

# Hospitalize Edilmiş Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu Olgularına Ait Verilerin Retrospektif Analizi ve Literatür Derlemesi

## Retrospective Analysis of Patients Hospitalized for Ovarian Hyperstimulation Syndrome and Review of the Literature

Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN,<sup>a</sup>  
Dr. Serhat ŞEN,<sup>a</sup>  
Dr. Ahmet Cem İYİBOZKURT,<sup>a</sup>  
Dr. Oğuzhan KURU,<sup>a</sup>  
Dr. Faruk BUYRU,<sup>a</sup>  
Dr. Hasan SERDAROĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.07.2011

Bu çalışma, TJOD 8. Ulusal Obstetrik ve  
Jinekoloji Kongresi (18-23 Mayıs 2010,  
Antalya)'nda poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
fgungor@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS), yardımcı türeme teknikleri (YÜT) sonrasında görülebilen ciddi bir komplikasyondur. Çalışmamızın amacı, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sonrasında OHSS gelişen ve kliniğimizde hospitalize edilen olguların retrospektif olarak incelenerek literatür eşliğinde değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** 2002-2009 yılları arasında hospitalize edilen 32 OHSS olgusu Golan sınıflaması ile hafif, orta ve ağır olarak ayrılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, ovaryen stimülasyon sürecine ait veriler, klinik seyir ve gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Yaş ortalaması  $29.1 \pm 3.36$  (21-36) yıl, ortalama beden kitle indeksi  $25.7 \pm 3.96$  (18.3-31.2)  $\text{kg/m}^2$ 'dir. Olguların 2'si hafif, 18'i orta, 12'si ağır OHSS olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların 29'u primer infertilidir. Daha önce YÜT denemesi olan 4 hastada hiperstimülasyon bulguları gelişmiştir. Yirmi üç olguda agonist protokol uygulanmıştır. Ortalama stimülasyon süresi  $9.68 \pm 2.11$  (7-17) gündür. Altı olguda "coasting", 3 hastada hiperstimülasyon nedeniyle siklus iptali yapılmıştır. Yirmidokuz hastaya 10000 IU hCG uygulanmıştır. hCG günü ortalama  $E_2$  düzeyi  $5351 \pm 3446$  pg/mL, hCG-günü-folikül sayısı  $25.4 \pm 11.2$ , elde edilen oosit sayısı  $26.77 \pm 11.44$ 'tür. Onbir olguya in vitro fertilizasyon, 15 olguya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, 6 olguya testiküler sperm ekstraksiyonu uygulanmıştır. Sekiz hastaya transfer yapılamamıştır. Oosit toplanmasıyla yatış arasındaki süre, hafif OHSS grubunda  $3.50 \pm 0.53$ , orta OHSS'de  $2.88 \pm 0.33$ , ağır OHSS'de  $4.64 \pm 2.79$  gündür. Toplam yatış süresi hafif OHSS'de  $4.50 \pm 2.12$ , orta OHSS'de  $4.31 \pm 3.99$ , ağır OHSS'de  $9.42 \pm 11.9$  gündür. Beş hastada parasentez ihtiyacı, 8 hastada dispne, 3'ünde pleural efüzyon görülmüştür. Lökositoz (%50), hemokonsantrasyon (%58.3), elektrolit bozuklukları (%41) ağır OHSS grubunda daha sık görülmüştür. On olguda gebelik elde edilmiş, 5 canlı doğum, 3 biyokimyasal gebelik, 2 spontan abortus görülmüştür. **Sonuç:** OHSS tanısı ile yatırılan olgularda, konservatif izlem ve tedavi yöntemleriyle tam rezolüsyon sağlanabilmektedir. Yatış süresi, lökosit ve hematokrit düzeyi OHSS şiddeti ile artış göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ovaryen hiperstimülasyon sendromu; ovulasyon indüksiyonu; infertilite, kadın

**ABSTRACT Objective:** Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a rare but severe complication of assisted reproductive technologies (ART). The aim of this study is to analyze the hospitalized OHSS cases that developed after controlled ovarian hyperstimulation and review the literature. **Material and Methods:** The cases hospitalized with the diagnosis of OHSS between 2002-2009 were analyzed and categorized by severity according to Golan classification. Demographic variables, ovarian stimulation characteristics, clinical progress, and pregnancy outcome were analyzed. **Results:** The total number of patients was 32, mean age was  $29.1 \pm 3.36$  (21-36) years, mean body mass index was  $25.7 \pm 3.96$  (18.3-31.2)  $\text{kg/m}^2$ . Two patients had mild, 18 had medium, 12 had severe OHSS. Twenty-nine of the patients were primary infertile. Four patients had a history of ART. Agonist protocol was used in 23 patients. The mean induction period was  $9.68 \pm 2.11$  (7-17) days. Six patients underwent coasting, 3 cycles were cancelled due to OHSS. 29 patients received 10000 IU. The mean  $E_2$  on hCG day, number of follicles on hCG day, and oocytes retrieved was  $5351 \pm 3446$  pg/ml,  $25.4 \pm 11.2$ ,  $26.77 \pm 11.44$ , respectively. Eleven invitro fertilization, 15 intracytoplasmic sperm injection, 6 testicular sperm extraction was performed. Embryo transfer was not performed in eight patients. The mean number of days from oocyte retrieval to hospitalization was  $3.50 \pm 0.53$  in mild,  $2.88 \pm 0.33$  in medium, and  $4.64 \pm 2.79$  days in severe OHSS. The mean duration of hospitalization was  $4.50 \pm 2.12$  days in mild,  $4.31 \pm 3.99$  in medium, and  $9.42 \pm 11.9$  days in severe OHSS. Leukocytosis (50%), hemoconcentration (58.3%), electrolyte imbalances (41%) were more common in severe OHSS. Five patients underwent paracentesis; 8 had dyspnea, 3 had pleural effusion. Ten pregnancies developed. 5 resulted in term delivery, 3 biochemical abortion, and 2 spontaneous abortion. **Conclusion:** Complete resolution was seen in all patients with conservative treatment. Hospitalization, leukocyte and hematocrit levels increased with the severity of OHSS.

**Key Words:** Ovarian hyperstimulation syndrome; ovulation induction; infertility, female

Ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS), ovülasyon indüksiyon protokollerinin en sık görülen komplikasyonudur. Ortalama görülme insidansı %0.6-14 arasındadır.<sup>1</sup> Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) protokollerinin yaygınlaşması ve ileri yaştaki kadınlara daha sık uygulanır olması, OHSS insidansında artışa yol açmıştır.<sup>2</sup> Bu artış, elde edilen kaliteli oosit sayısını arttırmak ve kriyoprezervasyon uygulayabilmek için daha yüksek dozlarda gonadotropin uygulanmasına bağlanmaktadır. OHSS için risk faktörleri polistik over sendromu (PKOS), düşük beden kitlesi indeksi (BKİ), ovaryen hiperstimülasyon öyküsü, genç yaş (<20 yaş), çok sayıda (>35) küçük folikül varlığı, human korionik gonadotropin (hCG) gününde artmış (>4000) östradiol (E<sub>2</sub>) düzeyi olarak sıralanabilir.<sup>3</sup> En sık hCG uygulamasını ve oosit toplanmasını izleyen 10 gün içerisinde görülmekle birlikte, erken gebelikte kontinü hCG salınımına bağlı, geç başlangıçlı da olabilir.<sup>4</sup> Geç başlangıçlı olanlar sıklıkla çoğul gebeliklerde görülür ve preovulatuvar ovaryen yanıtta bağımsız olduğu için klinisyenin öngörülebilirliğini azaltır.<sup>4,5</sup> En sık klinik prezentasyon; artmış over volümü ve üçüncü boşluklara sıvı birikimine bağlı asit ve buna bağlı abdominal distansiyondur. Bu dönemde bulantı, kusma, ishal gibi sindirim sistemi yakınmaları ve vasküler yatakta dolaşan hacmin ve kardiyak debinin azalması nedeniyle oligüri ve abartılı elektrolit bozuklukları görülebilir.<sup>6</sup> Sendrom ilerledikçe fizyopatolojide vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelial büyüme faktörü (EGF), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 2 ve 6'nın (IL-2,6) sorumlu tutulduğu bir dizi reaksiyonla vasküler geçirgenlik artışı ve vazodilatasyona bağlı doku perfüzyon bozukluğu başlar.<sup>7,8</sup> Mediatorler tarafından uyarılan damar geçirgenliği artışı ve buna bağlı sıvı elektrolit dengesizliğini, artmış E<sub>2</sub> düzeyinin de kolaylaştırmasıyla, koagülasyon sisteminin uyarılması takip eder. Buna bağlı ciddi OHSS olgularında %2.4-10 oranında tromboz gelişebilir. Ancak hafif ve orta derecede OHSS olgularında da tromboz gelişebilir.<sup>6,8</sup> İskemik ortama Kupffer hücre hiperplazisi ve makrovasküler steatoz eklenmesiyle, olgunun şiddetine göre transaminaz yüksekliğinden karaciğer yetersizliğine

kadar değişen bir spektrum oluşabilir.<sup>9</sup> Solunum sistemi de süreçten etkilenir. En sık semptom (%92) dispne olup, taşipne (%80), lobar pnömoni (%4), akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) (%2), pulmoner emboli (%2), plevral efüzyon (%10-30) görülebilir.<sup>10-12</sup>

Bu çalışmanın amacı, kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) sonrasında OHSS gelişen ve kliniğimizde hospitalize edilen olguların retrospektif olarak incelenerek, bulguların ve ortaya çıkan komplikasyonların literatür eşliğinde değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

2002-2010 yılları arasında kliniğimizde YÜT uygulanan 1856 olgu arasından OHSS tanısı ile hospitalize edilmiş 32 olgu tespit edilmiş ve bu olguların KOH ve YÜT ile ilgili bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar; Golan sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır OHSS olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1).<sup>12</sup>

### KONTROLLÜ OVARYEN STİMÜLASYON PROTOKOLLERİ

Beş olguda setroreliks, dördünde ganireliks olmak üzere toplam 9 olguda antagonist protokol uygulanmıştır. Bir hastada antagonist protokole letrozol eklenmiştir.

GnRH agonist uygulanan hastaların tümünde uzun protokol uygulanmıştır. GnRH agonist olarak löprolid asetat adetini 21 gününden diğer adetini 3. gününe dek 10 İU, sonrasında adetini 3. gününden itibaren hCG gününe dek 5 İU uygulanmıştır. hCG olarak 5000 veya 10000 İU hCG kullanılmıştır. Embriyo transferi yapılan olgulara transferden 12 gün sonra serum  $\beta$ -hCG analizi yapılmıştır.

### ANALİZ EDİLEN PARAMETRELER

Parametreler temel olarak dört grupta incelenmiştir. Yaş, BKİ, infertilite türü, infertilite etiyojisi, infertilite süresi, önceki YÜT denemesine ait OHSS öyküsü, KOH öncesi siklusun 3. günü hormon değerleri (bazal FSH, LH ve E<sub>2</sub>) sorgulanmıştır.

KOH sürecine ait verilerden stimülasyon protokolü (agonist, antagonist), stimülasyon süresi, total gonadotropin dozu, siklus iptali ve sebebi,

**TABLO 1:** Golan OHSS sınıflaması.

Hafif	Orta	Ağır
Grade 1: Abdominal distansiyon ve ağrı	Grade 3: Grade 2+ ultrasonografide assit	Grade 4: Grade 3+ assitin ve/veya hidrotoraksın klinik bulguları, solunum problemleri
Grade 2: Grade 1+ bulantı, kusma ve/veya diyare, overler 5-12 cm		Grade 5: Grade 4+ Hemokonsantrasyon, kan vizkozitesinde artış, koagülasyon anomalileri ve azalmış renal perfüzyon

“coasting” uygulaması, hCG gününde E<sub>2</sub> düzeyi ve folikül sayısı, oosit aspirasyonunda elde edilen oosit sayısı, fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı, embriyo transferi yapılamayan olgular ve nedenleri irdelenmiştir.

OHSS'nin şiddeti, oosit toplanması ile yatış arasındaki süre ve yatış süresi, yatış anında lökosit ve hematokrit düzeyi, elektrolit bozukluğu, transaminaz yüksekliği, assit varlığı, parasentez ihtiyacı, oligüri, gastrointestinal semptomlar, tromboz ve emboli, ARDS, plevral efüzyon açısından analiz edilmiştir.

Ayrıca gebelik verileri; gebelik oranı, devam eden gebelik oranı, biyokimyasal gebelik oranı, çoğul gebelik oranı ve gebelik sonuçları sorgulanmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS Paket Program 15.0 kullanılmıştır.

## BULGULAR

Kliniğimizde YÜT uygulanan 1856 olgunun 32 (%1.7)'si OHSS nedeniyle hospitalize edildi. Hastaların yaş ortalaması 29.1 ± 3.36 (21-36) yıl, ortalama BKİ 25.7 ± 3.96 (18.3-31.2) kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı. Olguların 3 (%9)'ü sekonder infertil; bunların ikisinde erkek faktörü, birinde ovulatuvar faktör (PKOS ile birlikte) mevcuttu. Primer infertil olgulardaki (%91) etiyoloji sıklık sırasına göre erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, tubal faktör, mikst (bir olguda tubal ve erkek faktör birlikte) olarak bulundu.<sup>2,9,13</sup> Primer infertil olguların ortalama infertilite süresi 7.3 ± 4.1 (1.5-16) yıl, sekonder infertil olanların 7.6 ± 2.3 (4-10) yıldır. Olguların 7'sinde en az bir YÜT denemesi mevcuttu, bu denemelerin hepsi başarısızdı. YÜT öyküsü olan bu 7 olgunun dördünde >40 folikül gelişimi, hCG gününde E<sub>2</sub> düzeyi >4000 olduğu ve hafif OHSS ta-

nısı ile siklus iptali yapılmış olduğu saptandı. Olguların demografik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların yaşları OHSS şiddetine göre karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 3).

KOH öncesi bazal hormon profilinde ortalama FSH düzeyi 5.32 ± 1.81 (1.1-9.6), LH düzeyi 7.8 ± 5.4 (1.66-20.9), E<sub>2</sub> düzeyi 48.62 ± 38.4 (17.3-222) olarak bulundu. Yirmi üç (%68) olguda agonist protokol, 9 (%32) olguda antagonist protokol uygulandı. Stimülasyon süresi agonist protokol uygulanan grupta ortalama 9.68 ± 2.11 (7-14) gün, antagonist protokolda 9.8 ± 1.81 (7-17) gündü. Total gonadotropin dozu 2015 ± 550 (900-3125) IU saptandı. Toplam 6 (%19.8) olguya “coasting”, 4 (%12.5) olguya da siklus iptali yapılmıştı. Bunların 3 (%75)'ü hiperstimülasyon nedeniyle iptal edilmiş,

**TABLO 2:** Hastaların demografik verileri.

Yaş	29.1 ± 3.36 (21-36)
Beden kitle indeksi	25.7 ± 3.96 (18.3-31.2)
İnfertilite türü	
Primer	29 (%91)
Erkek Faktörü	17
Tubal faktör	2
Açıklanamayan	9
Mikst	1
Sekonder	3 (%9)
Erkek faktörü	2
Ovulatuvar faktör	1
İnfertilite süresi (yıl)	
Primer	7.3 ± 4.1 (1.5-16)
Sekonder	7.6 ± 2.3 (4-10)
YÜT öyküsü	7 (%21.9)
OHSS öyküsü	4 (%12.5)

YÜT: Yardımcı üreme teknikleri, OHSS: Ovaryen hiperstimülasyon sendromu.

**TABLO 3:** OHSS olgularında YÜT süreci ve gebelik sonuçlarına ait veriler.

	Hafif (n= 2) (%6.25)	Orta (n= 18) (%56.25)	Ağır (n= 12) (%37.5)	Toplam (n= 32)	p
Yaş	34 ± 0.00	28.9 ± 3.19 (21-33)	28.7 ± 3.46 (24-36)	29.1 ± 3.36 (21-36)	0.116*
Beden Kitle İndeksi	29.75 ± 2.05 (28.3-31.2)	26.58 ± 3.51 (20.5-31.2)	24.20 ± 3.97 (18.3-29.4)	25.7 ± 3.96 (18.3-31.2)	0.054*
Bazal FSH	4.00 ± 0.71 (3.50-4.50)	4.95 ± 2.32 (1.10-7.90)	5.30 ± 1.10 (2.90-6.90)	5.32 ± 1.81 (1.1-9.6)	0.634*
Bazal LH	4.35 ± 1.91 (3.00-5.70)	9.58 ± 7.11 (2.4-20.7)	8.56 ± 4.56 (1.66-15.8)	7.8 ± 5.4 (1.66-20.9)	0.512*
Bazal E <sub>2</sub>	37.3 ± 10.89 (29.6-45)	52.00 ± 49.2 (19.2-222)	41.60 ± 16.10 (17.3- 68.0)	48.62 ± 38.4 (17.3-222)	0.909*
Antral folikül sayısı	5.50 ± 0.71 (5-6)	6.50 ± 1.52 (4-10)	6.93 ± 1.14 (5-9)	6.62 ± 1.51 (4-10)	0.427*
OHSS öyküsü		2 (%11.1)	2 (%16.7)	4 (%12.5)	
KOH protokolü					
Agonist	2	14	7	23	
Antagonist	0	4	5	9	
Rekombinant FSH	1	16	1	18	
hMG	1	2	11	14	
Stimülasyon süresi (gün)	8.50 ± 2.12 (7-10)	9.37 ± 1.54 (7-14)	10.21 ± 2.63 (7-17)	9.68 ± 2.11 (7-17)	0.554*
Gonadotropin Dozu (IU)	1810.0 ± 332.3 (1575-2045)	2008.6 ± 490.9 (1350-3000)	2051.8 ± 653.9 (900-3125)	2015 ± 550 (900-3125)	0.854*
“Coasting”	0	4	2	6	
hCG günü E <sub>2</sub> (pg/mL)	3681.0 ± 2060.5 (2224- 5138)	4975.8 ± 3053.1 (2294-7500)	5992.6 ± 4075.8 (3067-9710)	5351 ± 3446 (2224-3446)	0.672*
hCG günü folikül sayısı	21.0 ± 8.48 (15-27)	25.6 ± 12.3 (13-55)	26.00 ± 10.66 (11-50)	25.4 ± 11.2 (11-55)	0.684*
Elde edilen oosit sayısı	17.00 ± 12.72 (20-38)	25.76 ± 10.87 (8-41)	30.58 ± 10.68 (17-53)	26.77 ± 11.44 (8-53)	0.228*
Transfer edilen embriyo sayısı					
3 embriyo	2	10	9	21	
2 embriyo		1	2	3	
Tranfer yapılmayan		7	1	8	
Gebelik	0	8	2		
Gebelik sonucu		5 term	2 abortus		
		3 biyokimyasal gebelik			

OHSS: Ovaryen hiperstimülasyon sendromu, YÜT: Yardımcı üreme teknikleri, KOH: Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon.

\* One way ANOVA, \* ANOVA on ranks.

biri ilaçlarını yanlış kullanması nedeniyle siklus iptaline uğramıştı. Yirmi sekiz olguya oosit toplanması uygulanmıştı. Üç hastaya hCG olarak 5000 IU, diğer hastalara 10000 IU hCG uygulanmıştır. Otuz iki olgunun hCG günü ortalama E<sub>2</sub> düzeyi 5351 ± 3446 (2224-3446) pg/mL, hCG günündeki ortalama

folikül sayısı 25.4 ± 11.2 (11-55) idi. Oosit toplanan olgulardan elde edilen ortalama oosit sayısı 26.77 ± 11.44 (8-53) idi. Üç grubun stimülasyon verileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Onbir olguya IVF, 9 olguya ICSI, 6 olguya TE-SE + ICSI uygulanmıştı. Embriyolar oosit toplan-

masının 3. gününde (D3) transfer edilmişti. Ortalama fertilizasyon oranı %63 ± 24.2'tü. Sekiz hastaya transfer yapılamamıştı. Yirmi bir hastaya 3 embriyo, 3 hastaya 2 embriyo transfer edilmişti. İki (%25) olguda OHSS nedeniyle embriyo kriyoprezervasyonu yapılarak transfer yapılmadı, TESE ile sperm elde edilen 2 (%25) olguda ise fertilizasyon görülmedi.

Golan sınıflamasına göre hastaneye yatırılan olguların 2 (%6.25)'si hafif, 18 (%56.25)'i orta, 12 (%37.5)'si ağır OHSS olarak sınıflandırıldı. Oosit toplanmasıyla hospitalizasyon günü arasındaki ortalama süre, hafif OHSS grubunda 3.50 ± 0.53, orta OHSS'de 2.88 ± 0.33 (1-18), ağır OHSS'de 4.64 ± 2.79 (1-12) gün olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p= 0.136) Hastanede yatış süresi, hafif OHSS'de 4.50 ± 2.12 (3-6), orta OHSS'de 4.31±3.99 (1-18), ağır OHSS'de 9.42 ± 11.9 (2-49) gündü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.094).

Hastaların laboratuvar verilerinin analizinde, ortalama lökosit sayısı hafif OHSS'de 13050 ± 1650 (11900-14200), orta OHSS'de 13268 ± 5672 (6200-22900), ağır OHSS'de 19114 ± 9378 (11700-42000) olarak saptandı. Hastaların hematokrit değerleri karşılaştırıldığında hafif OHSS'de 36.8 ± 0.21 (36.7-

37), orta OHSS'de 37.2 ± 2.76 (29-41), ağır OHSS'de 40.07 ± 5.04 (32-48) olarak saptandı.

Hafif OHSS olgularında elektrolit bozukluğu ve transaminaz yüksekliği gelişmedi. Abdominal gerginlik hissi iki olguda da görülmekle birlikte bir olguda ishal ve hafif ateş yüksekliği görüldü.

Orta OHSS olgularının tümünde değişik derecelerde asit saptandı; bir olguda hiponatremi gelişti. Bu grupta da karın ağrısı ve gerginlik hissi ortak semptom olmakla birlikte transaminaz yüksekliği, renal ve pulmoner fonksiyon bozukluğu görülmüdü.

Ağır OHSS grubunda ise 5 (%41) olguda değişik düzeyde elektrolit bozukluğu (hiponatremi ve hiperkalemi), 2 (%16) olguda serum transaminaz yüksekliği, olguların tamamında asit, 3 (%25) olguda renal fonksiyon bozukluğu (oligüri veya serum kreatin artışı) gelişmiş ancak hiçbir olguda tromboemboli veya ARDS oluşmamıştır. Beş (%41) hastada toplamda 6 kez parasentez ihtiyacı olmuştur. Sekiz (%66) olgu dispne tariflemiş 3 (%25) olguda plevral efüzyon gelişmiş, bunlardan birine torasentez uygulanmıştır (Tablo 4).

Sekizi orta, ikisi ağır OHSS grubundan olmak üzere 10 (%31) olguda gebelik elde edilmiş olup embriyo transferi başına gebelik oranının %14 (n=

**TABLO 4:** Hastaların laboratuvar verileri ve klinik bulgularının analizi.

	Hafif (n= 2) (%6.25)	Orta (n= 18) (%56.25)	Ağır (n= 12) (%37.5)	Toplam (n= 32)
Lökositoz	0	3 (%16.7)	6 (%50)	
Lökosit	13050 ± 1650 (11900-14200)	13268 ± 5672 (6200-22900)	19114 ± 9378 (11700-42000)	16075 ± 7634 (6200-42000)
Hemokonsantrasyon	-	-	7 (%58.3)	7 (%58.3)
Hematokrit	36.8 ± 0.21 (36.7-37.0)	37.2 ± 2.76 (29-41)	40.07 ± 5.04 (32-48)	38.57 ± 4.07
Elektrolit imbalansı	-	1 (%5.5)	5 (%41.7)	6 (%18.8)
KC enzim yüksekliği	-	-	2 (%16)	
Renal fonksiyon bozukluğu	-	-	3 (%25)	3 (%9.3)
Asit	-	18 (%100)	12 (%100)	30 (%93.8)
Parasentez ihtiyacı	-	-	5 (%41.7)	
GİS şikâyetleri	2 (%100)	16 (%91)	12 (%100)	30 (%93.8)
Dispne	-	-	8 (%66)	8 (%25)
Plevral Efüzyon	-	-	3 (%25)	3 (%9.4)

69) olduğu saptandı. Çoğul gebelik yalnızca bir olguda gözlemlendi, bu olguda da ikiz eşinde 10. haftada fetal kayıp gelişip termde tekiz doğum gerçekleştiği görüldü. Bu olguyla birlikte toplam 5 (%15) olguda gebelik 38. haftanın üzerine taşınmış ve canlı fetüs doğurtulmuştur. 3 (%9) olguda biyokimyasal gebelik görülmüş, 2 (%6.25) olguda dokuz ve onuncu haftalarda olmak üzere spontan abort gelişmiştir (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde hospitalize edilen 32 OHSS olgusunun YÜT ve OHSS ile ilgili verileri değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması literatürdeki OHSS'nin 35 yaş altı infertil kadınlarda daha sık geliştiği bilgisiyle uyumluydu.<sup>3</sup> Çalışmamızda OHSS şiddeti, yaş ve BKİ azaldıkça artmaktadır; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ağır OHSS olgularının tamamı primer infertildi. Olguların altısının daha önce YÜT denemesi vardı ve bunların 4 (%66)'ünde OHSS öyküsü mevcuttu. Bu veri, önceki OHSS öyküsünün, sendromun tekrar gelişeceğini predikte ettirmedeki önemini vurgulamaktadır.

Antagonist protokol uygulanan 9 olgunun 5'i ağır OHSS grubunda gözlenmiş olup, diğer olgularda orta derecede OHSS gelişmişti. 2011 yılında agonist protokol ile antagonist protokollerin karşılaştırıldığı 45 çalışmanın OHSS gelişimi açısından sistematik derlemesi yapılmıştır. Bunun sonucuna göre GnRH antagonisti kullanımı, uzun protokollere oranla daha az OHSS gelişimine neden olmaktadır ve gebelik oranlarını azaltmamaktadır.<sup>14</sup> Tüm siklus iptalleri içerisinde OHSS nedeniyle olguların yarısında iptal gerçekleştiği ve bunların da yine yarısında ağır OHSS geliştiği saptandı. Ancak dikkat çekici olarak hospitalize edilen 32 olgunun sadece 4 (%12.5)'ünde OHSS nedeniyle siklus iptali yapıldığı izlendi.

Literatürde spontan hCG salınımına bağlı hiperstimülasyon sendromu da bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda, olgulardan üçü geç başlangıçlı olup bu gruptaki tüm hastalarda gebelik saptanması ve tek ikiz gebelik saptanan olgunun da bu grupta olması

spontan salınan hCG düzeyi ile geç OHSS arasındaki ilişkiyi literatürle uyumlu kılmaktadır.<sup>13,15</sup> Klinik semptom ve bulguların OHSS'nin şiddetine göre dağılımı ve ortalama insidansları literatür verileri ile uyumlu bulundu.<sup>6,9,11</sup> "Coasting" uygulanan 6 olgunun yalnızca 2 (%33.3)'inde ağır OHSS gözlenmesi, bu yöntemin uygun olgularda yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yapılan 16 çalışmanın meta-analizinde "coasting" ve diğer OHSS önleme stratejileri karşılaştırıldığında, "coasting" yapmanın herhangi bir yararı bulunmamıştır.<sup>16</sup>

Literatürde ağır OHSS, tüm olgular içerisinde %2 oranında bildirilmiş olup, ölümcül seyreden bildirilmiş 5 olguda etiyoloji; dört olguda pulmoner komplikasyonlar, bir olguda ise serebral infarkt olarak rapor edilmiştir.<sup>13,17-20</sup> Bizim çalışmamızda uygun antikoagülan tedavi ve yakın monitörizasyon sonucu olarak ARDS ve tromboembolik komplikasyonlar gözlenmemiştir.

Gebelik başarısı OHSS gelişmeyen YÜT olgularıyla benzer bulunmuştur. Ağır OHSS olgularında bir biyokimyasal gebelik ve bir abort gelişmiş; devam eden ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik saptanmamıştır.

Çalışmamızda OHSS şiddeti arttıkça yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da uzamış ve komplikasyon oranı da artmıştır. OHSS'nin iyatrojenik bir komplikasyon olduğundan hareketle ovülasyon indüksiyonun bireyselleştirilerek bağımsız risk faktörü taşıyan hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir. Antral folikül sayısı, gonadotropinin başlangıç doz seçiminde ve OHSS riskini azaltmada yardımcı olmaktadır.<sup>21</sup> Ayrıca PKOS olan olgularda stimülasyon öncesinde oral kontraseptif kullanımı, OHSS riskini ve siklus iptallerini azaltmaktadır.<sup>22</sup> Bunun dışında hCG dozunun düşürülmesi, hCG yerine GnRH analogu kullanımı ve luteal faz desteğinde hCG yerine progesteronların tercih edilmesi bilinen OHSS engelleme metotlarıdır.<sup>23,24</sup> İntravenöz albumin uygulaması da uzun yıllar OHSS önleme stratejisi olarak kullanılmış; ancak günümüzde OHSS'yi önlemede yeri olmadığı anlaşılmıştır.<sup>25</sup> Ayrıca tüm embriyoların kriyoprezervasyonu ve embriyo transferi yapılmaması hatta oositlerin in vitro matürasyonu kanıtlanmış

OHSS önleme stratejileridir.<sup>26,27</sup> VEGF reseptörüne bağlanan ve dopamin antagonisti olan kabergolin de günümüzde hem OHSS önlenmesinde hem de tedavisinde önerilmektedir.<sup>21</sup>

## SONUÇ

OHSS, YÜT tedavilerinin ciddi bir komplikasyondur. Ölümcül komplikasyonlarla seyretse de OHSS tanısı ile yatırılan olgularda, konservatif izlem ve tedavi yöntemleriyle tam rezolüsyon sağlanabilmektedir. Yatış süresi, lökosit ve hematokrit düzeyi OHSS şiddeti ile artış göstermektedir. An-

cak kullanılan gonadotropin dozu ve estradiol düzeyleri ile OHSS şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır. OHSS tedavisinde de önemli olan OHSS önleme stratejilerinin benimsenmesidir. Gonadotropin dozlarının hastaya göre ayarlanması, antagonist protokollerin tercih edilmesi, hCG dozunun düşük tutulması, hatta hCG yerine GnRH analogu kullanılması ve gereğinde embriyo transferinin yapılmaması OHSS gelişimini engelleyebilir. “Coasting” ile ilgili derlemeler anlamlı sonuçlar göstermese de “coasting” yapılan olgularda OHSS şiddeti azalabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ben-Chetrit A, Eldar-Geva T, Gal M, Huerta M, Mimon T, Algur N, et al. The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16(9):1880-4.
2. Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simón C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2003;18(11):2283-8.
3. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58(2):249-61.
4. 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.
5. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. *Hum Reprod* 1994;9(5):792-9.
6. Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121(6):713-26.
7. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6):559-77.
8. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9(1):77-96.
9. Ryley NG, Forman R, Barlow D, Fleming KA, Trowell JM. Liver abnormality in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990; 5(8): 938-43.
10. Abramov Y, Naparstek Y, Elchalal U, Lewin A, Schechter E, Schenker JG. Plasma immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999;71(1): 102-5.
11. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999;71(4):645-51.
12. 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.
13. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD001750.
14. Karalök H, Karalök EA, Gürsoy Ö, Demirel S, Savan K, Küpeliöglü L. [Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2007;17(4):321-4.
15. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20(3):636-41.
16. D'Angelo A, Brown J, Amso NN. Coasting (withholding gonadotropins) for prevention of hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Sys Rev* 2011;6:CD002811.
17. Mozes M, Bogokowsky H, Antebi E, Lunenfeld B, Rabau E, Serr DM, et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins. *Lancet* 1965;2(7424): 1213-5.
18. Cluroe AD, Synek BJ. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. *Pathology* 1995;27(4):344-6.
19. Beerendonk CC, van Dop PA, Braat DD, Merkus JM. Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(7): 439-49.
20. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril* 1995;70(4):638-42.
21. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010; 94(2):389-400.
22. Damairo MA. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: oral contraceptive pills-dual gonadotropin-releasing hormone agonist suppression with step-down gonadotropin protocols. *Semin Reprod Med* 2010; 28(6): 468-74.
23. 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(6):475-85.
24. Engmann L, Benadiva C. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: luteal support strategies to optimize pregnancy success in cycles with gonadotropin releasing hormone agonist ovulatory trigger. *Semin Reprod Med* 2010; 28(6):506-12.
25. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95(1):188-96, 196.e1-3.
26. D'Angelo A. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos. *Semin Reprod Med* 2010;28(6): 513-8.
27. Huang JY, Chian RC, Tan SL. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: in vitro maturation. *Semin Reprod Med* 2010; 28(6):519-31.