

Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon Uygulanan Olgularda Overyan Hiperstimülasyon Sendromu Görülme İnsidansı ve Risk Faktörleri

Incidence and Risk Factors of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Cases Subjected to Controlled Ovarian Hyperstimulation

Hüseyin Kunter TATAR,^a
İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK,^a
Ghanim KHATİB,^a
Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ,^a
Turan ÇETİN,^a
Gülşah SEYDAOĞLU^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
^bBiyostatistik AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 15.04.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ghanim KHATİB
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
ghanim.khatib@gmail.com

ÖZET Amaç: Overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunun iatrojenik bir komplikasyonudur. Bu çalışmada; kliniğimizde IVF- ICSI/ET siklusuna alınan ve kontrollü overyan hiperstimülasyon uygulanan olgularda OHSS insidansını ve risk faktörlerini belirlemek amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde kontrollü overyan hiperstimülasyon yapılan IVF-ICSI/ET siklusları incelendi. Hastalar OHSS gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların dosyaları tarandı ve demografik özellikleri, muayene bilgileri, laboratuvar bulguları, ultrasonografi (USG) karakteristikleri ve tedavi protokolleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** OHSS gelişen grupta 69 siklus, gelişmeyen grupta 1373 siklus mevcuttu. Orta ve şiddetli OHSS insidansı sırasıyla, %4 ve %0,2 olarak bulundu. Bazal LH değeri, LH/FSH oranı ve hCG günü östradiol (E2) değeri yüksek olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla izlendi. OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı, aspire edilen preovuluar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksekti (p=0,0001). Polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda OHSS gelişme riski, olmayanlara göre 7,6 (%95 GA 4,3-13,5) kat daha fazla saptandı. Antagonist protokol ile long luteal agonist protokol karşılaştırıldığında, OHSS gelişimi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,069). **Sonuç:** Çoklu logistik regresyon analizi sonucunda, gebelik, E2 değerinin >3000 pg/mL olması, PKOS varlığı ve toplanan oosit sayısının >20 olması, OHSS için bağımsız birer risk faktörü olarak saptandı. Riskli olguların tedavisi bireyselleştirilmelidir. Bu hastaların tedavisi sırasında foliküler gelişimi, ultrasonografi ve E2 takibi ile yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gonadotropinler; overyan hiperstimülasyon sendromu; tüp bebek; sperm enjeksiyonu, sitoplazma içine; embriyo transferi

ABSTRACT Objective: Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication of ovulation induction applied with gonadotrophins. In this study, we aimed to determine the incidence and risk factors of OHSS for cases taken into IVF- ICSI/ET cycle and subjected to controlled ovarian hyperstimulation in our clinic. **Material and Methods:** IVF-ICSI/ET cycles subjected to controlled ovarian hyperstimulation in the Assisted Reproductive Treatment Center of Çukurova University were evaluated. Patients developing OHSS and patients not developing OHSS were set as two different groups. Patients' files were reviewed and their demographic features, examination data, laboratory findings, ultrasonography (USG) characteristics and treatment protocols were compared. **Results:** Number of cycles for the groups developing OHSS and not developing OHSS were 69 and 1373 respectively. Incidences of moderate and intense OHSS were determined to be 4% and 0.2% respectively. OHSS was more frequent in patients having high basal LH values, LH/FSH ratios and hCG day estradiol (E2) values. HCG day mature follicle numbers, aspired preovulatory follicle numbers, aspired small follicle numbers and collected oocyte numbers were higher in the OHSS developing group (p=0.0001). Risk of OHSS in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) was 7.6 times higher (95% CI 4.3-13.5) than the others. The comparison made between the antagonist protocol and long luteal agonist protocol showed that there was no statistically significant difference between the two groups in terms of OHSS development (p=0.069). **Conclusion:** Multivariate analysis revealed that, pregnancy, >3000 pg/ml E2 values, >2 LH/FSH ratio and presence of PCOS were found to be an independent risk factors for OHSS. Treatment of the high risk cases should be individual. During the treatment process of these patients, follicular development should be closely monitored using ultrasonography and E2 follow-up.

Key Words: Gonadotropins; ovarian hyperstimulation syndrome; fertilization in vitro; sperm injections, intracytoplasmic; embryo transfer

Overyan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), gonadotropinlerle yapılan ovulasyon indüksiyonunun iatrojenik bir komplikasyonudur. Overlerin suprafizyolojik uyarımı çoğu asiste konsepsiyon metodunun temelini oluşturmaktadır ve bu yolla elde edilen oosit ve embriyo sayısını artırmak hedeflenmektedir. OHSS, nadiren klomifen sitrat (KS) ile indüklenmiş sikluslarda ve aşırı human koryonik gonadotropin (hCG) artışı ile beraber olan durumlarda da (çoğul gebelikler, molar gebelik) gözlenebilir.¹ Çok nadir olarak OHSS spontan gebeliklerde de gözlenebilir ve folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptör mutasyonu ile ilişkili olabilir.²

Bazen hayatı tehdit edebilen bu iatrojenik komplikasyonun insidansı kaynaklara göre farklılık göstermektedir. Bunun nedeni çalışmaların farklı sınıflandırmalar kullanması, uygulanan tedavi ve hasta grupları arasındaki farklılıklardır.^{3,4} İn vitro fertilizasyon (IVF) olgularında OHSS insidansı hafif formlar için %20-33, orta şiddetteki formlar için %3-6 ve şiddetli formlar için de %0,1-2 olarak belirtilmiştir.³

OHSS; overlerin kistik büyümesi ve artan kapiller geçirgenlik sonucu proteinden zengin sıvının intravasküler aralığı terk etmesi ile karakterizedir. Etiyolojide immün sistem, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), over kaynaklı renin-anjiyotansinojen sistemi, hCG, östradiol (E2) üzerinde durulmakla birlikte, bu değişikliklerin altında yatan patofizyolojik olaylar tam olarak tanımlanmamıştır.^{1,5}

Genellikle semptomlar karında şişkinlik ve gerginlik yakınmalarıyla başlar. Bunlara bulantı, kusma ve diyare eklenebilir. Nefes darlığı ve idrar çıkışında azalma morbiditenin arttığına işaret eder. Klinik bulgular olarak; hızlı kilo artışı, oligüri veya anüri, hemokonsantrasyon, lökositoz, hipovolemi, elektrolit bozukluğu, asit, plevral veya perikardial efüzyon, hiperkoagülabilite gibi geniş spektrumlu bir tablo karşımıza çıkabilir.^{6,7} OHSS'yi oluşturan faktörler tanımlanamadığı için genel kabul görmüş bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Tedavi bugün için ampirik ve konservatif olarak yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde IVF- intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)/ embriyo transferi (ET) siklusuna alınan ve kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) uygulanan olgularda OHSS insidansını belirlemektir. Bunun yanında OHSS risk faktörleri açısından OHSS gelişen ve gelişmeyen gruptaki hastaların karşılaştırılması hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde 01 Ocak 2006 ve 30 Aralık 2009 tarihleri arasında KOH yapılan IVF- ICSI/ET siklusları incelendi. Yanlış ilaç kullanımını ve tedaviye devam etmeme nedeni ile siklus iptali yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 1512 tedavi siklusunun tüm tüp bebek dosya bilgilerine ulaşıldı. Bu siklulardan 1442'sinin arşiv dosya bilgilerine ulaşılabildi. Alınan etik kurul onayından sonra hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Hastalar OHSS gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların dosyaları yaş, kilo, boy, beden kitle indeksi (BKİ), polikistik over sendromu (PKOS) varlığı, önceki OHSS öyküsü, bazal ultrasonografi (USG) bulguları, adet üçüncü günü bakılan E2, FSH, luteinize edici hormon (LH) seviyeleri, kullanılan tedavi protokolü, kullanılan gonadotropin dozları ve süreleri, hCG dozları ve tipi, hCG günü E2 değeri ile matür folikül sayısı, aspire edilen preovulatar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları ve gebelik olup olmadığı açısından tarandı. Matür folikül olarak ≥ 17 mm çaptaki foliküller, aspire edilen preovulatar folikül olarak ≥ 14 mm çaptaki foliküller, aspire edilen küçük folikül olarak < 14 mm boyutundaki foliküller alındı. OHSS gelişen gruptaki hastalarda hastalığın şiddeti, tipi, infertilite tipi ve USG bulguları değerlendirildi. OHSS sınıflamasında Golan ve ark.nın 1989 yılında yapmış olduğu; olguların klinik bulguları, ultrasonografik bulguları ve laboratuvar verilerine dayanan sınıflama kullanıldı. Erken OHSS, oosit toplanmasını takiben ilk dokuz gün içinde gelişen vakalar, geç OHSS ise, oosit toplanmasından 10 gün sonra gelişen vakalar olarak kabul edildi.

Hastaların yaşı, klinik profili, over rezervi ve daha önceki stimülasyon rejimlerine verdiği yanıt göz önünde bulundurularak GnRH analogları (long protokol) veya GnRH antagonistleri (antagonist protokol) uygulandı.

GnRH agonisti ile uzun protokole alınan hastalarda tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH analogu (löprolid asetat-Lucrin, Triptorelin asetat-Decapeptyl) Lucrin 1 mg/gün, Decapeptlyl 0,1 mg/gün dozunda subkütan olarak başlandı. Hastalar adet 2-3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için çağrıldı ve transvajinal USG ile değerlendirildi. Transvajinal USG'de foliküler aktivitenin olmaması ve serum E2 konsantrasyonunun 60 pg/mL altında olması down regülasyon olarak kabul edildi. Hastaya rekombinant FSH (rFSH) ya da rFSH/human menopozal gonadotropin (hMG) kombinasyonu ile ovulasyon indüksiyonuna başlandı. Prematür LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH analogunun dozu yarıya düşülerek devam ettirildi. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine, over volümüne ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu yanıtına bakılarak belirlendi. Belirlenen doz ve ilacın kullanım şekli hastaya anlatıldı. Hastalar, ilacı her gün aynı saatte beş gün uyguladıktan sonra folikül gelişimi ve serum E2 seviyesi belirlenmek üzere kontrol çağrıldı. Hastanın yanıtına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlandı ya da aynı dozda idame ettirildi.

GnRH antagonisti protokolüne alınan hastalara GnRH antagonisti olarak da iki farklı ajandan biri kullanıldı; cetrorelix içeren Cetrotide flakon 0,25 mg ve ganirelix içeren Orgalutran enjektör 0,25 mg adet 3. günü gonadotropin stimülasyonu başladıktan sonra serum E2 seviyesi 400 pg/mL'yi geçtiğinde ya da lider folikül 13-14 mm'ye ulaştığı zaman GnRH antagonistlerinden biri cilt altına uygulanmaya başlandı. HCG enjeksiyonuna kadar medikasyona devam edildi.

Her iki protokolde de oosit matürasyonu için hCG uygulama kriteri aynıydı. Seri USG kontrolleri ve serum E2 kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az 2-3 folikül geliştiği ya da hastanın isteği ve sağlık güvencesinin sunduğu imkânları kul-

lanmak isteyen hastalarda 18 mm'den büyük tek folikül gelişse bile oosit toplama işlemi planlandı. HCG (Pregnyl 5000 IU) ya da rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg) gece 21:00-24:00 arasında hCG 10000 IU veya 5000 IU intramusküler ya da 250 µg rekombinant hCG subkütan uygulandı. Hastalara hCG günü serum E2 değeri bakıldı. Oosit toplama işlemi hCG dozundan itibaren 35-37. saatte gerçekleştirildi.

Luteal faz desteği için embriyo transferi yapılan hastalara vajinal yolla progesteron jel (Crinone %8 vajinal jel-90 mg progesteron içerir) günde bir kez veya progesteron tablet (Progesteron 100 mg yumuşak kapsül-100 mg naturel mikronize progesteron içerir) günde üç kez ikişer adet verildi. Bazı hastalara ise, bu tedaviye ek olarak transdermal östradiol (Climara forte transdermal sistem -25 cm² lik flaster 7,8 mg östradiol içerir), haftada bir verildi. Tedaviye oosit toplandığı gün başlandı.

Oosit toplanmasından itibaren hastalara ikinci ya da üçüncü gün embriyo transferi uygulandı. Tüm hastalara embriyo transferinden 12 gün sonra β-hCG bakıldı.

OHSS nedeniyle başvuran hastalara klinik muayene yapıldı. Distansiyon, karında gerginlik, bulantı, kusma, diyare, dispne gibi semptomları sorgulandı ve kaydedildi. Tüm hastalara transvajinal USG yapıldı. USG'de bilateral over çapları, batında ve douglasta serbest sıvı olup olmadığı, uterin kavitede gebelik kesesinin varlığı değerlendirildi ve kaydedildi. Hastalara tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri bakıldı. Hafif OHSS vakaları ayaktan takip edildi. Orta ve şiddetli OHSS vakaları hastaneye yatırılarak izlendi. Hastalara günlük kilo, bel çevresi, aldığı-çıkarıldığı sıvı takibi yapıldı. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri bakıldı ve belirli aralıklarla transvajinal USG takibine alındı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde de Mann-Whitney U testi veya Kruskal

Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise, ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sınır değerlerin (cut-off) saptanmasında ROC analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum), n ve yüzde olarak ifade edildi. Tüm testlerde p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımcı Üreme Merkezinde 1 Ocak 2006 ve 30 Aralık 2009 tarihleri arasında KOH sonrası IVF-

ICSI/ET uygulanan 1442 tedavi siklusu incelendi. Sikluslar, OHSS gelişen ve OHSS gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. OHSS gelişen grupta 69 siklus, gelişmeyen grupta ise, 1373 siklus mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları 31,7±5,3, BKİ ortalamaları ise, 26,3±4 idi. Hastaların demografik karakteristikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi protokollerinin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Genç hastalarda ve BKİ düşük olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla bulundu (Tablo 1). BKİ, 0-25, 26-30 ve >31 şeklinde gruplandırıldığında, BKİ'si 0-25 olan grupta OHSS görülme olasılığı

TABLO 1: Hastaların demografik karakteristikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi protokollerinin özellikleri.

Parametre	OHSS Ortalama±SS Ortanca (min-mak)		Toplam Ortanca (min-mak) (n =1442)	p değeri
	Gelişen (n=69)	Gelişmeyen (n =1373)		
Yaş (yıl)	29,7±4,8 30(20-42)	31,8±5,3 32(17-47)	31,7±5,3 32(17-47)	0,001
BKİ (kg/m ²)	24,7±3,9 24(18,5-36)	26,4±4,7 25,8(16,4-43)	26,3±4,7 25,7(16,4-43)	0,003
Boy (m)	1,6±0,04 1,6(1,5-1,7)	1,6±0,05 1,6(1,4-1,8)	1,6±0,05 1,6(1,4-1,8)	0,3
Kilo (kg)	63,9±10,1 63(45-93)	67,7±12,0 66(41-135)	67±12 66(41-135)	0,01
Bazal FSH (IU/ml)	6,1±1,5 6,1(1,2-10)	7,3±2,7 7(0,2-23,7)	7,3±2,7 6,9(0,2-23,7)	0,0001
Bazal LH (IU/ml)	8,1±5,6 6,35(0,4-34)	6,5±5,4 5,5(0,1-64)	6,6±5,5 5,6(0,1-64)	0,02
LH/FSH oranı	1,4±0,9 1,1(0,3-5,6)	1,0±0,9 0,8(0-18,5)	1,0±1 0,8(0-18,5)	0,001
HCG günü E2 düzeyi (pg/ml)	3099±1298 3473(273-4300)	1745±1176 1364(98-4300)	1817±1220 1420(98-4300)	0,0001
Total gonadotropin dozu (IU)	1686±523 1500(600-3600)	2099±862 1875(0-7125)	2079±854 1800(0-7125)	0,0001
Total gonadotropin süresi (gün)	9,6±1,7 9(6-15)	10,2±2,2 10(4-20)	10,2±2,2 10(4-20)	0,016
HCG günü matür folikül sayısı	6,1±3,1 6(1-14)	4,0±2,0 4(0-19)	4,0±2,1 4(0-19)	0,0001
Aspire edilen preovulatar folikül sayısı	12,7±5,3 11(5-33)	6,4±3,7 6(0-27)	6,7±4 6(0-33)	0,0001
Aspire edilen küçük folikül sayısı	9,7±6,4 9(1-28)	3,5±3 3(0-25)	3,8±3,5 3(0-28)	0,0001
Toplanan oosit sayısı	14±6,6 14(0-33)	6,4±4,9 5(0-33)	6,8±5,2 6(0-33)	0,0001

SS: Standart sapma; min: Minimum; mak: Maksimum.

lığının BKİ'si >31 olan gruba göre 2,8 (%95 GA 1,2-6,3) kat daha fazla olduğu saptandı. Yaş, ≤25, 26-30, 31-35 ve >35 olarak dört grupta sınıflandırıldığında, 35 yaşın altında olanlarda OHSS gelişme olasılığı-

nın daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0,05) (Tablo 2). Hastaların laboratuvar özellikleri incelendiğinde bazal FSH değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulundu (p=0,0001). Bazal FSH değeri

TABLO 2: OHSS risk faktörleri için Odds oranları.

Parametre	OHSS gelişen n (%)	OHSS gelişmeyen n (%)	OR (%95 GA)	p
Gebelik				
Yok	37(3,3)	1099(96,7)	Ref.	
Tekil	21(7,7)	252(92,3)		
Çoğul	11(36,7)	19(63,3)	0,0001	
Allerji öyküsü				
Yok	9(10,5)	77(89,5)		
Var	60(4,4)	1296(95,6)	2,5(1,2-5,3)	0,011
PKOS varlığı				
Yok	49(3,6)	1303(96,4)	Ref.	
Var	20(22,2)	70(77,8)	7,6(4,3-13,5)	0,0001
OHSS öyküsü				
Yok	64(4,5)	1366(95,5)	Ref.	
Var	5(41,7)	7(58,3)	15,2(4,71-49,35)	0,0001
HCG günü E2 değeri (pg/mL)				
≤3000	26(2,5)	1019(97,5)	Ref.	
>3000	43(16,4)	219(83,6)	7,7(4,6-12,8)	0,0001
LH/FSH oranı				
<2	59(4,4)	1291(95,6)	Ref.	
>2	10(10,9)	82(89,1)	2,7(1,3-5,4)	0,005
Toplanan oosit sayısı				
<20	52(3,9)	1269(96,1)	Ref.	
>20	17(14)	104(86)	4,0(2,2-7,1)	0,0001
BKİ				
0-25	40(6,4)	586(93,6)	2,8(1,2-6,3)	0,013
26-30	22(4,2)	499(95,8)	1,8(0,7-4,3)	0,176
>31	7(2,4)	288(97,6)	Ref.	
Yaş (yıl)				
≤25	13(6,6)	184(93,4)	Ref.	
26-30	30(7,0)	399(93,0)	2,5(1,1-5,7)	0,026
31-35	15(3,7)	395(96,3)	2,7(1,3-5,5)	0,006
>35	11(2,7)	395(97,3)	1,4(0,6-3,0)	0,442
Tedavi protokolü				
Agonist	55(4,9)	1067(95,1)		
Antagonist	14(4,4)	306(95,6)	0,9(0,5-1,6)	0,697
HCG doz ve tipi				
Üriner hcg (10000iu)	4(25)	12(75)	Ref.	
Üriner hcg (5000iu)	58(4,6)	1215(95,4)	6,9(1,8-27,1)	0,005
Rekombinant HCG (250 mcg)	7(4,6)	146(95,4)	0,4(0,4-2,2)	0,992

OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı.

düşük olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla gözlemlendi. Bunun yanında bazal LH değeri, LH/FSH oranı ve hCG günü E2 değeri yüksek olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla izlendi. OHSS gelişen ve gelişmeyen grupların ilaç kullanım süre ve dozlarına bakıldığında, yüksek doz veya uzun süre gonadotropin kullanımı, OHSS gelişimi ile ilişkili bulunmadı (Tablo 1). Ayrıca, antagonist protokol ile long luteal agonist protokol karşılaştırıldığında OHSS gelişimi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,069$) (Tablo 2). OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı, aspire edilen preovuluar folikül sayısı, aspire edilen küçük folikül sayısı ve toplanan oosit sayıları OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 1).

Gebelik açısından hastalar gebelik gelişmeyen, tekil ve çoğul gebelik gelişenler olmak üzere 3 grupta toplandı. Gebelik oluşan gruplarda OHSS riskinin oluşmaya göre daha fazla olduğu görüldü ($p=0,0001$). PKOS olan hastalarda OHSS gelişme riski PKOS olmayan hastalara göre 7,6 (% 95 GA 4,3-13,5) kat daha fazla bulundu. OHSS öyküsü olan hastalarda OHSS gelişme olasılığı olmayanlara göre 15,2 (% 95 GA 4,71-49,35) kat daha fazla saptandı. Yine hCG günü E2 değeri 3000 pg/ml'nin üzerinde olanlarda OHSS gelişme olasılığının 7,7 (% 95 GA 4,6-12,8) kat daha fazla olduğu gözlemlendi. Bunlarla birlikte, LH/FSH oranı ikinin üzerinde olan hasta grubunda ikinin altında olanlara göre OHSS gelişme riski 2,7 (%95 GA 1,3-5,4) kat daha fazla tespit edildi. Toplanan oosit sayısı ≤ 20 ve >20 şeklinde gruplandırıldı ve toplam oosit sayısı 20 üzerinde olanlarda OHSS gelişme olasılığı 4 (%95 GA 2,2-7,1) kat daha fazla bulundu (Tablo 2).

Yaş, BKİ ve LH/FSH oranı, tek değişkenli analizde risk faktörü olarak bulunsalar da çoklu logistik regresyon analizi sonucunda OHSS için bağımsız birer risk faktörü olmadıkları anlaşıldı. Ancak gebeliğin, hCG günü E2 değerinin 3000 pg/ml üzerinde olmasının, PKOS varlığının ve toplanan oosit sayısının OHSS için bağımsız birer risk faktörü oldukları sonucuna varıldı (Tablo 3).

Çalışmamızda orta şiddetli OHSS insidansı %4, şiddetli OHSS insidansı %0,2 olarak tespit

TABLO 3: OHSS risk faktörlerinin çoklu regresyon analizi.

Parametre	OR	%95 GA	p
Yaş	1,02	0,97-1,08	0,42
BKİ	1,04	0,97-1,11	0,26
Gebelik	Ref.		0,0001
Gebelik (Çoğul)	14,24	5,48-37,03	0,0001
Gebelik (Tekil)	5,01	1,83-13,71	0,002
E2 (>3000 pg/mL)	5,11	2,91-8,99	0,0001
LH/FSH (>2)	1,48	0,62-3,55	0,38
PKOS (var)	4,91	2,43-9,94	0,0001
OHSS öyküsü (var)	3,19	0,62-16,45	0,17
Toplanan oosit (>20)	2,88	1,39-5,94	0,004
Sabit			0,0001

edildi. Tüm OHSS vakalarının insidansı ise, %4,7 idi. OHSS gelişen grup ($n=69$) kendi içerisinde OHSS tipi ve OHSS şiddeti açısından incelendi. OHSS tipine bakıldığında, 51 (%73,9) hasta erken tip ve 18 (%26,1) hasta geç tip OHSS idi. Hastaların 8 (%11,6)'i hafif, 58 (%84,1)'i orta ve 3 (%4,3)'ü şiddetli OHSS şeklinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonuna aşırı yanıt olarak tanımlanan OHSS sendromu sıklıkla iatrojenik kaynaklıdır. Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin sıklıkla kullanımı OHSS gibi tedaviye bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Overlerin ekzojen gonadotropinlerle uyarılması ve daha nadiren klomifen sitrat gibi diğer ajanlarla ilişkilidir. Nadiren spontan olarak da gelişebilmektedir.^{5,8} Çağımızda önemli gelişme gösteren yardımcı üreme tekniklerinde amaçlanan da zaten kontrollü bir over hiperstimülasyonunun gelişmesidir. Bütün ovaryen stimülasyon protokolleri, ciddi düzeylere ulaşmayan overyan hiperstimülasyona neden olabilirler. Ancak bu durumun ovaryan hiperstimülasyon sendromundan ayırt edilmesi gereklidir. Genellikle kendi kendini sınırlayan bu sendromda günler içinde bulgular gerilemekle birlikte özellikle gebeliğin olduğu sikluslarda bulgular daha uzun süre devam edebilmektedir.³ OHSS'de klinik bulgular aşırı büyümüş overler ve asit ile karakterizedir. Sendromun klinik bulguları oldukça geniş bir yelpazededir. Patogenezi konusunda kesin bilgiler

olmamasına karşın overler ve peritoneal alanda artmış kapiller permeabilitenin tabloya neden olduğu düşünülmektedir.^{3,5,9}

Çalışmalarda raporlanan OHSS insidansları farklılık göstermektedir. IVF'den önce gonadotropinler ile OHSS insidansı hafif şiddetli form için %8,4-23, orta şiddetli form için %0,005-7 ve şiddetli form için %0,008-10 arasında raporlanmıştır. IVF olguları göz önünde bulundurulduğunda, OHSS insidansı orta şiddetli form için %3-6 ve şiddetli form için %0,1-2 olarak bildirilmiştir.³ Abramov ve ark. yaptıkları çalışmada, şiddetli form OHSS için IVF sikluslarında insidansın arttığını; 1987 yılında %0,06 iken, 1996 yılında %0,24'e yükseldiğini belirtmiştir.¹⁰ Benzer şekilde Cunha-Filho ve ark. tarafından 2003 yılında hastaneye yatış gerektiren OHSS vakalarının bir yıl içinde %0,9'dan %1,8'e yükseldiği şeklinde belirtilmiştir.¹¹ Dünya Sağlık Örgütü tüm stimülasyon siklusları için OHSS insidansını %0,2-1 arasında hesaplamıştır.¹² Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak orta ve şiddetli OHSS insidansı, sırasıyla %4 ve %0,2 olarak bulundu. Tüm OHSS vakaları için ise, insidansımız %4,7 olarak saptandı.

Çoğu yayında OHSS gelişen hastaların gelişmeyenlere göre daha genç yaşta olduğu rapor edilmiştir.^{3,13-18} Genç hastalarda gonadotropin reseptör sayısının daha fazla olması ya da geniş folikül sayısının yanıt verebilir durumda olması nedeniyle gonadotropinlere verilen yanıtın kuvvetli olmasıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁸ Delvigne ve ark.nın retrospektif çalışmalarında, OHSS gelişen 128 hastanın yaş ortalaması 30,2±3,5 yıl iken, 256 kontrol hastasının yaş ortalaması 32,0±4,5 yıl olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber, yaş dağılımlarında geniş örtüşmeler saptanmıştır.³ Yaşın prediktif bir değer olarak kullanımını belirli bir sınır değeri olmadığı için uygun görülmemiştir.³ Bizim çalışmamızda ortalama yaş 31,7±5,3 olarak saptandı. OHSS gelişen vakaların yaş ortalaması 29,7±4,8 iken, OHSS gelişmeyen vakaların yaş ortalaması 31,8±5,3 idi (p<0,001). Yaşı kendi içinde ≤25, 26-30, 31-35 ve >35 olarak dört grupta sınıflandırdığımızda 35 yaşın altında olanlarda OHSS gelişme olasılığının daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0,05). Çalışmamızda tek değişkenli

analizde yaş risk faktörü olarak bulunmasına rağmen, çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı.

Yapılan bazı çalışmalarda OHSS, düşük BKİ ile ilişkilendirilmiştir. ASRM (2003) tarafından risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Navot ve ark., Aramwit ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda, OHSS ile düşük BKİ arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.^{16,17} Bazı çalışmalarda ise, BKİ ve ağırlık ile OHSS arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.^{19,20} Delvigne ve ark. da, 1993 yılında yaptıkları çalışmada, 85 OHSS ve 88 kontrol grubu arasında, BKİ açısından anlamlı istatistiksel fark gösterememişlerdir.²¹ Bizim çalışmamızda BKİ düşük olan hastalarda OHSS gelişimi daha fazla görüldü. Fakat çoklu lojistik regresyon analizi sonucuna göre bağımsız risk faktörü olarak gösterilemedi.

Daha önceden OHSS geçirmiş olan hastalar takip eden sikluslarda tekrardan OHSS gelişmesi için adaydırlar.^{3,4,22,23} Çalışmamızda OHSS öyküsü olan hastalarda OHSS gelişme riski olmayana göre 15,2 kat daha fazla bulunmuştur. Fakat çoklu regresyon analizi sonucunda risk faktörü olarak bulunmadı.

Çoğu çalışmada PKOS'un OHSS'nin oluşumunda önemli bir predispozan faktör olduğu gösterilmiştir.^{2,3,14,22-24} MacDougall ve ark.nın yaptığı çalışmada, şiddetli OHSS vakalarının %63'ü PKOS'lu bulunmuştur.²⁵ Delvigne ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise, 128 OHSS hastasının %37'si, 256 kontrol hastasının %15'i PKOS idi.³ Tummon tarafından 2005 yılında yapılan 10 çalışmanın meta-analizinde OHSS için kombine odds oranı PKOS vakalarında 6,8 olarak hesaplanmıştır (%95 GA 4,9-9,6).²⁶ Yine, PKOS'un tüm kriterlerini göstermeyen, izole karakteristiklerini gösteren hastalarda da OHSS insidansı yüksek bulunmuştur.^{3,4,22} Diğer PKOS belirtilerinin yokluğunda LH/FSH oranının ikiden yüksek olması da OHSS için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir.^{3,22,24} Fulghesu ve ark.nın yaptıkları çalışmada hiperinisülinemik PKOS hastalarının normoinisülinemik olanlara göre daha fazla OHSS riskine sahip olduğu görülmüştür.²⁷ Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda OHSS riski olmayanlara göre 7,6 kat daha fazla bulun-

muştur. Çoklu regresyon analizi sonucunda da, PKOS varlığının OHSS için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, LH/FSH oranı 2'nin üzerinde olanlarda olmayanlara göre 2,7 kat daha fazla OHSS tespit edilmiştir. Ancak, çoklu regresyon analizinde, LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması, risk faktörü olarak saptanmadı.

Çoğu araştırmacı, overyana stimülasyon sırasında yükselmiş E2 seviyeleri ile OHSS arasında ilişki olduğunu göstermiştir.^{17,28,29} Bazı yazarlar E2 değeri için prediktif bir değer elde etmeye çalışmışlardır. Asch ve ark.nın 673 IVF hastası üzerinden yaptıkları çalışmada, 6 (%0,93) hastada OHSS'nin geliştiği gözlemlenmiştir. E2 konsantrasyonu 3500 altında alındığında hiçbir hastada OHSS'nin gelişmediği, E2 konsantrasyonu 3500 pg/mL ile 5999 pg/mL arasında alındığında hastaların %1,5'inde, E2 konsantrasyonu 6000 pg/mL üzerinde alındığında hastaların %38'inde OHSS'nin geliştiği görülmüştür.³⁰ Mathur ve ark.nın yaptıkları çalışmada 78 OHSS hastasının oosit sayıları ve pik E2 konsantrasyonları için sınır değeri belirlemeye çalışmışlar ve E2 konsantrasyonu için 2642 pg/mL üzerinde değerler alındığında anlamlı pozitif 'likelihood' oranı (LR:6,37) saptamışlardır.³¹ Yine de, OHSS'nin düşük E2 seviyelerinde de gelişebileceği tespit edilmiştir.³² Ayrıca, GnRH antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda E2 konsantrasyonunun daha az güvenilir olduğu Papanikolaou ve ark. tarafından ifade edilmiştir.³³ Sonuç olarak, HCG gününde 3000 pg/mL ve üzeri E2 değerleri hekim açısından uyarıcı olmalıdır. 6000 pg/mL üzerindeki değerler kullanışlı ve kuvvetli prediktiftir.³ Bununla beraber, her merkez kendi laboratuvar şartlarına göre en yüksek E2 değerini belirlemelidir. Bizim laboratuvarımızın belirleyebildiği en yüksek E2 değeri 4300 pg/mL idi. Çalışmamızda hCG günü E2 düzeyi yüksek olan hastalarda OHSS daha fazla izlendi, ayrıca hCG günü E2 değeri 3000 pg/mL'nin üzerinde olanlarda OHSS gelişme riski 7,7 kat daha fazla bulundu. Çoklu regresyon analizinde hCG günü E2 değeri 3000 pg/mL üzerinde olması bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Toplanan oosit ve preovulatar folikül sayısındaki artışı OHSS için risk faktörü olarak birçok

çalışmada gösterilmiştir. Sınır değer açısından farklı çalışmalarda farklı değerler bulunmuştur. Asch ve ark., toplanan oosit sayısı ile OHSS riskinin ilişkisi olduğunu savunmuşlar ve 20 oositten az toplama yapıldığında hiçbir hastada şiddetli OHSS gelişmediğini bildirmişlerdir. Toplanan oosit sayısı >30 olduğunda, %83 duyarlılık ve %67 özgünlük ile ciddi OHSS geliştiğini belirtmişlerdir.³⁰ Morris ve ark., çalışmalarında 30 üzerinde oosit toplandığında IVF olguları arasında %14 OHSS'ye rastlamışlardır.³⁴ Papanikolaou ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada GnRH antagonisti kullanıldığında 11 mm altında, 13 ya da daha fazla folikül varlığının OHSS için prediktif olabileceğini bildirmiştir.³³ Çalışmamızda OHSS gelişen grubun hCG günü matür folikül sayısı (≥ 17 mm), aspire edilen preovulatar folikül sayısı (> 14 mm üzeri) ve küçük folikül sayısı (≤ 14 mm) OHSS gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu. Sınır değeri olarak 20 üzerinde oosit toplandığında OHSS riskinde 2,8 kat artış saptandı. Yapılan çoklu regresyon analizleri, 20 üzerinde oosit toplanmasının bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya koydu.

IVF hastalarında minimum stimülasyon dozuna karar vermek zordur. Çünkü yeterli stimülasyonu sağlayacak doz ile OHSS geliştirecek doz birbirine yakın olabilmektedir.³⁵ Gonadotropin tedavisine verilen yanıtta varyasyonlar nedeniyle, gonadotropin uygulama süresi için de belirli bir konsensus yoktur. Aynı şekilde, ne zaman gonadotropinlerin kesileceği ve oosit matürasyonunun tetikleneceği de varyasyonlar göstermektedir.³⁶ Çalışmamızda, total gonadotropin dozu ve verilme süresi OHSS gelişmeyen grupta daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç; tedavi sırasında OHSS geliştirmeye aday olan hastalarda, daha önce OHSS geliştiren hastalarda ve PKOS'lu hastalarda tedaviye daha düşük dozlarda başlanması ve gerektiğinde doz azaltılmasına gidilmesine bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

Birçok çalışmada, OHSS gelişimi ile gebelik arasındaki ilişkiye işaret edilmiştir. OHSS gelişme riski çoğul gebeliklerde daha fazla saptanmıştır. Gebelik erken OHSS'nin şiddetlenmesine ya da geç OHSS gelişimine neden olabilir.³⁶ Mac Dougall ve ark.nın çalışmasında OHSS insidansı direkt olarak

hCG seviyeleri ile ilişkili olarak bulunmuş ve çoğul gebeliklerde OHSS gelişimi daha sık izlenmiştir.³⁷ Bizim çalışmamızda gebelik gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre OHSS'ye daha fazla rastlandı. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda gebelik varlığının bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi.

Asiste konsepsiyon sikluslarında GnRH antagonistleri cetrorelix ve ganirelix GnRH agonistlerine göre daha az OHSS ile ilişkili bulunmuştur.^{2,38} Bununla birlikte, faz III randomize, çok-merkezli beş çalışmanın her birinde OHSS gelişimi açısından agonist ve antagonist protokoller arasında fark bulunamamıştır.³⁵ Ludwig ve ark.nın prospektif randomize çalışmalarında luteal faz GnRH agonist ile çoklu doz antagonist (Cetrorelix) karşılaştırılmış ve long GnRH agonist protokol kullanan grupta OHSS riski daha fazla görülmüştür.³⁹ Yine Ludwig ve ark.nın 2001'de yayımladıkları meta-analizde, OHSS vakalarında Cetrorelix ile anlamlı azalma olduğunu beyan etmişlerdir. Fakat bu azalma Ganirelix için gösterilememiştir.⁴⁰ Bizim çalışmamızda ise, long luteal agonist protokol ile antagonist protokol arasında OHSS gelişimi açısından anlamlı fark bulunamadı. HCG'nin ovulatuvar dozları 1000 IU ve 25 000 IU arasında değişmektedir. HCG dozunun azaltılması OHSS gelişiminden koruyabilir. Genellikle ovülasyon tetiklenmesinde 10 000 IU hCG kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda (>10 000 IU) verildiğinde artmış OHSS insidansı, ≤5000 IU verildiğinde ise, düşük konsepsiyon oranları ile ilişkili bulunmuştur.²⁴ 2000 IU, 5000 IU ve 10000 IU hCG dozları ile ovülasyon tetiklenmesinin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışmada, toplanan oosit sayısı açısından 5000 IU ve 10 000 IU hCG dozu arasında fark saptanamamıştır. Fakat, 2000 hCG ile tetiklenen hastalarda düşük sayıda oosit elde edildiği tespit edilmiştir.³⁵ Randomize çalışmalarda uzun GnRH protokollerde düşük doz rekombinant HCG (250 mcg) ovülasyon

indüksiyonunda 10 000 IU üriner hCG kadar efektif, implantasyon oranları ve gebelik oranları benzer bulunmuştur.³⁵ Bizim çalışmamızda, üriner 10 000 IU hCG ile rekombinant 250 mcg hCG arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda 5000 IU hCG kullanımı ile OHSS riski arasında anlamlı ilişki gözlemlendi. Bu sonuç OHSS gelişebilecek hastaların tedavi esnasında öngörülüp, hastalara düşük doz hCG verilmesiyle ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

OHSS'yi önlemek için birçok metot ve tedaviler önerilmiştir. Coasting, GNRH antagonistleri, embriyo dondurma ve IV albumin gibi yöntemler, bu amaçla başarı ile kullanılmıştır. Cabergoline gibi dopamin agonistlerinin de, VEGF reseptörünün (VEGFR-2) fosforilasyonunu önlemek suretiyle vasküler permeabiliteyi azaltarak OHSS'yi önlemede etkili oldukları tespit edilmiştir. Cabergoline ile yapılan çalışmaların sonucunda, bu ajanın gebelik sonuçlarını etkilemediği, güvenilir ve etkili olduğu ortaya çıkmıştır.³⁵

Sonuç olarak, OHSS ovülasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme tekniklerinin iatrojenik bir komplikasyonudur ve overlerin suprafizyolojik uyarımına bağlıdır. Potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. Hastalığın etiyojisi tam olarak aydınlık kazanmadığından spesifik bir tedavisi yoktur. Bu yüzden tedavi öncesi ve tedavi esnasında OHSS gelişebilecek hastaların belirlenmesi önemlidir. Bu olgularda kontrollü olarak uygun folikül gelişimini sağlayacak en düşük dozda tedavi verilmeli ve tedavi protokolleri bireyselleştirilmelidir. Tedavi esnasında folikül gelişimi, USG ve E2 takibi ile yakından izlenmelidir. OHSS gelişen hastalar yakından takip edilmelidir.

Teşekkür

Çeviri ve düzenlemelerdeki katkılarından dolayı Dr. Esengül Tatar'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA. [Infertility]. Erk A, Günalp S, çeviri editörleri. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007. p.386,489,1027,1028, 1198,1217.
2. Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15(2): 132-8.
3. Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS. Reprod Biomed Online* 2009;19(1):8-13.
4. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2007;10(2):75-85.
5. Öçal P, Çepni İ, Yılmaz Z, İdil M. [Analysis of severe ovarian hyperstimulation syndrome cases at Cerrahpaşa, in vitro fertilization unit]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2003;13(6): 419-24.
6. Yaralı H, Esinler İ, Bektaş MS. [Evaluation of infertile couples]. Bektaş M, Demir N, Tuncer ZS, Hassa H, Tıraş MB, Yaralı H ve ark., editörler. Üreme Endokrinolojisi & İnfertilite & Jinekolojik Onkoloji.1. Baskı. Ankara: Medikal Network; 2006. p.926-31, 956-68.
7. Demirel LC. [The complications of assisted reproductive techniques and their management: prevention of multiple pregnancies and ovarian hyperstimulation syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(13):57-64.
8. Karalök H, Karalök EA, Gürsoy ÖÖ, Demirel S, Savan K, Küpeliöğlü L. [Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17(4):321-4.
9. Günalp S, Tuncer S, Zeyneloğlu H. [Ovarian hyperstimulation syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1991;11(2):147-9.
10. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999;14(9):2181-3.
11. Cunha-Filho JS, Samama M, Fanchin R, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R, et al. Clinical and laboratory evaluation of hospitalized patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003;6(4):448-51.
12. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Müller A, Strauss R, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007;52(1): 11-26.
13. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44(6):430-40.
14. Prakash A, Karasu T, Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, prevention and management. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009;19(9):247-52.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S178-83.
16. 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(1):210-5.
17. 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(12):1148-53.
18. Zivi E, Simon A, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome: definition, incidence, and classification. *Semin Reprod Med* 2010;28(6):441-7.
19. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström 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(5):808-14.
20. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990;53(6):1097-9.
21. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, 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.
22. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23(5):691-709.
23. Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(2): 249-61.
24. Kasum M. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Gynaecol Perinatol* 2004;13(2):62-8.
25. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7(5):597-600.
26. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(7):611-6.
27. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):644-8.
28. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod* 2003;18(6):1140-1.
29. Haning RV Jr, Austin CW, Carlson IH, Kuzma DL, Shapiro SS, Zweibel WJ. Plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menopausal hormones. *Fertil Steril* 1983;40(1):31-6.
30. 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(10):1395-9.
31. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73(5):901-7.
32. Shimon I, Rubinek T, Bar-Hava I, Nass D, Hadani M, Amsterdam A, et al. Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3635-40.
33. 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(1):112-20.
34. Morris RS, Wong IL, Kirkman E, Gentschein E, Paulson RJ. Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1995;10(6):1355-8.
35. Aboulghar M. Prevention of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2009;19(1):33-42.
36. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94(2):389-400.
37. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7(5):597-600.
38. Pabuçcu R, Çağlar G. [GnRH agonist and antagonist protocols in ovulation induction for in vitro fertilisation]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2012;5(2):73-85.
39. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmüller-Winzen H, Schöler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(1):29-32.
40. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet* 2001;265(4):175-82.