

# Spontan Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

## SPONTANEOUS OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

Dr. Hakan KARALÖK,<sup>a</sup> Dr. Ebru A. KARALÖK,<sup>a</sup> Dr. Özlem Ö. GÜRSOY,<sup>a</sup>  
Dr. Servet DEMİREL,<sup>a</sup> Dr. Kadir SAVAN,<sup>a</sup> Dr. Latif KÜPELİOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>b</sup>Özel Medicana Hastanesi, IVF Kliniği, İSTANBUL

### Özet

Spontan ovulatuvar bir siklüste Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu (OHSS) gelişimi oldukça nadirdir. Abdominal ağrı ve dispne şikayeti ile kliniğimize başvuran, ultrasonografide normal intrauterin tekiz gebeliğin izlendiği ve ovulasyon indüksiyonu uygulanmamış 21 yaşındaki olguda saptanan spontan OHSS, olgu takdimi olarak sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Ovaryan hiperstimülasyon sendromu; gebelik komplikasyonları ovulasyon indüksiyonu

### Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a spontaneous ovulatory cycle is very rare. This report describes a case of spontaneous OHSS occurring in a 21 year-old pregnant woman presented with lower abdominal pain and dyspnea. The pregnancy was managed conservatively and a healthy newborn was delivered at term.

**Key Words:** Ovarian hyperstimulation syndrome; pregnancy complications; ovulation induction

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:321-324

**O**HSS sıklıkla in vitro fertilizasyon için yapılan ovulasyon indüksiyonu tedavisinin ciddi bir komplikasyonudur.<sup>1-3</sup> İatrojenik OHSS insidansı %0.2-1 ve mortalite riski 1: 45 000-1/50 000'dir.<sup>4</sup> Gonadotropin tedavisi kullanılmadığında, spontan OHSS gelişimi oldukça nadirdir. Klinik bulgular; abdominal distansiyon, masif ovaryan büyüme, bulantı-kusma ve ağrıdan oluşmaktadır. Ayrıca artan kapiller permeabilite nedeniyle 3. boşluğa proteinden zengin sıvı kaybı, elektrolit dengesizlikleri, artan tromboemboli riski ve oligüri gelişimi ile yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşabilir.<sup>2,3</sup> Ayırıcı tanıda hiperreaksiyo luteinalis, gebelik luteoması, rekurren teka lutein kistleri ve over kanseri düşünülmelidir.

### Olgu Sunumu

21 yaşında nullipar olgu iki haftadır devam eden pelvik ağrı ve solunum güçlüğü şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Medikal ve jinekolojik anamnezinde özellik yoktu. Düzenli menstruel siklusleri olduğunu belirten olgu, oral kontraseptif ya da ovulasyon indüksiyonu için herhangi bir medikasyon kullanmamıştı. Metabolik, kardiyovasküler ya da trombotik hastalıklar için aile anamnezi negatifti. Fizik muayenesinde batında distansiyon ve hassasiyet mevcuttu. Ultrasonografi incelemesinde (5 MHz vajinal prob ve 3.5 MHz konveks abdominal prob, GE 200 pro, Korea), CRL (crown-rump length)'ye göre 10 haftalık canlı, tekiz intrauterin gebelikle birlikte bilateral multilobule kistik 13 x 8 cm boyutta overler ve batın içinde serbest sıvı izlendi (Resim 1, 2). Laboratuvar testlerinde; Hb: 10 g/dl, Hct: %30, WBC: 7000, Na: 135 mEq/l, K: 3.5 mEq/l, Total protein: 5.8 g/dl, Albümin: 3.3 g/dl, SGOT: 22 U/l, SGPT: 13 U/l, Kreatinin: 0.5 mg/dl, CA-125: 146.8 IU/ml, İnhibin A: 861, Ristocetin kofaktör (von Willebrand faktör (VWF) aktivitesi): %100

Geliş Tarihi/Received: 21.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 03.12.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Hakan KARALÖK  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL  
hakankaralok@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri



**Resim 1.** CRL'ye göre 10 haftalık, tekiz, intrauterin gebelik.



**Resim 2.** Hiperstimüle sol over ve minimal intrarabdominal mayi

(N: %50-150), VWF antijen: %150 (N: %60-150) idi. Serolojik testleri (Anti-HAV IgM, HbsAg, Anti-HCV) negatif, tiroid fonksiyon testleri ve PT, PTT, fibrinojen normaldi. Beta HCG düzeyi gebelik haftasıyla uyumluydu. Yapılan doppler ultrasonografi incelemesinde bilateral overlerde düşük dirençli arteriyel akım saptandı. Golan sınıflamasına göre grade 2 Spontan OHSS tanısıyla interne edilen hastaya konservatif tedavi uygulandı.<sup>5</sup> Günlük 75 mg rektal indometazin, elektrolit dengesi gözetilerek ayarlanmış 1500 cc/gün intravenöz Salin infüzyonu, aldığı-çıkardığı sıvı takibi, günlük kilo-karın çevresi ölçümü ve 3500 IU/gün düşük molekül ağırlıklı heparinle (Tinzaparin sodyum) tromboemboli profilaksisi başlandı. Klinik şikayet-

lerinin devam etmesi nedeniyle 20 güne kadar uzatılan gözlem sonrasında, olgunun internasyonuna son verilerek antenatal poliklinik takiplerine devam edildi. 38. gebelik haftasında normal spontan doğumla sağlıklı, 2690 g, erkek bebek doğuran olgunun postpartum 3. ayında yapılan kontrol transvajinal ultrasonografi ve doppler tetkiklerinde her iki over normal boyut ve görünümde izlendi, batında serbest sıvı görülmedi. Bu gözlem sırasında herhangi bir şikayeti olmayan olgunun hormon profili incelemesinde hipertiroidi bulguları saptandı.

### Tartışma

OHSS'nin patofizyolojisiyle ilgili bilgilerimiz son yıllarda giderek artmakta ve östrojen, histamin, prostaglandinler, aldosteron, renin, anjiotensin II, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi pek çok maddenin OHSS etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>3</sup> Altta yatan polikistik over sendromu, yüksek endojen gonadotropin düzeyleri gibi pek çok faktör daha önce de incelenmiştir.<sup>6,7</sup> Palumbo ve ark.<sup>8</sup> polikistik over sendromlu hastalarda anormal yüksek konsantrasyonda anjiotensin II benzeri madde varlığını ve bu maddenin angiogenesisi uyarak, kapiller permeabilite artışına neden olduğunu saptamışlardır.

Gebelikte spontan OHSS gelişimi oldukça nadirdir. Yapılan çalışmalarda, rekürren ağır spontan OHSS gelişen olgularda FSH reseptörlerinde 3 ayrı mutasyon saptanmıştır.<sup>9-11</sup> Bu mutant reseptörler in vitro ortamda HCG'ye karşı yüksek sensitivite gösterirler. Normal gebeliklerde pitüiter gonadotropinlerin serumda çok düşük düzeylerde bulunması nedeniyle FSH reseptörleri genellikle stimüle olmazlar ya da zayıf şekilde stimüle olurlar. Spontan OHSS gelişen hastalarda ise; büyüyen folikülde artan ve mutasyona uğramış FSH reseptörleri nedeniyle gebelik kaynaklı HCG ile hiperstimülasyon gelişir. HCG genellikle 8-10. gebelik haftalarında en üst düzeylerine ulaşmakta ve daha sonra azalmaktadır. Klinik gözlemlerde çoğu spontan OHSS olgusu 8. gebelik haftasından sonra gelişmekte ve gebelik 1. trimestrinin tamamlanmasından sonra gerilemektedir. İatrojenik OHSS'de ise ekzojen HCG uyarısı ile OHSS daha

erken gelişmektedir (3-8. gebelik haftalarında).<sup>12</sup> FSH reseptör mutasyonları ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise 680FSHr mutasyonu varlığının, klinik OHSS şiddetini belirlemede prediktif olduğu saptanmıştır.<sup>13</sup> Literatürde ayrıca, spontan OHSS ile hipotiroidinin birlikteliği 2 olguda gösterilmiş ve kadınlarda hipotiroidinin yüksek TSH seviyeleri ile granüloza hücrelerinde bulunan TR alfa ve TR beta nükleer reseptörleri üzerinden overde hiperstimülasyona neden olduğu ileri sürülmüştür.<sup>14,15</sup> Buna karşılık bizim olgumuzda; tiroid hormon seviyeleri gebelikte normal, doğum sonrasında ise hipertiroidik olarak saptanmıştır.

Literatürde gebelik ve OHSS'nin yönetimi ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur.<sup>5</sup> Tüm bu çalışmaların ışığında OHSS'nin tedavisi konservatif olmalı ve bu tedavi; intravasküler volüm ve elektrolit dengesinin düzenlenmesiyle, hemokonsantrasyon, hipovolemi ve koagülasyon bozuklukları gibi komplikasyonların gelişimini engellemeyi içermelidir. OHSS, bu komplikasyonların gelişimiyle bağlantılı olarak gebelik kaybında artışa neden olabilmektedir.<sup>1</sup> Yapılan hayvan deneylerinde antihistaminikler ve indometazinin hiperstimülasyonu azalttığına gösterilmesine karşılık, bu tedavi seçeneklerinin insanlar üzerindeki etkinliği tam olarak bilinmemektedir.<sup>16-19</sup>

Sonuç olarak yukarıda vaka takdimi olarak sunduğumuz spontan OHSS olgusu, literatürle uyumlu olarak HCG seviyelerinin üst düzeylere ulaştığı 8-10. gebelik haftaları arasında gelişmiştir. HCG ölçümü gebelik haftasıyla uyumlu olarak normal limitlerde saptanmakla birlikte artmış HCG duyarlılığına neden olan FSH reseptör mutasyonları incelenememiştir. Olgunun subjektif şikayetlerinin devam etmesi üzerine 20 güne kadar uzatılan internasyonu sırasında klinik bulguları gerilemiş, laboratuvar test parametreleri normal limitlere ulaşmıştır. Ancak antenatal ultrasonografik kontrollerinde over boyutları aynı kalmıştır. Olguda spontan OHSS gelişimini izah edebilecek molar gebelik, multipl gestasyon, polikistik over sendromu, hipotiroidi gibi faktörler saptanamamıştır. VEGF, İnhibin A, Ristocetin kofaktör ve anti-jeni gibi biyokimyasal belirteçler normal limitlerde bulunmuştur. Düzenli antenatal rutin kontrollerine

devam eden olgu 38. gebelik haftasında normal spontan doğumla, sağlıklı, erkek bebek doğurmuştur. Literatürdeki spontan OHSS yönetimi ile ilgili eski yayınların aksine, sunduğumuz olguda OHSS yeni yayınları destekler şekilde, orta derecede şiddette seyretmiş ve herhangi bir gebelik komplikasyonu oluşmadan sonlanmıştır. OHSS'nin nadir görülen bir şekli olan spontan OHSS olgularında; klinik bulgularla acil olarak tanı konulmalı, invaziv tekniklerden kaçınarak daha çok komplikasyonların gelişimini engelleme amacına yönelik konservatif tedavi yapılmalıdır. İatrojenik OHSS'ye göre nispeten selim bir klinik sergileyen bu olgular daha sonraki gebeliklerinde de aynı kliniğin gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilerek bilgilendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Olatunbosun OA, Gilliland B, Brydon LA, et al. Spontaneous OHSS in four consecutive pregnancies. Clin Exp Obstet Gynecol 1996;23:127-32.
2. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73:883-96.
3. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome views and ideas. Hum Reprod 1997;12:1129-37.
4. Smitz J et al. Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRh agonists/HMG superovulation for in vitro fertilization. Hum Reprod 1990;5:933-7.
5. Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: An update review. Obstet Gynecol 1989;44:430-40.
6. Kemmann E, Tavakoli F, Shelden RM, Jones JR. Induction of ovulation with menotropins in women with polycystic ovary syndrome. Am Obstet Gynecol 1981;141:58-64.
7. Wada I, Matson PL, Macnamee MC, Brindsen PR, Lieberman BA. High ovarian response in Yoruba African women during ovulation induction for assisted conception. Hum Reprod 1994;9:1077-80.
8. Palumbo A, Pourmotabbed G, Carcangiu ML. Immunohistochemical localization of renin and angiotensin in the ovary: comparison between normal women and patients with histologically proven polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1993;60:280-4.
9. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. N Engl J Med 2003;349:760-6.
10. Vasseur C, Rodien P, Beau I, et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. N Engl J Med 2003;349:753-9.

11. Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1255-8.
12. Delbaere A, Smits G, Olatunbosun O, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum Reprod* 2004;19:486-9.
13. Daelemans C, Smits G, Maertelaer V, et al. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor ser<sup>680</sup> asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6310-15.
14. Conceição G, Cardoso MD, Luis M, Graça MD, et al. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation and primary hypothyroidism with a naturally conceived pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:809-11.
15. Taher BM, Ghariabeh RA, Jarrah NS, Hadidy AM, Radaideh AM, Ajlouni KM. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome caused by hypothyroidism in an adult. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:107-9.
16. Delbaere A, Bergmann P J, Gervy-Decoster C, et al. Increase angiotensin II in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome: Role of early pregnancy and ovarian gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1997;7:1038-45.
17. Delbaere A, Bergmann P J, Gervydc M. Angiotensin II Immunoreactivity is elevated in ascites during severe OHSS: Implication for pathophysiology and clinical management. *Fertil Steril* 1994;62: 731-7.
18. Itskovitz Eldor J, Kol S, Lewit N, Sealey JE. Ovarian origin of plasma and peritoneal fluid prorenin in early pregnancy and in patients with OHSS. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:461-4.
19. Speroff L, Glass RH, Kase NGI. Induction of ovulation. In: Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 5<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins 1994.