

OVARIAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU: ÖNGÖRME, ÖNLEME VE TEDAVİSİNE GÜNCEL BAKIŞ

Gürkan BOZDAĞ, Pınar TOKDEMİR ÇALIŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) yardımcı üreme tekniklerinin hayatı tehdit eden iatrojenik bir komplikasyonudur. Önlenmesi için risk altındaki hastaların ayırt edilebilmesi ve bu hastalarda etkinliği kanıtlanmış kontrollü ovarian hiperstimülasyon protokollerinin seçilmesi riski belirgin olarak azaltacaktır. OHSS riskini azaltırken gebelik oranlarından ödün vermeyecek yöntem ve stratejilerin seçilmesi ise hem doktor hem de hasta açısından OHSS'nin önlenmesi kadar önemlidir. Aksi halde o yöntemin klinik pratikte uygulama alanı bulması mümkün olmamaktadır. Bu derlemede OHSS açısından riskli hastaların başarılı bir şekilde ayırt edilebilmesi için kullanılabilir ve güncel risk faktörleri anlatılacaktır. Ayrıca OHSS açısından riskli kadınlarda gebelik oranlarını en az etkileyecek korunma stratejileri ve tedavisi de güncel araştırmalar ışığında tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: gebelik, mortalite, ovarian hiperstimülasyon sendromu, yardımcı üreme teknikleri

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 9, Sayı: 4, Sayfa: 177- 85

OVARIAN HYPERSTIMULATON SYNDROME: AN UPDATE FOR PREDICTION, PREVENTION AND TREATMENT

SUMMARY

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a life-threatening and iatrogenic complication of assisted reproductive technologies. In order to exclude the probability of OHSS, women with high risk should be identified and proper controlled ovarian hyperstimulation protocol should be assigned. However, the improvement of approaches and strategies that also maintain high pregnancy rates are as important as preventing OHSS for both patients and the physicians. Otherwise, it is hard to introduce to the aforementioned protocol to the daily practice. In the current review, we aimed to summarize established risk factors which could be useful in order to identify high risk women. The procedures for prevention that has the least deleterious effect on pregnancy rates and treatment would be also discussed.

Key words: assisted reproductive technologies, mortality, pregnancy, ovarian hyperstimulation syndrome

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9, Issue: 4, Pages: 177- 85

Yazışma adresi: Dr. Gürkan Bozdağ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sıhhiye, 06100 Ankara
Tel.: (0312) 305 24 77

e-posta: gbozdag@hacettepe.edu.tr

Alındığı tarih: 14.03.2012, revizyon sonrası alınma: 25.06.2012, kabul tarihi: 15.07.2012, online yayım tarihi: 16.07.2012

GİRİŞ

Ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) iyatrojenik bir komplikasyon olup genellikle yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sırasında ovulasyonu tetiklemek amacıyla verilen ekzojen ya da gebeliğin oluşumuna bağlı plasentadan salgılanan endojen hCG hormonu kaynaklıdır. Çoğunlukla yakın izlem altında kendini sınırlayabilen bir durum olsa da hospitalizasyon gerektirecek kadar şiddetli vakalara tüm YÜT sikluslarının yaklaşık %2'nde rastlanmaktadır⁽¹⁾. Sadece OHSS'e bağlı ölüm sıklığı ise 3/100.000⁽¹⁾ olarak rapor edilmektedir. Bu oran ilk bakışta az gibi görünse de Avrupa'da 2006 yılında yıllık 450.000 ve ABD'de 150.000 siklus yapıldığı düşünüldüğünde yıllık 6-7 hastanın gebe kalmak uğruna hayatını kaybettiği gerçeği oldukça önemli bir istatistiktir.

Yardımcı üreme teknikleri sırasında uygulanan kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH) dışında yapılan YÜT-dışı tedavi tiplerinde uygulanan ovulasyon indüksiyonu sırasında da OHSS nispeten daha az olsa da izlenebilir. YÜT sırasında oosit toplanmasından sonra ilk 9 gün içinde ortaya çıkan tipi "**erken OHSS**" olup ekzojen hCG kaynaklıdır. Onuncu gün ve sonrasında ortaya çıkan ise "**geç OHSS**" olarak isimlendirilir ve gebeliğin oluşmasına bağlı plasentadan salgılanan endojen hCG hormonuna bağlıdır.

YÜT sikluslarında aşırı over cevabı sadece hayati riskler taşıyan OHSS'nin ortaya çıkışı açısından değil aynı zamanda yüksek seks steroidlerinin seviyesine bağlı azalmış implantasyon oranlarıyla beraberlik gösterebilir^(2,3). Ayrıca oosit ve embriyo kalitesi üzerine de olumsuz etkileri olabileceği hakkında klinik çalışmalar mevcuttur⁽⁴⁾. Bu derlemede potansiyel olarak hayati tehdit eden bir durum olan OHSS'nin öngörülmesi, önlenmesi ve tedavisinden mevcut literatür ışığında detaylıca bahsedilecektir.

OHSS'Yİ ÖNGÖRME VE RİSK FAKTÖRLERİ

OHSS'nin önlenmesi için en önemli basamak riskli hastaların seçilebilmesi ve bu hastalara has stratejilerin belirlenmesidir. Bu kapsamda da risk faktörlerinin çok iyi ayırt edilmesi gereklidir. Mevcut değişkenler **birincil** ve **ikincil risk faktörleri** olarak sınıflandırılabilir. Birincil risk faktörleri hastanın değiştirilemez karakteristik özelliklerine bağlı iken,

ikincil risk faktörleri ise daha önce mevcut olmayıp KOH sırasında ortaya çıkmaktadırlar.

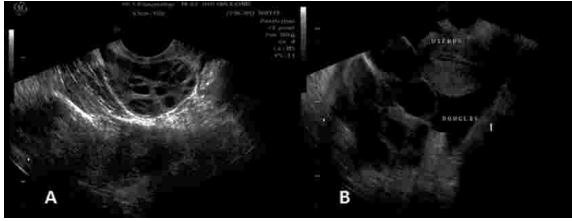
Birincil risk faktörleri

Birincil risk faktörlerinden bir tanesi genç yaştır. OHSS genç yaşta yaşlılara göre daha sıklıkta gözlenmektedir^(5,6). Bunun nedeni, hem folikül sayısının hem de büyüme hormonu rezervinin yaş ilerledikçe azalması olabilir. Buna karşın yaş ilerledikçe, OHSS oluşması durumunda hem tromboemboli olasılığı artar hem de gebeliğin başarı şansı daha düşük olur⁽⁶⁾. Yaş dışında düşük vücut kitle indeksi de OHSS için bir risk faktörü teşkil eder^(5,7). Düşük vücut kitle indeksi olan kadınlarda özellikle genç yaşla birlikteyse OHSS riski daha yüksektir. Önceden bir OHSS hikâyesinin olması da risk faktörleri arasında yer alır⁽⁸⁾.

Polikistik over sendromu (PKOS) varlığı da önemli bir klinik risk faktörüdür. Tummon ve ark. larının 2005 yılında sekiz kohort ve iki vaka kontrol çalışmasını katarak hazırladığı sistemik derlemede⁽⁹⁾, hastada PKOS un bulunması OHSS ye, PKOS bulunmayan kontrol grubuna göre yaklaşık 7 kat (OR: 6.8 %95CI: 4.9-9.6) daha fazla neden olmaktadır. Bu risk artışı sadece PKOS varlığında değil artmış antral follikül varlığında da kendini göstermektedir. Nitekim Kwee ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı 110 sikluslu çalışmada⁽¹⁰⁾ overde bilateral 14 ve daha fazla antral folikül bulunması OHSS'nin ortaya çıkmasını %81 sensitivite ve %89 spesivite ile öngörmektedir (Figür 1A). Benzer performansı bir diğer over rezervi testi olan anti müllerien hormon (AMH) seviyeleri de göstermektedir. Prospektif olarak 262 IVF siklusunun incelendiği kohort çalışmada⁽¹¹⁾, hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, serum estradiol (E2) seviyesi, elde edilen oosit sayısı ve bazal AMH seviyeleri OHSS'yi önceden tahmin etmek açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre AMH'nın 3.36ng/ml eşik alındığında %91 sensitivite ve %81 spesivite ile OHSS oluşumu öngörmüştür. Nitekim Broer SL ve ark.larının yaptığı çalışmada da⁽¹²⁾AMH ve antral folikül sayısının OHSS riskini öngörme açısından spesivite ve sensitivite benzer rapor edilmiştir. Dolayısıyla her ikisi rezerv testi birbirinin yerine kullanılabilir gibi durmaktadır.

Biyokimyasal ya da fenotipik özellikler dışında genetik farklılıklarda OHSS riski açısından risk faktörleri arasında olabilir⁽¹³⁾. Nitekim kontrollü ovarian hiperstimülasyona overin cevabı birçok genle

düzenlenmektedir⁽¹³⁾ ve hepsi bu anlamda potansiyel bir aday kabul edilebilir. Follikül stimulan hormon (FSH) reseptör sinyal genleri, östrojen biyosentez ve folat metabolizma genleri ve folikülogenezi düzenleyen genler de bunlara dahildir. Örnek vermek gerekirse folikülogenezde önemli bir role sahip BMP15 alleli mevcut ise OHSS 2.7 kat daha fazla meydana gelebilmektedir⁽¹⁴⁾. Bu ve benzeri durumlar benzer yaşta ve over rezervine sahip kadınlarda aynı FSH dozu tatbik edildiğinde neden bazısında OHSS oluşurken bazısında oluşmadığını açıklayabilir.



Figür 1: A. Çok sayıda antral follikül içeren overin ultrasonografik görünümü. B. Şiddetli OHSS vakasının ultrasonografik görünümü. Büyük överler ve retrouterin assit birikimi mevcut.

İkincil risk faktörleri

Önceden de belirtildiği gibi ikincil risk faktörleri kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sırasındaki değişkenlerdir. Bunlardan ilki KOH sırasında ya da hCG verileceği gün ortaya konana yüksek estradiol seviyesidir. Birçok çalışmada^(6,15) ortalama estradiol seviyesi OHSS geliştiren hastalarda daha yüksektir. Ancak OHSS'yi başarılı bir oranda önceden tahmin edebilmesi için çok yüksek seviyelere ihtiyaç vardır. Örneğin hCG enjeksiyonu günü saptanan 3500-5999 pg/ml seviyeleri varlığında OHSS riski sadece %1.5 iken 6000 pg/ml üstünde bu oran birden %38'e çıkmaktadır⁽¹⁶⁾. Ayrıca estradiol seviyeleri GnRH antagonist sikluslarda daha az güvenilir bir belirteç olup OHSS olan ve olmayan hastaların estradiol seviyeleri birbirleriyle kesişmektedir.

Bir diğer benzer ikincil risk faktörü de overdeki folikül sayısıdır. Papanikolaou ve ark.larının yaptığı bir çalışmada⁽¹⁵⁾, bilateral overde onsekiz ya da daha fazla ≥ 11 mm çapında follikül bulunduğu zaman, OHSS nin %83 sensitivite ve %69 spesivite ile oluşabileceği tahmin edilmiştir. Toplanan oosit sayısı da bu anlamda değerlendirilebilir; ancak, otuzdan fazla oosit elde edilmedikçe OHSS olasılığı düşük görünmektedir⁽¹⁷⁾. Klinik uygulamamızda kullandığımız çoğu ikincil risk

faktörlerinin ortak özellikleri çok yüksek rakamlara ulaşmadıkça OHSS riskini öngörme değerlerinin düşük olduğudur.

Nispeten yeni bir aday ikincil risk faktörü de patogeneze ki rolünden ötürü vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) olarak rapor edilmektedir. VEGF'in başlıca iki etkisi vardır. Birincisi neovaskülogenezin potent bir uyarıcısıdır; ikincisi kısmen nitrik oksit aracılığıyla damar duvarlarından geçirgenliğini artırır⁽¹⁸⁾. Ayrıca hücrel aktin fibrillerinin bütünlüğünü bozarak sıkı hücrelerarası bağları gevşetir⁽¹⁹⁾. Ancak VEGF hem serumda hem de folliküler sıvıda tespit edilebilse de OHSS'yi öngörmeye ki gücü ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Ancak, D.Pietrowskiet ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada serum serbest VEGF-A seviyelerinin yüksek olması ve serum eriyebilen VEGF-R2'nin düşük olması durumunda OHSS ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

KORUNMA

OHSS'den korunma tıpkı risk faktörleri gibi birincil ve ikincil stratejiler olarak iki sınıfta incelenebilir. **Birincil korunma** yöntemleri hastanın yukarıda tarif edilen birincil risk faktörlerinin belirlenmesinin ardından OHSS için en düşük riski taşıyan KOH protokolünün kişiselleştirilmesini içerir. **İkincil korunma** ise hastaya uygulanan KOH sırasında ortaya çıkan yüksek OHSS riskinin belirmesi üzerine yapılacak planlamaları ve önlemleri kapsamaktadır.

Birincil korunma

OHSS açısından yüksek risk faktörlerine sahip bir hastada ilk akla gelen yöntem verilecek FSH hormonu dozunun azaltılması olacaktır. Düşük doz FSH uygulaması ise bazı hasta gruplarında yetersiz follikül cevabı veya uzamış KOH süresi anlamına gelebilmektedir. Bu kapsamda her hastanın en uygun FSH başlama dozu bir takım değişkenlerle önceden belirlenebilir mi sorusuna istinaden yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Popovic-Todovic ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada⁽²¹⁾ follikül sayısı, over hacmi, doppler skorları, kadın yaşı ve hatta sigara içimi göz önüne alınarak başlangıç FSH dozu kişiselleştirilmiş; ancak, aşırı cevap sıklığında kontrol grubuna göre bir azalma olmamıştır. 2009

yılında yapılan bir başka çalışmada ise, bazal FSH, vücut kitle indeksi, kadın yaşı ve antral follikül sayıları kullanılarak bir denklem oluşturulmuş ve 113 kadından sadece 7 tanesinde OHSS ortaya çıkmıştır⁽²²⁾. Bu çalışmada kontrol grubu mevcut değildir. 2011 tarihli retrospektif bir çalışmada⁽²³⁾ ise anti müllerian hormon seviyelerine göre başlangıç FSH dozları kişiselleştirilmiş ve konvansiyonel yöntemlerle dozların belirlendiği tarihi kontrollere göre siklus iptaline neden olan OHSS sıklığı daha az gözlenmiştir (%6.9'a karşı %2.3; p:0.004). Dolayısıyla OHSS oluşturmayacak ama yetersiz cevaba da neden olmayacak en uygun FSH dozunun bir takım değişkenleri kullanarak tahmin edilmesi şu anda klinik olarak çok uygulanabilir değilse de ilerisi için umut verici olabilir. Ancak denkleme konacak AMH gibi kuvvetli risk faktörlerinin sayısının da artması gerekmektedir.

OHSS'de birincil korunma da diğer stratejiler minimal veya hafif (mild) protokollerin kullanılmasıdır. Hafif stimülasyonlarda GnRH antagonistleri kullanılmakta ve 100-150 IU FSH genellikle âdetin 5. gününde başlanmaktadır. Amaç 10'dan daha az oosit elde etmektir. Konvansiyonel sikluslarla karşılaştıran 3 prospektif randomize çalışmanın sonuçları toplandığında (24-26) 1 yılın sonunda kümülatif gebelik oranları benzer (%43.4'a karşı %44.7) ama OHSS oranı yarı yarıya daha azdır (%1.4'a karşı %3.7; p:0.04). Ancak aynı gebelik oranlarının sağlanması için hafif grupta ortalama 2.3, konvansiyonel grupta 1.8 IVF siklusu yapmak gerekmiştir. Yani hafif grupta toplamda 1 taze ve 1 donma çözme siklusu ile konvansiyonel IVF'de 1 taze siklusa ki gebelik oranlarına ulaşılabilir. Minimal stimülasyonda ise amaç 5 ve altında oosit elde etmek olup literatürde çok farklı protokoller denenmiştir. Klomifen sitrat ve düşük doz ekzojen FSH farklı kombinasyonlar içinde verilmektedir ve 43.000 sikluluk bir seride hiç OHSS rapor edilmemiştir; ancak, canlı doğum oranları da halen % 10'lar seviyesindedir⁽²⁷⁾. Minimal ve hafif protokollerin daha fazla klinik pratiğe girememesinde ki en büyük engel siklus başına daha düşük gebelik oranları gibi durmaktadır.

GnRH agonistleri ve antagonistleri üzerine tartışmalar ise uzun yıllardır devam etmektedir. Al-Inany ve arkadaşlarının 29 çalışma ve 5417 hasta içeren 2011 tarihli meta-analizlerinde, OHSS riski antagonist grupta agonist gruba göre %50 azalmış olarak (OR: 0.50 %95CI: 0.37-0.66) rapor edilmiştir⁽²⁸⁾. Canlı

doğum oranları ise benzerdir. Bu durumda özellikle yüksek riskli hastalarda GnRH agonist yerine antagonist bir protokol atanması bile tek başına OHSS sıklığını yarı yarıya azaltmaktadır. Ayrıca antagonist protokollerde hCG'e göre daha güvenli olan GnRH agonist ile ovulasyonu tetikleme yapabileme şansında doğmaktadır.

OHSS riskini azaltmak amacıyla sıkça başvuru olan bir diğer stratejide insülin hassaslaştırıcı ajanların kullanımınıdır. 2006 yılında yapılan ve 5 çalışma içeren bir meta analizde metformin kullanımı ile birlikte risk belirgin olarak azalmakta (OR: 0.21 %95CI: 0.11-0.41) ancak gebelik oranları etkilenmemektedir⁽²⁹⁾. Nitekim OHSS'nin primer sonuç olarak test edildiği ve sadece PKOS hastalarını dahil eden tek prospektif randomize kontrollü çalışmaya⁽³⁰⁾ göre de uzun protokol altında bir öndeki siklusun 21. Gününde başlanarak gebelik testine kadar 1500 mg/ gün metformin verilmesi kontrol grubuna göre OHSS sıklığını anlamlı olarak azaltmayı başarmıştır (%30.0'a karşı %8.3; p:0.003). Ancak alt grup analizi yapıldığında sadece hafif OHSS vakaları istatistiki olarak azalırken orta ve şiddetli vaka sıklığında anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir.

Diğer birincil korunma yöntemlerinden biri de in vitro maturasyon tekniğidir. Hiç FSH verilmeden oositlerin toplanması neticesinde erken OHSS ihtimali 0'a yakındır; ancak, gebelik oranları halen konvansiyonel IVF'ten uzaktır⁽³¹⁾. Her ne kadar artık çok kullanım alanı bulmasa da embriyo transferi sonrası luteal destek için hCG enjeksiyonuna devam edilmesinin de OHSS sıklığını belirgin artırdığını tekrar hatırlatmakta fayda vardır. Bu kapsamda hCG yerine progesteron kullanılması OHSS sıklığında belirgin azaltarak fayda sağlamaktadır⁽⁶⁾.

İkincil korunma

KOH sırasında verilen follikül cevabı sonrası belirgin OHSS riski fark edilir ise uzman hekim tarafından olayın seyrini değiştirebilecek bazı uygulamalar yapılabilir. Bu uygulamaların bir kısmı kanıta dayalı tıp uygulaması anlamında yeterli miktarda randomize kontrollü çalışma ile desteklenmişse de bir kısmı da sık uygulama alanı bulmuş olsa dahi yeterli bilimsel desteğe sahip değildir. Bu uygulamalara en tipik örnek "coasting" uygulamasıdır. Bu yöntemde gonadotropin enjeksiyonu estradiol seviyeleri makul seviyelere düşene kadar tamamen kesilir. *HCG*

verilmesi için hangi estradiol seviyelerin güvenli olduğu net değildir. Ancak yapılan çalışmalarda ovulasyon tetiklemesi 2500 - 5500 pg/mL'nin arasındaki değerlerde uygulanmıştır⁽³²⁾. Bu kapsamda kimi araştırmacılar her tüp bebek merkezinin kendi güvenli aralığını bulmasını önermektedirler.

Coasting yönteminin IVF sikluslarında etkinliğini değerlendiren RCT'ler ortak bir meta-analizde⁽³²⁾ değerlendirildiği zaman orta veya şiddetli OHSS sıklığında kontrol gruplarına göre hiçbir farklılık gösterilememiştir (OR: 0.53 %95CI: 0.23-1.23). Ancak içerdiği 3 ayrı çalışma tek tek irdelendiğinde bir tanesinde kontrol grubu olarak unilateral folliküler aspirasyon yapılanlar⁽³³⁾ bir tanesinde ise GnRH antagonist verilenler⁽³⁴⁾ bulunmaktadır. Meta analize giren çalışmalardan sadece bir tanesinde kontrol grubu coasting yapılmayan hastalar grubudur ve o da bildiri olarak sunulmuş olup henüz tam makale olarak yayınlanmamıştır⁽³⁵⁾. Bu durumda coasting işleminin etkinliğinin halen tartışmalı olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

Coasting işleminden sonra en sık uygulanan bir diğer klinik uygulama da hCG dozunun azaltılmasıdır. Ancak bu uygulamayla ilgili olarak da yeterli klinik kanıt mevcut değildir. hCG günü estradiol dozuna göre verilecek doz adapte edildiğinde (estradiol \geq 11.000 pmol/ml ise coasting; 7000-11.000 pmol/ml ise 3300-4000 IU hCG; 4000-7000 pmol/mL ise 5000 IU hCG, (4000 pmol/mL ise 10.000 hCG uygulanmıştır) hospitalizasyon gerektiren OHSS riski herkese tam doz (10.000 IU hCG) verilmesine göre riski belirgin azaltmıştır (p(0.001)⁽³⁶⁾. Ancak mevcut çalışma retrospektif tabiatlıdır ve bu kapsamda sonuçları dikkatlice değerlendirilmelidir. Konu ile ilgili tek RCT Kolibianakis ve ark tarafından 2007 yılında rapor edilmiştir⁽¹⁷⁾. Buna göre PKOS'lu hastalara 5000 ya da 10.000 IU HCG tatbik edildiğinde benzer sayıda oosit toplanmış ancak OHSS riskleri de aynı bulunmuştur. Bu arada yapılan meta-analizde üriner yada rekombinant hCG arasında OHSS anlamında bir fark olmadığını da belirtmekte fayda vardır⁽³⁸⁾.

OHSS riskinin indüksiyon sırasında belirgin hale geldiği durumlarda bir diğer yaklaşım oosit yada embriyoların dondurulması ve böylece geç OHSS riskinin ekarte edilmesidir. Ancak bu yöntemde ovulasyon yine hCG ile tetiklendiği müddetçe erken OHSS riski ortadan kalkmamaktadır. Bu yüzden GnRH agonisti gibi ancak hCG'e alternatif yöntemlerle yapılacak ovulasyon

tetikleyici ajanlarla yapılacak çalışmalar değer kazanacaktır. 2010 tarihli yeni bir retrospektif çalışmada⁽³⁹⁾ uzun agonist protokol altındaki hastalara coasting yapılırken GnRH antagonist protokollü hastalara GnRH agonist ile tetikleme yapılmış ve elde edilen oositler dondurulmuştur. Birkaç ay sonra çözülen oositlerle yine ICSI işlemi yapılmış ve embriyo transferleri ile tedavileri tamamlanmıştır. İlginç olarak coasting yapılan kolda gebelik oranı daha düşük iken (%29.5'a karşı %50) orta şiddetli OHSS sıklığı da daha fazla görülmüştür (%19.2'a karşı 0). Gerçekten de GnRH agonist ile tetiklenmiş sikluslarda (2 mg dekapeptil veya 4 mg leuproliid asetat) erken OHSS sıklığı teorik olarak 0'a yakındır; ancak, taze uygulamalarda ki gebelik oranlarının normal siklusa erişebilmesi için optimum luteal faz desteğinin nasıl olması gerektiğiyle ilgili araştırmaların devamına şiddetle ihtiyaç vardır.

Dopamin agonistleri son yıllarda OHSS'de korunmada sık kullanım alanı bulunmaktadır. Dopamin agonistlerinin VEGF'in reseptör 2'nin aktivasyonunu azalttığı hayvan modellerinde de gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. OHSS riski ile ilgili yapılmış 2010 tarihli bir meta analizde⁽⁴¹⁾ 5 RCT dahil edilmiş ve kabergolin kullanılması kullanılmamasına göre OHSS sıklığını yaklaşık %60 azaltmıştır (OR: 0.41 %95CI: 0.25-0.66). Ancak detaylı incelendiğinde şiddetli OHSS sıklığında istatistiksel bir azalma olmasa da (OR: 0.50 %95CI: 0.20-1.26) orta şiddetli OHSS'de düzelme çok belirgindir (OR: 0.38 %95CI: 0.22-0.68). Dopamin agonistlerinin kullanım şekli literatürde farklılık gösterse de en sık tercih edilen yöntem hCG verilen günden itibaren 8 gün boyunca 0.5 mg/gün'dür.

KOH sırasında verilebilecek tedavi şemalarının dışında oosit toplanması sırasında uygulanabilecek alternatif yöntemlerde mevcuttur. Bunlardan en sık uygulananı albümin ya da HES (hidroksietil starch) infüzyonudur. Albumini değerlendiren 8 (OR: 0.67 %95CI: 0.45-0.99) ve HES'i irdelleyen 3 RCT'de (OR: 0.12 %95CI: 0.04-0.40) kontrol gruplarına göre anlamlı oranda OHSS sıklığı azalmaktadır⁽⁴²⁾. Ancak alerjik olaylar gibi yan etkileri ve maliyetin HES'de daha az olduğu aynı meta analizde de ifade edilmiştir. Yüzde altılık HES solüsyonunun oosit toplanmasından 1 saat sonra 2 saatlik infüzyon ile 1000 cc verilmesi en sık önerilen yöntemdir.

Yukarıda tarif edilen stratejilerin dışında literatürde glukokortikoid uygulaması⁽¹⁶⁾ ve folliküllerin aspirasyonu⁽³³⁾ diğer etkinliğinin olmadığı gösterilmiş yöntemlerdir.

Sonuç olarak IVF merkezlerinde siklusu iptal etmeden OHSS'den tamamen arınmak ve bu arada gebelik oranlarından feragat etmemek oldukça zordur. Bu kapsamda olası bir politika Devroey ve ark'nın önerdiği şekliyle GnRH antagonisti içeren bir protokol altında GnRH agonisti ile ovulasyonu tetiklemek ve ardından tüm oosit ya da embriyoları dondurmaktır. Ardından bir çözme siklusu ile dondurulmuş embriyolar transfer edilerek optimum gebelik oranları sağlanabilir. Böylece teorik OHSS riski 0'a kadar inebilecektir. Ancak unutulmamalıdır ki bu politikanın yürütülebilmesi için çok sağlıklı bir donma-çözme programının mevcudiyeti hayattır.

TEDAVİ

OHSS tedavisinde aslında en uygun yaklaşımın korunma olduğunu bir kez daha söylemek gerekir. Her ne kadar kendi kendini sınırlayan bir süreç söz konusu ise de uzun süren hospitalizasyon, tromboembolik ve metabolik komplikasyonlar nedeniyle morbidite ve mortalite ihtimal dahilindedir. Ancak, çoğu hasta için tıbbi tedavi yeterlidir ve ovarian torsiyon, rüptür ve iç kanama gibi komplikasyonlar olmadıkça cerrahini yeri sınırlıdır. Bu durumlar haricinde oofektomi ya da kistektominin tedavide yeri yoktur.

Genel öneriler kapsamında folliküllerin rüptür riski arttığından cinsel ilişki tüm şiddette ki OHSS vakalarında sınırlandırılır. Aynı zamanda ağır egzersiz ve yoğun fiziksel aktivite de kısıtlama önerilmektedir.

Hafif hiperstimülasyon'da tedavi genellikle destek şeklindedir. Sadece günlük kilo takip edilmeli ve abdominal rahatsızlık veya solunum sıkıntısı olması durumunda en yakın sağlık merkezine başvurması önerileri yapılarak ayaktan izlenmeleri yeterlidir. Süreç genellikle 2 hafta içinde çözülse de zamanla orta ya da şiddetli OHSS'e ilerleme olabilir. Hızlı kilo alımı, şiddetlenen bulantı kusma bu açıdan önemli bulgulardır ve hasta uyarılmalıdır.

Orta şiddetli OHSS'lerde ise yukarıda tarif edilen genel önerilerin dışında hemokonsantrasyondan korunmak amacıyla yeterli sıvı alımı sağlanmalı ve gerekirse tablonun şiddetini takip etmek amacıyla ultrasonografik olarak takip edilmelidirler. Ayaktan ya da hastane de takip edilebilirler. Aldığı ve çıkardığı sıvı takip edilmeli ve 24 saatte 1 lt'den fazla fark olması durumunda daha dikkatli olunmalıdır. Hafif evredeki

hastalara ek olarak böbrek fonksiyon testleri ile hematokrit değerleri de takip edilmelidir.

İleri evre OHSS'e sahip kadınlar hastane şartlarında izlenmelidirler ve tüm IVF sikluslarının yaklaşık %2 kadarında görülürler (Figür 1B). Günlük tam kan ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanı en az bir kere gözlenmelidir. Yine günlük kilo alımı, abdominal çevre ve aldığı-çıkardığı takibi yapılmalıdır. Gerekli vakalarda pleural effüzyonu dışlamak açısından direkt göğüs grafisi ya da ultrasonografi istenebilir. Özellikle hemokonsantrasyonu olan kadınlarda 1-2 L SF ile perfüzyon yapılmalıdır. Amaç hematokriti %38'in altına düşürmektir. Ardından çıkardığı idrar miktarına ve hastanın oral alımına göre tatbik edilmelidir. Çok şiddetli vakalarda santral venöz katater basıncı ile monitorizasyon yapılmalıdır. Serum fizyolojik dışında albümin verilmesinin etkinliği belirsizdir. Sitokin yapımını azaltarak vasküler permeabilityi azalttığından dolayı indometazin tatbik edilebilir. İdrar çıkışının çok az olduğu vakalarda dopamin infüzyonu yapılabilir

Diüretik ilaç kullanımının tedavide ki yeri sınırlıdır; çünkü, zaten daralmış intravasküler hacmi daha da daraltarak renal problemlerin ve elektrolit dengesizliklerini ortaya çıkmasına neden olabilirler. Ancak, santral kataterizasyon ile venöz basınç ölçümü yapılabilen hastalarda, yeterli intravenöz sıvı desteğine rağmen arzu edilen miktarda idrar çıkımı sağlanamaz ise dikkatli bir şekilde uygulanabilirler⁽⁴³⁾. Aşırı asit birikimi ya da pleural sıvı varlığında ise parasentez ve torasentez yapılabilir. Özellikle hCG sonrası 5-10 günlük süreçte ≥ 15 kg alan kadınlarda uygulanması uygun olabilir. Ancak işlem sırasında ovarian zedelenme olmaması olası bir kanama açısından çok önemlidir. Bu yüzden ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır. Parasentez sonrası semptomlarda, renal fonksiyonlarda ve hemokonsantrasyonda düzelmeye beklenmelidir. Bir diğer yaklaşım ise alınan sıvının mikrofiltrasyondan geçirildikten sonra tekrar intravenöz yolla hastaya tatbikidir.

Tromboembolik komplikasyonlar arterial yada venöz kaynaklı olabilir. Özellikle yüksek hematokrite sahip hastalarda antikoagulan tedavi yada varis çorapları tatbik edilebilir.

Hastalığın çözülme evresinde hızlı bir diürez söz konusudur. Bu dönemde elektrolit dengesizliklerine karşı uyanık olmak gerekir. Tam çözülme 2-3 haftalık bir sürece yayılabilir.

SONUÇ

OHSS iyatrojenik bir komplikasyondur ve bugünkü imkânlarla tamamen ekarte etmek mümkündür. Bu kapsamda en yüksek riskli hastaların tanımlanması (Tablo 1) ve uygun stratejilerin ve protokol seçiminin en başta belirlenmesi hayati tehdit eden böyle bir komplikasyonun ortaya çıkmasını büyük ölçüde engelleyecektir. Risklerin bilinmesine ve en güvenli KOH protokollerinin seçilmesine rağmen OHSS riskinin belirgin hale gelmesi durumunda ise hCG yerine alternatif ajanlarla ovulasyonun tetiklenmesi en uygun yaklaşım olarak durmaktadır. Alternatif ajanlara tetiklenmesinin ardından ise oosit/embryoların dondurulması yada yoğun bir luteal destek sağlanması şartıyla taze uygulamaya devam edilmesi olası seçeneklerdir. Ancak alternatif ajanlarla tetiklemenin sadece antagonist sikluslarda mümkün olduğunu tekrar belirtmekte fayda vardır. OHSS'nin yine de ortaya çıktığı hastalarda ise özellikle şiddetli durumlarda yakın tıbbi tedavi ile sürecin kendiliğinden çözülmesi beklenmeli ve destek tedavisi devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free Clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011; 26: 2593- 7.
2. Ertzeid G, Storeng R. The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. *Hum Reprod* 2001; 16: 221- 5.
3. Kodaman PH, Taylor HS. Hormonal regulation of implantation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 745- 66.
4. Pena JE, Chang PL, Thornton MH, 2nd, Sauer MV. Serum estradiol levels after 4 days of ovarian hyperstimulation in oocyte donors are predictive of embryo quality and clinical outcomes. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 207- 12.
5. Aramwit P, Pruksananonda K, Kasettrat N, Jammeechai K. Risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome in Thai patients using gonadotropins for in vitro fertilization. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1148- 53.
6. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online* 2009; 19: 8- 13.
7. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 210- 5.
8. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod* 1993; 8: 1361- 6.
9. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 611- 6.
10. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9.
11. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN et al. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 160- 7.
12. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 46- 54.
13. Altmae S, Hovatta O, Stavreus-Evers A, Salumets A. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? *Hum Reprod Update* 2011; 17: 813- 28.
14. Hanevik HI, Hilmarsen HT, Skjelbred CF, Tanbo T, Kahn JA. A single nucleotide polymorphism in BMP15 is associated with high response to ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 97- 104.
15. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing

Tablo 1: OHSS için öne çıkan risk faktörleri ve korunma yöntemleri.

Birincil risk faktörleri	İkincil risk faktörleri	Birincil korunma yöntemleri	İkincil korunma yöntemleri
Antral follikül sayısı	Estradiol seviyesi	GnRH antagonist protokoller	hCG'e alternatif tetikleme
Anti-müllerian hormon	Follikül/oosit sayısı	Metformin	Dopamin agonistleri
		Hafif/minimal stimülasyon	Kriyoprezervasyon
		In vitro maturasyon	HES / albumin

- gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006; 85: 112- 20.
16. Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Hum Reprod* 2001; 16: 2491-5.
 17. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6: 1395- 9.
 18. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, Jr. et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344: 235- 6.
 19. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Invest* 1998; 102: 1978- 85.
 20. Pietrowski D, Szabo L, Sator M, Just A, Egarter C. Ovarian hyperstimulation syndrome is correlated with a reduction of soluble VEGF receptor protein level and a higher amount of VEGF-A. *Hum Reprod* 2012; 27: 196- 9.
 21. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaer HE, Bangsboll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003; 18: 2275- 82.
 22. Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M et al. Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 195- 204.
 23. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A et al. Anti-Mullerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod* 2011; 26: 2353-62.
 24. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007; 22: 980- 8.
 25. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 369: 743- 9.
 26. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 166- 73.
 27. Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 134- 48.
 28. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J et al. GnRH antagonists are safer than agonists: an update of a Cochrane review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 435.
 29. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21: 1387- 99.
 30. Palomba S, Falbo A, Carrillo L, Villani MT, Orio F, Russo T et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2011; 96: 1384- 90 e4.
 31. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012.
 32. D'Angelo A, Brown J, Amso NN. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002811.
 33. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1421- 5.
 34. Aboulghar MA, Mansour RT, Amin YM, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Serour GI. A prospective randomized study comparing coasting with GnRH antagonist administration in patients at risk for severe OHSS. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 271- 9.
 35. Kamthane V, Goswami S, Ghosh S, Chattopadhyay R, Chakravarty B. Does coasting prevent OHSS without compromising pregnancy outcome? *Human Reproduction* 2004; 19: i121.
 36. Kashyap S, Parker K, Cedars MI, Rosenwaks Z. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: reducing the human chorionic gonadotropin trigger dose. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 475- 85.
 37. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte

- maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2007; 88: 1382- 8.
38. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Proctor M. Recombinant versus urinary gonadotrophins for triggering ovulation in assisted conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 2061- 73.
 39. Herrero L, Pareja S, Losada C, Cobo AC, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. 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.
 40. Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006; 147: 5400- 11.
 41. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD008046.
 42. Youssef MA, Al-Inany HG, Evers JL, Aboulghar M. Intravenous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD001302.
 43. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 691- 709.