

## Bölüm 7

# OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU

Fehmi ÜNAL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS), Yardımla Üreme Teknolojileri (YÜT) ile tedavi sırasında uygulanan kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) sonucu oluşabilen, nadir ancak ciddi sonuçlar doğurabilen bir sendromdur (1). Çok nadiren spontan olarak oluşabilir (2). Son yıllarda popüleritesi artan Gonadotropin Releasing Hormon/ Gonadotropin Salgılatıcı Hormon agonist (GnRHa) trigger/tetikleme uygulaması sayesinde görülme sıklığı bir miktar azalmış olsa da, OHSS hala YÜT ile tedavilerin bir komplikasyonu olarak görülmeye devam etmektedir (3). Tüm IVF (in-vitro fertilizasyon) sikluslarının %1 ila 5'inde orta-şiddetli düzey OHSS gelişebilir (1,4,5). Yüksek riskli hasta grubunda bu oran %20'ye ulaşabilir (4). Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), genel olarak, luteinize olmuş granuloza hücrelerinden üretilen vazoaktif maddelerin etkisiyle artan vasküler permabilite ile karakterize bir sistemik hastalık olarak tarif edilir. OHSS'de overler büyüktür, seks steroidleri ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) artmıştır ve ekstrasvasküler alanlara sıvı ve protein kaçağı vardır. Kaçak sonucu üçüncü boşluklarda sıvı birikir, azalan intravasküler volüm, hemokonsantrasyona, vital organların yetersiz perfüzyonuna ve hiperkoagülabiliteye neden olur (6). Şiddetli OHSS vakalarında prerenal ve postrenal böbrek yetmezliği, elektrolit inbalansı, hepatik yetmezlik, tromboemboli ve ölüm dahil çeşitli komplikasyonlar görülebilir (1,3,7). Kontrollü ovaryan stimülasyon öncesi, OHSS için yüksek riskli hastaları belirleyebilmek önem arz etmektedir.

### OHSS Sınıflandırması

OHSS'nin ilk sınıflandırması Rabau ve ark tarafından yapılmış ve daha sonra bu sınıflandırma Schenker ve Weinstein tarafından düzenlenmiştir (8,9). Buna göre hafif orta ve şiddetli olarak 3 sınıfa ayrılmış ve altı grade ile şiddeti ifade edilmiştir (Tablo 1). Daha sonra Golan ve ark, ultrasonun da kullanılmasını öneren bazı modifikasyonlar ile kendi sınıflandırmasını yayınlamıştır (Tablo 2) (10). 1992'de Navot ve ark, kritik OHSS'yi sınıflamaya eklemiştir (11). 1999'da Rizk

<sup>1</sup> Op. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. unal.fehmi@gmail.com

ve Aboulgar ciddi OHSS'yi grade A, B, C olarak üç gruba ayırmışlar ve en ciddi grubu grade C olarak tanımlamışlardır (12). Bu sınıflamalarda hayatı tehdit edici OHSS tanımlanmış ve renal yetmezlik, hemokonsantrasyon ve Akut Respiratuar Distres Sendromu gibi komplikasyonlar bu kategoriye dahil edilmiştir (11, 12). 2009'da Golan bu son kategorideki hayatı tehdit edici olarak tanımladığı grubu, 1989'da yaptığı kendi sınıflamasına grade 6 olarak eklemiştir (13) 2010'da Humeidan ve ark transvajinal ultrasonun kullanılmasını öneren bir sınıflama yayınlamışlardır (14). 2016 yılında hem ASRM (American Society for Reproductive Medicine) hem de RCOG (Royal College of Obstetricians & Gynaecologists) OHSS sınıflandırması içeren kılavuzlar yayınlamışlardır (1,15). Tablo 3 RCOG tarafından yayınlanmış OHSS sınıflandırmasını içermektedir (15).

**Tablo 1: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) sınıflandırılması (Rabau et al. 1967) (8) (Schenker ve Weinstein 1978) (9).**

**Hafif OHSS**

Grade 1 Sadece laboratuvar bulguları ile tespit edilebilen OHSS: total uriner östrojen >150 µg/24 saat ve pregnandiol atılımı >10 mg/24 saat

Grade 2 Grade 1 + büyümüş overler. Overler 5 cm çapın üzerinde değildir.

**Orta Şiddette OHSS**

Grade 3 Hafif OHSS + abdominal distansiyon

Grade 4 Grade 3 + bulantı, kusma, ve/veya diyare. (orta şiddette OHSS'de belirgin abdominal rahatsızlık nedeni olan gastrointestinal iritasyon semptomları mevcuttur) Overler genellikle 5–12 cm çapındadır.

**Şiddetli OHSS**

Grade 5 Orta şiddette OHSS + asit ve/veya hidrotoraks.

Grade 6 üstteki tüm bulgular + kan volüm değişiklikleri ve hemokonsantrasyon, koagülasyon anormallikleri ve azalmış renal perfüzyon, anüri, böbrek yetmezliği

**Tablo 2: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) sınıflandırılması (Golan et al. 1989) (10)**

**Hafif OHSS**

Grade 1 Abdominal distansiyon ve rahatsızlık hiss

Grade 2 Grade 1 + bulantı, kusma, ve/veya diyare. Overler büyümüştür genellikle 5-12 cm arasındadır

**Orta şiddette OHSS**

Grade 3 Hafif OHSS + ultrasonla tespit edilebilen asit

**Şiddetli OHSS**

Grade 4 Orta şiddette OHSS + klinik asit ve/veya hidrotoraks veya solunum sıkıntısı

Grade 5 Üstteki tüm bulgular + kan volümünde değişim, hemokonsantrasyon, koagülasyon anomalileri ve azalmış renal perfüzyon/fonksiyon

**Tablo 3: RCOG tarafından önerilen OHSS sınıflandırması (15).**

<b>Hafif OHSS</b>
Abdominal rahatsızlık hissi. Hafif abdominal ağrı. Over boyutu genelde < 8 cm
<b>Orta Şiddette OHSS</b>
Orta şiddette abdominal ağrı, Bulantı ± kusma, Ultrason ile tespit edilen asit. Over boyutu genelde 8–12 cm arasında.
<b>Şiddetli OHSS</b>
Klinik asit (± hidrotoraks) Oliguri (< 300 ml/gün veya < 30 ml/saat) Hematokrit > %45 Hiponatrami (sodyum < 135 mmol/l) Hipoosmolalite (osmolalite < 282 mOsm/kg) Hiperkalemi (potasyum > 5 mmol/l) Hipoproteinemi (serum albumin < 35 g/l) Over boyutu genelde > 12 cm.
<b>Kritik OHSS</b>
Tense asit/geniş hidrotoraks, Hematokrit > %55, beyaz küre sayısı > 25000/ml, Oligüri/anuri, Tromboembolizm, Akut respiratuar distress sendromu

### Patofizyoloji

OHSS'nin sebebi kesin olarak belirlenememiş olmakla birlikte, kliniğin ortaya çıkmasında altta yatan asıl sebep kapiller damarlardaki permeabilite artışıdır (3,12,16). Bunun sonucunda intravasküler sıvının hızlı bir şekilde üçüncü boşluklara geçmesi, akut hemodinamik değişikliklere ve çeşitli klinik bulgulara yol açar (3). Birçok sistem ve mediatörün, OHSS'nin patofizyolojisine katıldığı gösterilmiştir. Bunlar arasında ovaryan renin-anjiyotensin sistemi (OVRAS), prostoglandinler, histaminler, sitokinler, vasküler endotelial growth faktör (VEGF), pigment-epitelyum derive faktör (PEDF) vardır (3). Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) en fazla suçlanan mediatördür. VEGF'nin serum düzeylerinin OHSS'nin şiddetiyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (17).

OHSS patofizyolojisinde suçlanan renin-anjiyotensin sisteminin menstrüel siklus sırasında LH ve progesteronla senkronize olduğu gösterilmiştir (18). LH midsiklus surge yaptığı sırada ve progesteronun midluteal artışı sırasında prorenin artmakta ve bu da aktif renin artışı ile sonuçlanmaktadır (18,19). Aynı artış KOS sırasında uygulanan bHCG ile de gözlenmektedir (19). Prorenin artışı transvajinal ultrason ile tespit edilen ovaryan follikül sayısı ile de ilişkilidir (3). OHSS'nin şiddeti ile plasma renin seviyeleri artmaktadır ve tüm bu bulgular OVRAS sistemin, anjiyotensin-2 üzerinden OHSS patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir (3). Anjiyotensin-2 kapiller permeabiliteyi artırır, postkapiller venülleri konstrükte ederek kapiller filtrasyon basıncını artırır ve böylece ekstravasküler sıvıyı artırır, kan basıncını düşürür (19). Anjiyotensin-2'nin bu etkileri asit oluşturmak için yeterli değildir. OHSS patofizyolojisinde VEGF, sitokinler gibi diğer mediatörlerle birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) sonucu yükselen östrojenler ile stimüle olan prostoglandinler, anjiyotensin-2 yapımını arttırarak OHSS patofizyolojisinde yer alırlar (20).

Histaminlerle ilgili yapılan çalışmalar, bunların OHSS patofizyolojisinde ciddi bir rol oynamadıklarını göstermiştir (3,20).

Over fonksiyonları ve ovulasyonun gerçekleşmesinde sitokinlerin olası birçok rolleri mevcuttur (3). Bu nedenle OHSS patofizyolojisinde rol oynayabilecekleri düşünülmüştür (3,20). Özellikle interlökinler bu konuyla ilgili olarak sıklıkla incelenmiştir (20). IL-1'in (interlökin-1), intraovaryan hücre farklılaşması ve follikulogeneziste etkili olduğu gösterilmiştir (21). Dinarello ve ark, IL-1'in deneysel olarak birçok etkisinin yanında, vasküler kaçak etkisini de göstermişlerdir (22). IL-1beta formunun, gonadotropinlerin etkisiyle overde artması ile ovulasyon mekanizmasında rol oynadığı düşünülmüş, bHCG'nin (Human Koryonik Gonadotropin) etkisiyle overde vasküler permeabilityyi arttırdığının gösterilmesi de OHSS patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (23). IL-1'in yanı sıra farklı mekanizmalarla IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF alfa (tümör nekrozis faktör alfa) gibi sitokinlerin OHSS patofizyolojisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (23, 24).

OHSS patofizyolojisinde en çok suçlanan mediatör olan ve in vitro olarak granüloza hücrelerinden salındığı gösterilen VEGF, direkt endotel üzerine etki ederek, angiogenezisi uyarır (25). VEGF'nin yüksek konsantrasyonlarda, vasküler permeabilityyi arttırdığı, plasma ekstrasvazasyonuna neden olduğu ve sonuç olarak ciddi hemokonsantrasyona yol açtığı gösterilmiştir (26). Şiddetli OHSS hastalarının asit sıvısında VEGF yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (26). Rekombinant insan VEGF anti serumu kullanılarak OHSS hastalarındaki vasküler permeabilitenin ciddi düzeyde azaltılabildiği gösterilmiştir (26).

OHSS patofizyolojisinde etkili olabileceği gösterilen en son olası mediatör Pigment Epitelyum-Derive Faktördür (PEDF). PEDF overlerde granüloza hücrelerinden sekrete edilir ve VEGF'nin endotel hücreleri üzerindeki etkilerini inhibe etme yeteneği mevcuttur (27,28). Bu iki antagonist etkili maddenin arasındaki denge, overin fizyolojik fonksiyonlarında etkilidir ve bu dengenin hCG veya LH tarafından sağlandığı düşünülmektedir (29). Bu dengenin bozulması OHSS patofizyolojisinde rol oynamaktadır (29).

### **Risk Faktörleri**

OHSS risk faktörleri, genç yaş (<30 yaş), afrikalı-amerikalı olmak, düşük vücut ağırlığı, polikistik over sendromu, yüksek antral follikül sayısı (>24), yüksek bazal AMH (anti-müllerien hormon) seviyeleri (> 3,5 ng/ml), daha önceki IVF sikluslarında OHSS hikayesi, primer risk faktörü olarak bildirilirken, over stimülasyonu

sırasında hızla ve aşırı artan estrojen miktarı, over stimülasyonu sırasında çok sayıda 8-12 mm arasındaki follikül olması, luteal faz desteği olarak progesteron yerine hCG kullanılması, 20'den fazla oosit toplanması sekonder risk faktörü olarak sayılabilir (11,14,16).

### **Klinik Bulgular**

Hafif OHSS, hafif abdominal rahatsızlık hissi, hafif bulantı, bazen diyare, yükselmiş estrojen ve progesteron seviyeleri ile karakterizedir (1,3). Over boyutları genellikle 5cm çapın altındadır. Orta düzey OHSS'de hafif OHSS'deki semptomlar biraz daha şiddetlenmiş şekilde görülürken ek olarak ultrasonda ascit izlenir(1,3). Bulantıya kusma eşlik edebilir, abdominal rahatsızlık hissi artmıştır, distansiyon belirgindir. Diyare görülür. Over boyutları artmıştır ve genellikle 5-12 cm arasındadır. Bu hastalarda hemokonsantrasyon (Hematokrit (Hct)> %41) ve artmış beyaz küre sayısı (Beyaz küre (Wbc) > 15.000/ml) izlenir (1,3,6). Şiddetli OHSS'de klinik olarak belirgin ascit izlenir. Beraberinde hidrotoraks izlenebilir. Daha nadiren renal disfonksiyon, oligüri, anüri, ciddi dispne, dirençli bulantı, kusma görülür. Laboratuvar bulguları; Hct> %55, wbc> 25.000/ml, CrCl<50 ml/dk, cr>1,6 mg/dl, Na+< 135 mEq/L, K+> 5 mEq/L ve artmış karaciğer enzimleridir (1,3,6).

Kritik OHSS'de, hızlı kilo alımı (24 saatte 1 kg'dan fazla), şiddetli karın ağrısı, venöz tromboz-tromboemboli, ciddi böbrek yetmezlik bulguları, aritmi, perikardial effüzyon, masif hidrotoraks izlenebilir(1,3). Tense ascit, şiddetli hemokonsantrasyon (Hct>%55), wbc> 35.000/ml ve ARDS (Adult Respiratuvar Distres Sendromu) kritik OHSS'nin diğer bulgularıdır (1,3,6).

Oosit toplanmasından sonraki 10 gün içinde ortaya çıkarsa erken OHSS, 10 günden sonra ortaya çıkarsa geç OHSS olarak adlandırılır (16). Erken OHSS'de overin gonadotropinlere ve tetiklemede kullanılan hCG'ye aşırı cevabının etkili olduğu, geç OHSS'de ise oluşan gebeliğe ait trofoblastik dokunun salgıladığı hCG'nin etkili olduğu düşünülür (16). Semptomlar hCG uygulamasını takiben 24 saat sonra gelişebilir ve gebelik oluşması halinde semptomların ciddiyeti, endojen hCG'ye bağlı olarak artar (13, 16). OHSS'nin, özellikle hafif formunun her zaman bildirilmediği bilinmektedir, yine de Avrupa'daki mortalite oranının 3/100 000 olduğu tahmin edilmektedir (30).

### **Korunma**

IVF sikluslarında GnRH antagonist protokolleri kullanımı ve son follikül matürasyonu için GnRH agonist trigger/tetikleme kullanımı ile birlikte OHSS insidansı anlamlı derecede azalmıştır (1, 3,16). OHSS'den korunma stratejileri primer ve sekonder olarak kategorize edilir. Primer korunma stratejisi, ovaryan stimülasyon protokollerinin kişiselleştirilmesini kapsamaktadır (16). Sekonder korunma

stratejileri ise gonadotropinlere aşırı cevap vermiş hastada OHSS gelişmesinin önüne geçmeyi amaçlar (16).

Primer korunma amacıyla over stimülasyonunda kullanılacak gonadotropin dozu, hastanın AMH ve antral follikül sayısına göre ayarlanmalıdır (14). Riskli hastalar, örneğin PKOS olan, OHSS hikayesi yada trombofilisi gibi risk faktörü olan hastalar için en düşük etkin gonadotropin dozu belirlenmelidir (16). Bu amaçla low-dose step-up, mild stimülasyon, hCG trigger günü FSH (Folikül Stimulan Hormon) verilmemesi gibi çeşitli protokoller uygulanır (16). Antagonist protokol kullanımı etkili bir primer korunma metodudur ve yüksek riskli hastalarda ilk seçenek olmalıdır (1, 16). Pkos'lu hastalarda Metformin 1500-2000 mg/gün dozunda 6 hafta kullanılmasının ve düşük doz aspirinin OHSS riskini azalttığı bildirilmiştir (1, 3).

Sekonder korunmada belki de en etkili ve ilk akla gelen metod GnRH agonist tetiklemedir. Bu uygulama yeterli oosit matürasyonunu sağlarken OHSS riskini ciddi şekilde azaltır (1,16). Bu metod ancak antagonist sikluslarda kullanılabilir ve östrojen ve progesteronla yoğun luteal faz desteği gerektirir. Oluşacak riskleri engellemek için bu sikluslarda embriyo transferi (ET) iptali, embriyoların dondurulması (freze all) ve sonraki bir siklusta transferi uygulamasına gidilebilir (1, 32). Bu yöntem erken OHSS'yi önlemez ancak geç gelişen hastalığı önler (16). Başka durumlarda da OHSS riski belirdiğinde, embriyo transferinin iptal edilerek freze-all, yani tüm embriyoların dondurulması yoluna gidilip, transfer stimülasyonsuz bir siklusa ertelenebilir (3). Freze-all yapılamayan durumlarda, siklus iptali, hastaları OHSS riskinden korumak için uygulanmak zorunda kalınabilir (16).

Stimülasyon sırasında OHSS riski görülen hastalarda gonadotropin dozunun kesilmesi yani coasting uygulaması, günümüzde artık çok az tercih edilmektedir (7,31). Kullanılan hCG dozunun azaltılması diğer bir korunma metodu olarak sayılabilir ancak bu yöntem geç OHSS'yi engellemez (16). Dopamin agonistleri vasküler endotelial growth faktör (VEGF) reseptör aktivitesini bloke ederek vasküler permeabilite artışını azaltabilmektedir. Oosit matürasyonunun tetiklendiği günden itibaren en az 8 gün süreyle 0.5 mg/gün dozda kabergolin kullanımının erken OHSS riskini azalttığı gösterilmiştir (1, 33). Hidroksietil starch (HES) kullanılarak plazma osmotik basıncının artırılması da sekonder korunma metodları arasında sayılabilir (16). Transfer yapılmayacak olan sikluslarda, oosit toplanması sonrası GnRH antagonist uygulanması da OHSS önlemede önerilmiştir (34).

## **Tedavi**

Tedavi hastalığın şiddetine, progresyonuna, gebelik olup olmamasına göre değişir. Bu nedenle tedavi kişiye göre planlanmalıdır. Hafif formlar hospitalizas-

yon olmadan yönetilebilir (16). Evde takipte günlük sıvı dengesi, kilo alımı, abdominal çevre ölçümü ve laboratuvar testleri ve ultrason muayenesi uygulanır. Durumunun kötüleşmesi halinde en kısa sürede hastaneye gelmesi söylenir. Bazı durumlarda progresyonu önlemede evde takip edilen hastada kuldosentez yada parasentez uygulanabilir (1, 15, 16). Oral sıvı alamama, dirençli bulantı- kusma, hipotansiyon, şiddetli abdominal distansiyon, Hematokrit>%45, beyaz küre > 20.000/mm<sup>3</sup>, Hiponatremi-hiperkalemi, karaciğer fonksiyonunun bozulması, böbrek fonksiyonlarının bozulması (Kreatinin>1-1.2 mg/dL), oligüri (<600-1000 ml/gün), dispne, şiddetli ağrı, plevral ve/veya perikardiyal efüzyon olan hastaların hospitalizasyonu uygun olur (7, 15, 16, 35). Tedavide temel prensip dolaşan volümün korunması ve trombotik komplikasyonların önlenmesidir. Volüm korunurken aşırı ve hızlı hidrasyondan kaçınılması gerekir. Yeterli diürez sağlanmalı ve hipoalbuminemi (<28 mg/dl) geliştiğinde albümin verilmelidir (16). Günlük doz maksimum 1000 ml olacak şekilde %6 HES solüsyonu kullanılabilir (36, 37). İngilterede HES kullanımını sonrası bazı septik hastalarda mortalitenin daha fazla olması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir (15). Hidrasyon hematokrit değerleri ve idrar çıkışı takip edilerek yapılmalıdır. Hemokonsantrasyon var ise (Hb>14 gr/dL; Htc >45%), 500 ml veya 1000 ml serum fizyolojik (SF) IV bolus şeklinde kontrollü olarak verildikten sonra 125-150 ml/saat olacak şekilde SF idame edilebilir. İdrar çıkımının>30 mL/saat olması gerekir. Trombofili hikayesi olan, hiperkoagülabilesi olan, 48 saatlik intravenöz sıvı tedavisine rağmen hemokonsantrasyonu düzelmeyen hastalara anti koagülan tedavi, düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmalıdır (3,16). Kuldosentez veya parasentez etkili bir tedavi yöntemidir ve distansiyonu artan, solunum sıkıntısı olan ve diürezi azalmış hastalarda uygulanmalıdır (3, 15). Diyafram üzerindeki mekanik baskıyı azaltır, diürezi artırır, asit sıvısındaki VEGF gibi vazoaktif maddeleri uzaklaştırır (3). OHSS önlem ve tedavisinde birçok etkin ajan mevcuttur ancak hala OHSS tam olarak önlenememiş, eradike edilmiş değildir. OHSS-free klinik oluşturabilmek hedefine ulaşmak için çalışmalar sürmektedir.

## **KAYNAKÇA**

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and Treatment of Moderate and Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Guideline. Fertil Steril. 2016 Dec;106(7):1634-1647.
2. Di Carlo C, Savoia F, Ferrara C, Tommaselli GA, Bifulco G, Nappi C. Case report: a most peculiar family with spontaneous, recurrent ovarian hyperstimulation syndrome. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 649-651
3. Blumenfeld Z. The Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Vitam Horm. 2018;107: 423-451.
4. C O Nastri, D M Teixeira, R M Moroni, V M S Leitão, W P Martins. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Pathophysiology, Staging, Prediction and Prevention. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Apr;45(4):377-93.

5. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006; 85:112–20.
6. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Reprint Of: Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Novel Reproductive Technologies: Prevention and Treatment. *Fertil Steril*. 2019 Oct;112(4 Suppl1): e209-e221.
7. Ata B, Tulandi T. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome and strategies for its prevention and treatment. *Expert reviews of Obstetrics and Gynecology*.2009;4:299-311.
8. Rabau E, David A, Serr DM et al. Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1967, 98, 92–98.
9. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertility and Sterility* 1978,30, 255–268
10. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub A, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44:430– 440.
11. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58:249– 261.
12. Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Brinsden P (ed.) *In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. New York/London: The Parthenon Publishing Group, 1999,131 –155
13. Golan, A., & Weissman, A. A modern classification of OHSS. *Reproductive BioMedicine Online*, 2009, 19(1), 28–32.
14. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010; 94:389–400.
15. Green-top guideline No.5: Ovarian Hyperstimulation Syndrome, Management <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg5/>.
16. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli JL, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod*. 2016 Sep;31(9):1997-2004.
17. Geva E, Jaffe RE. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74:429 – 438.
18. J E Sealey, S A Atlas, N Glorioso, H Manapat, and J H Laragh. Cyclical secretion of prorenin during the menstrual cycle: synchronization with luteinizing hormone and progesterone. *PNAS* December 1, 1985 82 (24) 8705-8709
19. Palumbo, A., Ávila, J., & Naftolin, F. The Ovarian Renin–Angiotensin System (OVRAS). *Reproductive Sciences*, 2016; 23(12), 1644–1655.
20. Kumar, P., Sharma, A., Sait, S., & Kumar, M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 2011; 4(2), 70.
21. Hurwitz A, Loukides J, Ricciarelli E, Botero L, Katz E, McAllister J M, Garcia J E, Rohan R, Adashi E Y, Hernandez E R. Human intraovarian interleukin-1 (IL-1) system: highly compartmentalized and hormonally dependent regulation of the genes encoding IL-1, its receptor, and its receptor antagonist. *J Clin Invest*. 1992;89(6):1746-1754.
22. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*. 1991;77(8):1627-1652.
23. Revel, A., Barak, V., Lavy, Y., et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, 1996;66(1), 66–71.
24. Geva, E., Lessing, J. B., Lerner-Geva, L., Azem, F., Yovel, I., & Amit, A. Elevated levels of interleukin-6 in the follicular fluid at the time of oocyte retrieval for in vitro fertilization may predict the development of early-form ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, 1997;68(1), 133–137.
25. Ferrera, N., Davis- Smyth, T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine Reviews*. 1997; 18(1), 4-25.



26. Levin E R, Rosen G F, Cassidenti D F, Yee B, Meldrum D, Wisot A, Pedram A. Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Invest.* 1998;102(11):1978-1985.
27. Miller I, Chuderland D, Grossman H, Ron-El R, Ben-Ami I, Shalgi R, The Dual Role of PEDF in the Pathogenesis of OHSS: Negating Both Angiogenic and Inflammatory Pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4699-4709.
28. Becerra, S., Notario, V. The effects of PEDF on cancer biology: mechanisms of action and therapeutic potential. *Nat Rev Cancer* 13, 258–271 (2013).
29. Chuderland D, Ben-Ami I, Kaplan-Kraicer R, Grossman H, Ron-El R, Shalgi R. The role of pigment epithelium-derived factor in the pathophysiology and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome in mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E258-E266.
30. Braat DDM, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984 – 2008. *Hum Reprod* 2010;25:1782-1786.
31. Garcia-Velasco JA, Zuniga A, Pacheco A, et al. Coasting acts through downregulation of VEGF gene expression and protein secretion. *Hum Reprod.* 2004;19:1530-8.
32. Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernandez ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril.* 2006;86:1682-7.
33. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD008605.
34. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfountouris IA, et al. Pregnancy and neonatal outcomes following luteal GnRH antagonist administration in patients with severe early OHSS. *Hum Reprod.* 2013;28:1929-42.
35. 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.
36. E König, S Bussen, M Sütterlin, T Steck. Prophylactic Intravenous Hydroxyethyle Starch Solution Prevents Moderate-Severe Ovarian Hyperstimulation in In-Vitro Fertilization Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study. *Hum Reprod.* 1998 Sep;13(9):2421-4.
37. Abramov Y, Fatum M, Abrahamov D, Schenker JG. Hydroxyethyl starch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 2001;75:1228–30.

