

Konu 30

Konu 30

Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu Önleme, Tedavi ve Yeni Yaklaşımlar

Dr. Ahmet ZEKİ IŞIK

GİRİŞ

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ovulasyon indüksiyonun luteal fazında ve erken gebelikte görülen, hemen daima hCG (human chorionic gonadotrophin) uygulamasına bağımlı olan, lokal ovaryan maddelerin yol açtığı, vasküler geçirgenlikte artış ve 3. boşluğa sıvı kaçağıyla karakterize ölümcül olabilecek bir komplikasyondur. Ovulasyon indüksiyonu modern infertilite tedavisindeki en önemli gelişmelerden biridir. **OHSS gonadotropinlerin ilk uygulandığı 1943 yılından beri bilinmekte olup ovulasyon indüksiyonunun çoğul gebeliklerden sonra gelen ve önlenmesi gereken en önemli ikinci komplikasyondur.** Daha fazla embriyo elde etmek için uygulanan agresif tedaviler sendromun görülme sıklığını arttırmaktadır.

Sendrom, over hacminin ve vasküler geçirgenliğin artışına bağlı olarak gelişen asit, plevral ve perikardial efüzyonla karakterizedir. Ciddi formlarında elektrolit imbalansı, kardiopulmoner, hepatik, renal, hemodinamik ve trombotik

bozukluklar yer alır. **Görülme sıklığı literatüre göre değişmekle beraber ciddi formu için %0.5-%5' tir** (1). Etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Uygulanan tedaviler ampirik ve semptomaya dayalı olduğundan başta risk altındaki hastaların tespiti, uygun stimülasyon protokolünün ne olduğu, aşırı cevap geliştiğinde önleyici tedavinin ne olduğu gibi sorulara cevap bulunmalıdır. Bu bölümde anlatılacak OHSS, kontrollü ovarian hiperstimülasyona (KOH) bağlı olarak gelişen iatrojenik bir durumu esas almaktadır. Ancak OHSS bunun dışındaki nadir durumlarda da gelişebilir. Klinisyenler tanımı ayırılması konusunda uyanık olmalıdırlar. Bu nadir durumlar arasında intrauterin hayat ve preterm infantlarda görülen, gonadotrop adenoma bağlı olan ve spontan gebelikte gelişen OHSS'ler sayılabilir (2-4).

Etyopatogenez

OHSS, KOH'un kontrol dışına çıkmasıdır. Patogeneze cevap olabilecek etyolojik faktör tam olarak bilinmemekle birlikte sendrom hemen daima hCG bağımlı olarak bilinir. Ovulasyon indüksiyonunda hCG verilmesinin iptal edildiği durumlarda hemen hiç görülmezken erken gebelik gibi devam eden hCG uyarısının olduğu durumlar tekrarlayan ve ciddi OHSS için risk faktörüdür. hCG uyarısına bu bağımlılık temel önleyici stratejilere kaynak oluşturur.

Polishuk ve Schenker'in yaptığı deneysel hayvan çalışmalarında ilk olarak ovaryan vasküler geçirgenliğin arttığı ve buna da bir maddenin sebep olduğu gösterilmiştir (5). Hiperstimüle overdeki luteinize hücrelerden salınan bir maddenin dolaşıma karıştığı ve sistemik etkisinin ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Kesin yapı bilinmemekle birlikte son çalışmalar lokal ovarian renin-anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin ve vazoaaktif sitokinleri (VEGF, IL-6, IL-8, TNF α , anjiyotensin-2) işaret etmektedir. Yapılan deneylerde abdominal boşlukta oluşan sıvının overlerin varlığında oluşması, gonadotropinlerle indüklenen erkeklerde ve erkek hayvanlarda OHSS gelişmemesi bu lokal yapıyı işaret etmektedir. Potansiyel biokimyasal mediatörler şunlardır:

nesidir. Ovulasyon tetiklemesinde kullanılan hCG'nin yapılmaması yani siklusun iptal edilmesi kesin olarak OHSS'nin gelişimini engeller. Bu hiçbir zaman akıldan çıkarılmamalıdır. Non agonist siklularda ovulasyon tetiklemesinin GnRH analogu kullanılarak yapılması ve elde edilen embriyoların 5-6. güne kadar bekletilerek erken OHSS belirtileri yoksa transferin yapılması eğer varsa tamamının dondurularak hastaya birkaç doz antagonist verilerek durumun sakinleştirilmesi oldukça ümitvar görünmektedir. Bu sahayla ilgilenen klinisyenlerin her an bu olgularla karşılaşabileceklerini düşünerek OHSS yönetimi ile ilgili bilgilerini güncel tutmaları çok büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Delvigne A. General definition of the hyperstimulation syndrome in: Gerris J, Delvigne A, Olivennes F, eds. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Informa Healthcare, UK. 2006:1-7
2. Berezowski AT, Machado JC, Mendes MC et al. Prenatal diagnosis of fetal ovarian hyperstimulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;3:259-262
3. Vochem M. Ovarian hyperstimulation syndrome in preterm infants. *Z Geburtsh Neonatol* 2002;4:156-60
4. Christin-Maitre S, Rongieres-Bertrand C, Kottler ML, et al. A spontaneous and severe hyperstimulation of the ovaries revealing a gonadotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;10:3450-3.
5. Polishuk WZ, Schenker JG. Ovarian overstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1969;20:443-50.
6. Shweiki D, Itin A, Neufeld G, et al. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 1993;91:2235-43.
7. Neulen J, Raczek S, Pogorzelski M, et al. Secretion of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor from human luteinized granulosa cells in human chorionic gonadotrophin dependent. *Mol Hum Reprod* 1998;4:203-6.
8. Rizk B. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *RBM online* vol. 19 no.1 2009;14-27.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility* 2003;80:1309-14.
10. 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;8:1353-60.
11. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, et al. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:210-15.
12. Bodis J, Török A, Tinneberg HR. LH/FSH ratios as a predictor of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1996;11:1597-9.
13. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive Technologies: prevention and treatment. *Fertility and Sterility* 1992;58:249-261.
14. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:644-648.
15. Ludwig M, Felberbaum RE et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using LHRH antagonist cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2000;264:29-32.
16. Rizk B, Aboulghar MA. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome in: Brinsden P(ed). *In-vitro fertilization and Assisted Reproduction*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, pp. 1999;131-155.
17. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al. Reduction of human menopausal gonadotrophin dose followed by coasting in prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2000;17:298-301.
18. Ulug U, Bahçeci M, Erden HF et al. The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. *Human Reproduction* 2002;17:310-313.
19. Tortoriello DV, McGovern PG, Colon JM et al. Coasting does not adversely affect cycle outcome in a subset of highly responsive in-vitro fertilization patients. *Fertility and Sterility* 1998;69:454-460.
20. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intravenous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Human Reproduction* 2002;17:3027-3032.
21. Mukherjee T, Copperman AB, Sandler B et al. Severe ovarian hyperstimulation despite prophylactic albumin at the time of oocyte retrieval for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility* 1995; 64, 641-643.
22. Ben-Chetrit A, Eldar-Geva T, Gal M et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF program-

- me: a randomized placebo-controlled trial. *Human Reproduction* 2001;16:1880-1884.
23. Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P et al. The effect of the dose of hCG and the typed gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an IVF program. *Fertility and Sterility* 1987;48:958-963.
 24. Nargund G, Hutchison L, Scaramuzzi R, Campbell S Low-dose hCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles. *Reproductive BioMedicine Online* 2007;14:682-685.
 25. Isık AZ, Vicdan K. Combined approach as an effective method in the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *European J of Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology* 2001;97:208-212.
 26. European Recombinant LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2607-18.
 27. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84-91.
 28. Fredrick JL, Ord T, Kettel LM et al, Successful pregnancy outcome after cryopreservation of all fresh embryos with subsequent transfer into an unstimulated cycle. *Fertility and Sterility* 1995;64:987-990.
 29. Verwoerd GR, Mathews T, Brinsden PR Optimal follicle and oocyte numbers for cryopreservation of all embryos in IVF cycles at risk of OHSS. *Reproductive BioMedicine Online* 2008;17:312-317.
 30. Alvarez C, Alonso-Muriel I, García G et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Human Reproduction* 2007;22:3210-3214.
 31. Boston IVF İnfertilite El Kitabı, Eds: Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. Çeviri editörleri: Isık AZ, Vicdan K. 2008:91-110.
 32. Lainas TG, Sfantouris IA et al. Management of severe OHSS using GnRH antagonist and blastocyst cryopreservations in PCOS patients treated with long protocol. *Reprod Biomed Online* 2009;18:15-20.