (<30 yaş), GnRH agonist kullanımı, daha önce OHSS geçirmiş olmak, yüksek östrojen seviyeleri ve gebelik oluşan sikluslar, özellikle de çoğul gebeliklerdir. Son dönemde tedavi öncesi ölçülen Anti-Müllerian Hormon (AMH) değerinin 3.5 ng/dl üzerinde olması da OHSS gelişimi açısından riskli kabul edilmektedir. Klomifen sitrat kullananlarda %13.5 oranında hafif OHSS görülmektedir. Daha şiddetli OHSS görülme ihtimali bu stimülasyonda çok nadirdir. Gonadotropin tedavilerinde, orta şiddette OHSS görülme insidansı %3 ile %6 arasındadır. Yine bu sikluslarda şiddetli OHSS görülme ihtimali %0.1- 2'dir. Polikistik Over Sendromu (PCOS), polikistik over morfolojisi ile beraberinde yüksek anti müllerian

hormon (AMH) düzeyleri (3.36 ng/ml>) ve daha önce geçirilmiş OHSS atağı bu hastalığın temel risk faktörleridir. Genç yaşta olmak ve vücut kitle indeksinin çok düşük olması, risk faktörleri açısından hala tartışmalıdır²⁻⁴.

KOH'un 9. günü, östradiol düzeylerinin 800 pg/ml üzerinde olduğunda OHSS gelişme riski %55.8'dir. hCG tetiklenmesi sırasında östradiol düzeylerinin 3.500 pg/ml ve 6.000 pg/ml üzerinde olması, şiddetli OHSS riskini sırasıyla %1.5 ve %38 oranında artırmaktadır. Antagonist sikluslarda, 11 mm veya daha büyük ortalama çaplarda, 13 veya daha fazla sayıda follikül olması OHSS gelişimi için belirleyicidir. Yirmiden fazla preovulatuvar follikülün olması durumunda şiddetli OHSS riski %1.4 iken, 30 veya daha fazla oosit toplandığında bu risk %22.7'lere çıkmaktadır⁴.

3. Önleme stratejileri

OHSS gelişimini önleyecek bir metod yoktur fakat riski azaltmak için çeşitli önlemler alınabilir. Özellikle ovulasyon indüksiyonu uygulamalarında primer hedef tek follikül gelişimine yönelik olmalıdır. Diğer yandan yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulamalarında, yüksek risk grubundaki hastalarda stimülasyon sırasında LH kaçışını önlemek için GnRH antagonistlerini kullanmak ve KOH'na 150 IU gibi düşük dozlarla başlamak OHSS riskini minimize edecektir. Ayrıca bu uygulama kullanılan toplam gonadotropin dozunu ve kullanım süresini azaltarak gelişen follikül sayısını ve toplam estradiol seviyesinin düşük kalmasını sağlayacaktır^{5,6}. Yumurta toplandıktan sonra GnRH antagonistlerinin tekrar uygulanması yararlı olabilir³.

OHSS insidansını azaltmak amacıyla hCG dozunu azaltmak tartışmalıdır^{5,6}. KOH'da dışardan rekombinant LH kullanmak mümkündür, fakat ovulasyonu tetiklemek için gerekli doz hala belirlenmiş değildir⁶. Endojen LH'in yarı ömrünün çok kısa olması, OHSS'nin insidansını ve şiddetini azaltabilir³. Antagonist sikluslarda, hCG yerine GnRH antagonistleri endojen LH yükselişini indüklemek için kullanılabilir. GnRH agonistleri ile tetiklemenin yapıldığı sikluslarda ve taze embriyo transferinin düşünülmediği sikluslarda uygulanması daha iyi bir seçenek olabilir^{3,6}.

Östradiol düzeylerinin 4.500 pg/ml'nin altında olduğu ve 15-30 matür follikül varlığında 'coasting' düşünülebilir. Coasting sırasında gonadotropin uygulaması kesilir ve günlük östradiol takibi yapılır³. Coasting'ın ilk 48 saatinde östradiol seviyelerinde başlangıçta bir yükselme var gibi görünse de, ardarda ölçülen düzeylerinde önce bir plato daha sonrada düşme görülmelidir⁶. Daha sonra serum östradiol düzeyleri 3.500 pg/ml altına düştüğünde LH tetiklemesi yapılabilir. Eğer başlangıçta LH yükselişinin baskılanması için GnRH agonisti kullanılmış ise co-

asting sırasında antagoniste geçmenin gebelik sonuçları daha iyidir³. Eğer 30'dan fazla olgun follikül varsa, coasting 4 günden daha uzun sürerse veya coasting sırasında östradiol değerleri 6.500 pg/ml'nin üzerine çıkmışsa siklus iptal edilmeli ve tetikleme yapılmamalıdır^{3,6}.

PKOS olgularında ilave olarak *metformin* kullanılması OHSS oranlarını azaltır⁷. Yumurtalar toplandıktan sonra 0.5 mg günlük dozda, 7 ile 8 gün süreyle verilen ve VEGF üretimini inhibe eden bir dopamin agonisti olan, *cabergoline* OHSS oranlarını azaltmaktadır. Cabergoline'nin uzun süre kullanımında kalp kapak hastalığı ortaya çıkabilir^{3,5,6}. Oosit toplanması sırasında albümin verilmesinin daha sonra OHSS gelişme olasılığını azaltmadığı görülmüştür⁵.

Tüm embriyoların transfer edilmeden dondurulması geç dönemde OHSS gelişmesini önleyebilecektir, ancak dondurulmuş/çözülmüş embriyo transferlerinde gebelik oranları sonuçları değişmekte ve yine de erken dönemde OHSS oluşabilmektedir^{5,6}. İn vitro oosit maturasyonu (IVM) overlerin gonadotropinlerle stimülasyonunu gerekli kılmaktadır. Bu sikluslarda, hCG uygulamasından sonra immatür folliküller toplanır ve alınan oositler in vitro ortamda maturasyona kadar büyütülürler. Matür oositler daha sonra inseminasyon yada intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile fertilize edilirler.

4. Yönetim ve tedavi

OHSS'nin tedavisi genellikle destekleyicidir. Ayaktan tedaviyi yönetmenin uygun olduğu durumlarda hasta aktivitesinin kısıtlanması, günlük kilo takibi, yine günlük aldığı ve çıkardığı sıvı miktarının takip edilmesi yeterlidir. Eğer hasta semptomlarında artış hissederse veya günlük kilo artışı 2 kg'ın üzerine çıkarsa mutlaka kontrole gelmesi önerilir (Şekil 2).

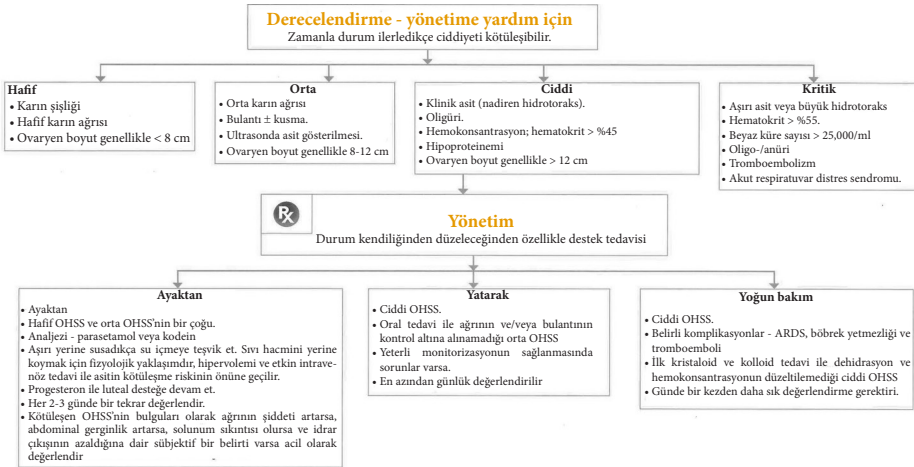
Hastaneye yatış endikasyonları;

- Oral sıvı alımının tolere edilememesi
- Hemodinamik denge bozuklukları
- Solunum güçlüğü
- Karın içi yaygın asit
- Hemokonsantrasyon
- Lökositoz
- Hiponatremi
- Hiperpotasemi
- Böbrek ve KCFT bozukluğu
- Azalmış oksijen saturasyonu

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

Hastanın sıvı alımı ve idrar çıkışı yakından takip edilmeli; eğer hiperpotasemi, böbrek yetmezliği, solunum güçlüğü ve tromboemboli bulguları varsa mutlaka yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Her ne kadar intravenöz sıvının fazla verilmesi asiti artırsa da, hipovolemi, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve oligüriyi düzeltmek için gerekli olabilir. İntravasküler sıvı hacmini artırmak gerektiğinde her 4 ila 12 saatte bir 50-100 mg insan albümini intravenöz olarak verilebilir. Diüretikler ancak hipovolemi düzeldikten sonra oligüri tablosunu iyileştirmek ve kilo almasını yavaşlatmak için verilebilir. Hastaneye yatışta mutlaka tromboemboli profilaksisi başlanmalıdır. Şiddetli solunum güçlüğü, hidrotoraks, inatçı oligüri ve batın distansiyonuna bağlı şiddetli ağrı durumlarında parasentez uygulanabilir. Vajinal ya da abdominal ultrason eşliğinde tek veya tekrarlayan şekilde bu işlem yapılarak hasta rahatlatılabilir. Parasentez, ayakta tedavi gören hastada genellikle transvajinal olarak yapılır ve abdominal distansiyonu azaltarak solunum sıkıntısını ortadan kaldırabilir. Asitin yeniden birikimi, tekrarlayan parasentezleri veya nadiren karın bölgesine bir kateter yerleştirilmesini gerektirebilir. Özellikle genç hasta grubunda fazla miktarlarda parasentez sıvısı almak problem teşkil etmez. Çünkü gençlerde kompensatuvar sıvı kaymaları pek beklenmez. Yakın monitörizasyon yapıldığı takdirde diğer hasta gruplarında da günlük 500-1000 cc sıvı parasentez yoluyla boşaltılabilir².

Tedavi edilmeyen hipovolemi; böbrek, karaciğer ve akciğerde end organ yetmezliğine yol açabilir. Bu durumda mutlaka serum fizyolojik gibi izotonik özelliğe sahip ürünlerle sıvı replasmanı yapılarak intravasküler volüm dengede tutulmalıdır.



Şekil 2. OHSS tanı ve tedavi yönetim şeması

5. Rezolüsyon ve prognoz

OHSS kendini sınırlayan bir hastalıktır. Artan vasküler permeabilite kendiliğinden gerileyebilir. Gebe olmayan kadınlar, ilk semptomların başlamasından 10 ila 14 gün sonra iyileşir. Üçüncü boşluklara biriken sıvı, damar içerisindeki yerine tekrar dönmeye başlar. Hemokonsantrasyon tersine döner ve doğal diürez gelişir⁸.

Klinik rezolüsyonun kanıtı şunlardır:

- Hematokritin normalleşmesi
- Ultrasonda asitin giderek azalması
- Klinik semptomların hafiflemesi

Sonuç

Yardımcı üreme merkezlerinde ve kadın doğum polikliniklerinde, ovulasyon indüksiyonu tedavisi yapılan her hastada OHSS gelişebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Hatta literatürde spontan gebeliklerde bile overlerin hiperstimüle olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan bakıldığında karında şişlik ve pelvik ağrı şikayetiyle başvuran hastalarda iyi bir anamnez ve muayene sonrası doğru yönetim son derece önemlidir. Çünkü bu hastalık çok hafif dereceden başlayıp, ölüme kadar giden ilerleyici bir özelliğe sahiptir. Özellikle şiddetli OHSS gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek jinekolojik acil durumlar hakkında hastanelerin genel acil servisinde çalışan tüm personel bilgilendirilmelidir. Amaç OHSS'nin; over kisti komplikasyonu (torsiyon, kanama), pelvik enfeksiyon, intra-abdominal kanama, ektopik gebelik ve apandisit gibi sık görülen hastalıklardan hızlı bir şekilde ayırıcı tanısına gitmek ve hastanın uygun tedaviye en kısa sürede ulaşmasını sağlamaktır.

KAYNAKLAR

1. Golan, A., Weissman, A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. A modern classification of OHSS. *Reprod Biomed Online*, 2009; 19 (1), 28-32. Doi: 10.1016/s1472-6483(10)60042-9
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*, 2008; 90 (5), 188-93. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.034
3. Garcia-Velasco, J. A. How to avoid ovarian hyperstimulation syndrome: a new indication for dopamine agonists. *Reprod Biomed Online*, 2009; 18 (2), 71-5. Doi: 10.1016/s1472-6483(10)60452-x
4. Delvigne, A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online*, 2009; 19 (1), 8-13. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60040-5
5. Humaidan, P., Quartarolo, J., Papanikolaou, E. G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*, 2010; 94 (2), 389-400. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.028
6. Aboulghar, M. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS. *Reprod Biomed Online*, 2009; 19 (1), 33-42. Doi: 10.1016/s1472-6483(10)60043-0
7. Tso, L. O., Costello, M. F., Albuquerque, L. E. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 2014 (11). Doi: 10.1002/14651858
8. Sivaslıoğlu, A. (2020). *Jinekoloji ve Obstetrik*. (1). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri