

Her Yönüyle Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu

All Aspects of Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Cihan ÇETİN,^a Ümit GÖKTOLGA,^b Turan ÇETİN^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kocaeli

^bİstanbul,

^cKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

ÖZET

Ovarian hiperstimülasyon sendromu, ovulasyon indüksiyonu yapılan yardımcı üreme tekniklerinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Kendini sınırlayan hafif hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi hayati tehlikeye yol açabilen kritik bir hastalık olarak da ortaya çıkabilmektedir. Üreme tıbbi ile uğraşan hekimlerin bu sendromun tanı ve yönetiminin yanı sıra bunun önlenmesi için gereken önleyici stratejiler konusunda da derinlemesine bilgi sahibi olması gerekir. Bu derlemede ovarian hiperstimülasyon sendromu, her yönü ile ayrıntılı bir şekilde ele alınmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ovarian hiperstimülasyon sendromu; gebelik; in vitro fertilizasyon; ovulasyon indüksiyonu

ABSTRACT

Ovarian hyperstimulation syndrome can occur as a complication of assisted reproductive techniques that use ovulation induction. It can present either as a self-limiting or a life-threatening disease. Physicians who work in reproductive medicine should have wide knowledge in the diagnosis, management and preventive strategies of this syndrome. In this review, ovarian hyperstimulation syndrome has been tried to be explained in detail.

Key Words: Ovarian hyperstimulation syndrome; pregnancy; in vitro fertilization; ovulation induction

TJRMS 2017;1(1):59-65

OVARIAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU

Ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS), çoğunlukla fertilité tedavilerinin bir komplikasyonu olarak oluşan vücutta intravasküler alandan üçüncü boşluğa sıvı kaçısı ile karakterize bir sendromdur. Bu sıvı kaçısı esas olarak abdominal boşluğa olmakla birlikte, daha ağır vakalarda ise plevral perikardiyal alana da

olabilmektedir. Ağır vakalarda hayati tehlike yaratan komplikasyonlar (tromboemboli, inme, ARDS vs.) gelişebilmektedir.

Sendromun temel bileşenleri arasında abdominal şişkinlik, karın ağrısı, büyük overler ve asit sayılabilir. Genellikle yardımcı üreme tekniklerinde yapılan ovarian hiperstimülasyonun istenmeyen bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır.

Geliş Tarihi/Received: 21.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Cihan ÇETİN

Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli, TÜRKİYE/TURKEY
cihancetin00@yahoo.com

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre şiddetli OHSS sıklığı stimülasyon sikluslarında %0,2 - 1 arasında değişmektedir.¹ IVF siklusları ile yapılan çalışmalarda ise insidansının da giderek arttığı gösterilmiştir. 14. Avrupa IVF-gözlem raporunda (25 Avrupa ülkesinin verileri yer almaktadır) OHSS'e bağlı hastaneye yatış insidansı ise 2010 yılında %0,3 olarak tespit edilmiştir.²

Bu durumun gelişimi uygun hastaya uygun ilacın, uygun doz ve sürede kullanımı ile azaltılabilmektedir. Nitekim, aromataz inhibitörleri ve klomifen sitrat kullanılan sikluslarda orta veya şiddetli OHSS, hafif OHSS'e göre çok daha nadir görülmektedir.³

OHSS klasik olarak hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır, bu sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

OHSS için bilinen risk faktörleri şunlardır:

■ OHSS öyküsü⁵

■ Polikistik over sendromu⁶

■ Bazal serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyinin >3,3ng/mL olması ve >8 adet antral follikül varlığı⁷

■ Ovarian cevap ile ilgili risk faktörleri:⁸

-Follikül sayısı (>10mm üzeri >20 adet follikül)

-Yüksek veya hızla yükselen serum östradiol konsantrasyonu.

-IVF'de toplanan oosit sayısı arttıkça risk artar.

-Lutteal faz desteği için progesteron yerine hCG kullanmak.

-Gebelik oluşması

Yapılan son çalışmalar, önceden risk faktörü olarak düşünülen genç yaş ve düşük vücut kütle indeksinin belirgin risk artışına yol açmadığını düşündürmektedir.⁹⁻¹²

ETYOPATOGENEZ

OHSS'nin altında yatan esas mekanizma, overlerin FSH ile yapılan kontrollü ovarian hiperstimülasyonunu takiben LH ve hCG'e maruz kalmasıdır.¹³ Bu

durum çeşitli proinflatuar sitokinlerin salınımına sebep olur. Bunlardan bilinen en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF)'dir.¹⁴⁻¹⁷ VEGF dışında birçok diğer mediatörün de süreçte rol aldığı düşünülmektedir. Artmış proinflatuar medyatörler damar geçirgenliğini artırmakta ve protrombotik etki göstermektedir. İntravasküler alandan üçüncü boşluğa masif sıvı kaçıışı ile ödem, asit, hidrotoraks, perikardiyal effüzyonla birlikte intravasküler hipovolemi gelişmektedir. Durumun ilerlemesi ile birlikte organ yetmezlikleri gelişmektedir(böbrek yetmezliği, ARDS vs).

OHSS gelişiminde kilit rol hCG uygulamasındadır. Nitekim, hCG uygulanmayan vakalarda OHSS gelişmemektedir.^{18,19} Ekzojen hCG, granuloza hücrelerinde masif lüteinizasyona sebep olmakta bu da VEGF gibi vazoaktif madde salınımına sebep olmaktadır. hCG'nin bu masif lüteinizan etkisi endojen LH'a göre 6-7 kat daha fazladır bunun sebebi ise muhtemelen daha uzun olan yarı ömrüdür.²⁰

OHSS'İN NADİR SEBEPLERİ

OHSS nadiren de olsa ovulasyon indüksiyonu veya IVF siklusları haricinde de gelişebilmektedir, bu gibi durumlarda şiddetli hastalık ise çok nadirdir. Bu sebepler arasında sayılabilecekler şunlardır;²¹

■ FSH reseptör gen mutasyonları: Mutant FSH reseptörlerinin persistan uyarımı aşırı folliküler gelişime sebep olmakta ve OHSS'e yol açabilmektedir.

■ Follikülogenezde rol alan diğer genlerdeki mutasyonlar

■ Anormal yüksek hCG düzeyleri: Molar gebeliker ve triploidilerde olabilir.

■ Gonadotrop adenomlar

■ Anormal yüksek TSH düzeyleri

■ FSH'nin ektojik hipersekresyonu²²

TANI

OHSS tanısı anamnez ve ultrason ile rahatlıkla konulabilir. Tanı ve sınıflama için gerekli kriterler Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1: OHSS'nin sınıflaması.⁴

	Klinik özellikler	Biyokimyasal özellikler
Hafif	<ul style="list-style-type: none"> ■ Karın şişkinliği ■ Hafif bulantı-kusma ■ Diyare ■ Overler 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Normal
Orta	Hafif formun özellikleri ile birlikte USG ile asit varlığı	<ul style="list-style-type: none"> ■ Artmış Htc (>%41) ■ Lökositoz (>15,000/mL) ■ Hipoproteinemi
Şiddetli	Orta formun özellikleri ile birlikte <ul style="list-style-type: none"> ■ Klinik asit varlığı (yoğun asit olabilir) ■ Şiddetli karın ağrısı ■ Dirençli bulantı-kusma ■ Hızlı kilo alımı (>1 kg/24 st) ■ Plevral effüzyon ■ Şiddetli dispne ■ Oliguri/anüri ■ Düşük tansiyon ve santral venöz basınç ■ Senkop ■ Venöz tromboz 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemokonsantrasyon (>%55) ■ Lökosit>25,000/mL ■ Serum kreatinin >1,6mg/dL ■ Kreatinin klirensi <50mL/dk ■ Hiponatremi (Na<135mEq/L) ■ Hiperkalemi(K>5mEq/L) ■ Artmış karaciğer enzimleri
Kritik	Şiddetli formun özellikleri ile birlikte <ul style="list-style-type: none"> ■ Anüri/ akut böbrek yetmezliği ■ Aritmi ■ Perikardiyal effüzyon ■ Massif hidrotoraks ■ Tromboemboli ■ Arterial tromboz ■ ARDS ■ Sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Şiddetli formdan daha kötü laboratuvar değerleri

KLİNİK BULGULAR

Erken OHSS genellikle hCG uygulamasından 4-7 gün sonra ortaya çıkarken, geç OHSS ise hCG uygulamasından en az dokuz gün sonra ortaya çıkar ki bu da daha şiddetli seyretmeye meyillidir.²¹ Bunun nedeni olarak gebelik ile üretilen endojen hCG ile stimülasyonun devam etmesi gösterilebilir.

Ovulasyon indüksiyonu yapılan bir hastada, bulantı-kusma şikayeti ile birlikte muayenede iri overler ve abdominal distansiyon(asit) saptanması OHSS'nin tipik prezentasyon şeklidir.

Semptomlar spesifik olmadığı için değerlendirme dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Özellikle yüksek hematokrit, düşük osmolalite ve düşük sodyum düzeyleri tanı için değerlidir. Ateş ve peritonit bulgularının OHSS'de olağan olmadığı akılda

tutulmalı ve bunların varlığında ayrıca tanılar düşünölmelidir. Ayrıca tanılar arasında pelvik enfeksiyon, pelvik abse, apandisit, ovaryan torsiyon, kist rüptürü, bağırsak perforasyonu ve ektopik gebelik sayılabilir.¹³

KOMPLİKASYONLAR

OHSS'de elektrolit dengesizliği, organ yetmezlikleri haricinde akılda tutulması gereken spesifik komplikasyonlar arasında over torsiyonu ve tromboemboli sayılabilir.

Over torsiyonun tanısı bu hastalarda muğlak olduğu için cerrahi müdahale gecikebilmekte ve hastalar overlerini kaybedilmektedir. İri overlerle birlikte karın ağrısı, bulantı-kusma, progresif lökositoz ve anemi birlikteliği adneksiyal torsiyonu düşöndürmelidir.²³ Bu vakalarda overler koyu, he-

morajik ve iskemik görünse bile, öncelikle cerrahi detorsiyonla yetinilmesi önerilmektedir.²³

Tromboz, OHSS vakalarında venöz (%75) veya arteriyel(%25) olabilmektedir.²⁴ Hemokonsantrasyonun dışında protrombotik faktörlerinin artmış serum konsantrasyonlarının da tromboz gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.²⁵ Tromboembolik hadiseler ciddi nörolojik sekellere yol açabilmektedir. Bu nedenle şiddetli OHSS'de anti-koagulan önerilmektedir. Bazı yazarlar ise trombofilisi olan vakalarda ovulasyon indüksiyonu öncesinde, profilaktik antikoagulasyon başlanmasını önermektedir.²⁶

YÖNETİM

OHSS genellikle kendini sınırlayan ve konservatif olarak yönetilebilen bir hastalıktır. Gebelik oluşması ise semptomların daha uzun süre devam etmesine sebep olabilir. OHSS yönetimindeki anahtar nokta hastaların doğru yönetimidir. Bunun için de önemli olan öncelikle hastalığın evresinin doğru tespit edilmesidir. Nitekim, hafif OHSS hastaları ayaktan tedavi edilebilirken şiddetli ve kritik OHSS hastalarının hastaneye yatış endikasyonu (hatta kimi zaman yoğun bakım şartları) vardır.

Hafif OHSS olarak düşünülen vakalarda öncelikle fiziksel aktivite kısıtlaması, analjezi amaçlı asetaminofen (veya opioidler) kullanılması (non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar renal fonksiyonları daha da bozabileceği için önerilmez) önerilebilir. Bu hastalara semptomlarında artma olması halinde acilen başvurmaları gerektiği söylenmelidir. Bu hastalar genellikle 7-10 gün içinde düzelmektedir.²⁷ Gebelik oluşması halinde ise endojen hCG ile birlikte durum daha şiddetli hale gelebilir.

Orta OHSS olarak değerlendirilen vakalarda hastanın yeteri kadar sıvı alımından ve idrar çıkışı olduğundan emin olunmalıdır. Bunların herhangi birinde anormallik mevcut ise hasta yatırılarak tedavi edilmelidir. Bu hastaların günlük aldığı ve çıkardığı sıvı takibi yapılmasının yanısıra günlük kilo alımının ve karın çevresi takibinin yapılması önemlidir. Bu hastalarda olası tromboemboli olasılığından ötürü mutlak yatak istirahati yerine mo-

bilizasyon önerilmeli fakat diğer fiziksel aktiviteler engellenmelidir. Bu hastalardan 48 saat ara ile tam kan sayımı istenmeli ve hastalar TV-USG ile muayene edilmelidir. Hemokonsantrasyonun veya asitin artması halinde bu değerlendirme günlük olarak yapılmalıdır. Asitin artması halinde transabdominal parasentezile veya vaginal yoldan kuldosentez ile asit boşaltılması yapılabilir.¹³

OHSS için hastaneye yatış gerektiren durumlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Şiddetli OHSS hastaları tromboemboli riski açısından yüksek risk altındadır, bu hastalar için düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) düşünülmelidir.¹³ Tedavinin süresi hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, mobilite durumu, trombofilisi hikayesi ve gebelik olup olmamasına göre bireyselleştirilmelidir.²⁸ Şiddetli OHSS'li hastalarda erken dönemde GnRH antagonisti veya dopamin agonisti kullanımının yararlı etkileri olduğunu gösteren birtakım gözlemsel çalışmalar mevcuttur, fakat bunların rutin kullanımları için etkinliğini gösterecek hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.²⁹⁻³¹

Ayaktan takip edilmesine karar verilen hastalar 2-3 gün ara ile değerlendirilmeli, hastalığın evresinde ilerleme olduğu düşünüldüğünde temel laboratuvar testleri istenmelidir. Htc, intravasküler sıvı miktarını değerlendirme oldukça faydalıdır.

Oral ve intravenöz sıvı replasmanına rağmen hemokonsantrasyonun devam ettiği hastalarda intravenöz kolloid replasmanı düşünülmelidir. Bu hastalar için invaziv hemodinamik monitorizasyon

TABLO 2: OHSS'de hastaneye yatış endikasyonları.

Yeterli oral alımın olmaması (bulantı nedeniyle)
Ayaktan düzenli takibi yapılamıyorsa
Yeterli idrar çıkışının olmaması
Htc >%45
Lökosit >25,000/ L
Kreatinin >1,6 mg/dL
Oral analjeziye yanıtız karın ağrısı
Yoğun asit
Hipotansiyon
Şiddetli veya Kritik OHSS'nin diğer bulguları

da gerekli olabileceği için yoğun bakım uzmanlarından destek almak faydalı olacaktır. Oligürik OHSS'li hastalarda diüretikler intravasküler sıvı hacmini daha da azaltacağı için ön planda düşünülmemeli, ancak intravasküler sıvı hacminin yakın takip edilebildiği multidisipliner takip altındaki hastalarda planlanmalıdır.

OHSS'li hastalarda parasentez endikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir. Parasentez bağırsak veya damar zedelenmesi ihtimali azaltmak amacı ile ultrason eşliğinde yapılmalıdır. Parasentez ile bol miktarda sıvı boşaltılan hastalarda intravenöz kolloid replasmanı düşünülmelidir. Bu hasta grubu, genellikle genç yaşta olduğu için fazla miktarda sıvı boşaltılmasını, malignite nedeni ile ileri yaştaki hastalara göre, daha rahatlıkla tolere edebilmektedirler.^{32,33}

OHSS'de cerrahi tedavinin düşülebileceği durumlar: adneksiyal torsiyon, over rüptürü ve ektopik gebelik olarak sayılabilir. Literatürde dirençli OHSS nedeni ile bilateral oofektomi yapılmış vakalar olsa da, bu günümüzde önerilmeyen bir tedavi şeklidir.^{13,34,35}

OHSS VE GEBELİK

OHSS'yi takip eden gebeliklerde düşük riskinde bir artış tespit edilmemiştir.^{36,37} Fakat bu hastalarda artmış oranda preeklampsi ve preterm eylem riski olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.³⁶

OHSS'Yİ ÖNLEME STRATEJİLERİ

OHSS'i önlemede dikkat edilmesi gereken noktalar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Riskli grupta yer alan hastalarda daha düşük dozlarda gonadotropin (100-150IU) ile tedaviye başlamak düşünülmelidir. Günümüzde ovarian stimülasyon protokolleri hastanın yaşı, BKİ, AMH düzeyi, antral follikül sayımı, önceki ovarian cevaba bağlı olarak bireyselleştirilmektedir.³⁸ Bireyselleştirilmiş protokollerle benzer klinik gebelik oranları elde edilmekle birlikte daha düşük siklus iptal ve OHSS oranları oluşmaktadır.³⁹ Kullanılan ilaçlardan hMG, rekombinan FSH ve uriner FSH arasında OHSS gelişimi açısından benzer riskler söz konusudur.^{40,41}

TABLO 3: Parasentez endikasyonları.

Ciddi batin distansiyonu ve asite bağlı şiddetli karın ağrısı
Asite artmış intraabdominal basınca bağlı solunum sıkıntısı
Yeterli sıvı replasmanına rağmen devam eden oligüri (renal perfüzyonun artmış intraabdominal basınca bağlı azalmasına sekonder)

TABLO 4: OHSS'yi önlemede dikkat edilmesi gereken noktalar.

■ Risk faktörlerini tanımlamak
■ Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçları kullanmakta deneyimli olmak
■ Metformin kullanmak veya Ovarian drilling yapmak
■ Hasta için gerekli minimum doz ve süre ilaç kullanmak (tedaviyi bireyselleştirmek)
■ Agonist yerine , Antagonist siklus uygulamak
■ OHSS riski oluştuğunda tedaviyi düzenleyebilmek Serum E2>3500 pg/mL >20 adet >10 mm follikül, ≥ 25 oosit
■ Coasting veya siklus iptali
■ Final oosit maturasyonu için düşük doz hCG veya Antagonist protokollerde GnRH agonisti kullanmak
■ Embriyo All freezing ve ilişki yasağı
■ OPU sırasında albümin, HES gibi damar içi onkotik basıncı artıran serumlar kullanmak
■ Luteal fazı progesteronla desteklemek, ayrıca 8 gün günde 0,5 mg Cabergoline verilebilir.
■ Diğerleri

Follikül gelişiminde TVUSG'ye ek olarak Serum E2 takibi yapmak da yararlı olabilir.¹⁹ Bu sayede riskli olgularda hCG yapmamakla OHSS önlenabilir. Agonist yerine antagonist kullanılan sıklularda da OHSS riski azalmaktadır.⁴²⁻⁴⁶

Riskli hastalarda, agonist veya antagonist ile hipofizer süpresyon yapılırken, serum E2 düzeyinin hCG yapılabilir düzeye inmesi için, gonadotropin tedavisini kesmek (coasting) şiddetli OHSS riskini azaltmaktadır.⁴⁷

Bir diğer yöntem olan siklus iptalinde ise, hastaya hCG yapılmamaktadır. Bu sayede OHSS riski ciddi oranda azaltılabilmektedir. Ayrıca ilişki yasağı da söylenmelidir. Fakat bunun da aile için ciddi finansal ve duygusal sonuçları olmaktadır.

PKOS'lu hastalarda siklus öncesi metformin tedavisi uygulamanın, Ovarian Drilling in OHSS

riskini ciddi oranda azaltırken canlı doğum oranlarını etkilemediği iki meta-analizde gösterilmiştir.^{48,49}

Luteal faz desteğinde hCG yerine progesteron kullanmanın OHSS riskini belirgin olarak azalttığı da bir meta-analizde gösterilmiştir.⁵⁰

Düşük doz hCG ile kullanmak standart doza göre benzer gebelik oranlarına sahipken OHSS riskini azalttığını gösterecek yeterli kadar güçlü veri yoktur. Benzer şekilde rekombinan hCG, üriner hCG ve rekombinan LH uygulamalarının da OHSS riskini değiştirmediği saptanmıştır.⁵¹

Antagonist protokollerde tetikleyici olarak agonist kullanmak OHSS riskini belli gruplarda azalmaktadır, bununla ilgili Kanada Jinekoloji ve Obstetrik Cemiyetinin önerisi bu protokolün aşğıdaki iki durumdan birinde kullanılmalıdır.⁵²

■ OHSS için yüksek riskli olanlar

■ Oosit donasyonu yapacak kadınların stimülasyonunda veya fertilitte koruyucu amaçlı siklus yapılanlar (oosit veya embryo dondurup daha sonra kullanmak isteyenler)

In vitro maturasyon ile germinal vezikül evresindeki oositler, in vitro ortamda metafaz II evresinde getirilmektedir. Bu yöntem ile şiddetli OHSS riski azaltılabilir de gebelik oranları da azaldığı için henüz klinik kullanımı kısıtlıdır.^{53,54}

Agonist veya hCG tetikleyici kullanılan riskli hastalarda embriyo dondurmak OHSS'yi önlemek için düşünülebilecek bir diğer yöntemdir. Agonist tetikleyici kullanılan sikluslarda azalmış endometriyal reseptiviteye bağlı düşük implantasyon oranı bu şekilde aşılabılır. Benzer şekilde hCG kullanılan sikluslarda embriyo dondurma ile riskli hastalarda gebelik ve geç OHSS bu yöntemle önlenabilir.

Oosit toplama esnasında ve embriyo transferi esnasında verilen intravenöz albümin veya diğer volüm genişleticilerin intravasküler onkotik basıncını ve sıvı hacmini artırarak ve OHSS etyolojisinde rol alan ovaryan medyatörlere bağlanarak bunları inaktive ettiği ve bu sayede OHSS'yi önleyebileceği düşünülmüştür.⁵⁵ Riskli hastalarda bunlarla OHSS riskinin azaldığını gösteren yeterli veri ise henüz yoktur.^{56,57}

KAYNAKLAR

- Binder H, Dittrich R, Einhaus F, Krieg J, Muller A, Strauss R, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1--incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007;52:11-26.
- Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in europe, 2010: Results generated from european registers by eshredagger. *Hum Reprod* 2014;29:2099-113.
- Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: A current survey. *Fertil Steril* 1978;30:255-68.
- Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: Prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-61.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (ohss): A review. *Hum Reprod Update* 2002;8:559-77.
- 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.
- Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of ohss in art cycles. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:1197-203.
- Soave I, Marci R. Ovarian stimulation in patients in risk of ohss. *Minerva Ginecol* 2014;66:165-78.
- Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of ohss. *Epidemiology of ohss. Reprod Biomed Online* 2009;19:8-13.
- 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.
- Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom 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;71:808-14.
- 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;53:1097-9.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The management of ovarian hyperstimulation syndrome. London, Green-top Guideline No. 5, 2016.
- Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol* 1995;146:157-65.
- 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.
- Soares SR, Gomez R, Simon C, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14:321-33.
- Wang TH, Horng SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS, et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3300-8.
- Aboughar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: Classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003;9:275-89.
- Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 1993; 8:653-9.
- Yen SS, Llerena O, Little B, Pearson OH. Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:1763-7.

- 21 Uptodate. Busso CE, Soares SR, Pellicer A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome; 2016 Updated 1-6-2015. URL: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome?source=search_result&search=ohss&selectedTitle=2-69#references. Erişim tarihi: 30-10-2016.
- 22 Miras AD, Mogford JT, Wright J, Mendoza NN, Xekouki P, Lakhani A, et al. Ovarian hyperstimulation from ectopic hypersecretion of follicle stimulating hormone. *Lancet* 2015;385: 392.
- 23 Mashiach S, Bider D, Moran O, Goldenberg M, Ben-Rafael Z. Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1990;53: 76-80.
- 24 Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997;12:2167-73.
- 25 Phillips LL, Gladstone W, vande Wiele R. Studies of the coagulation and fibrinolytic systems in hyperstimulation syndrome after administration of human gonadotropins. *J Reprod Med* 1975;14:138-43.
- 26 Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002;77: 463-7.
- 27 Nouri K, Tempfer CB, Lenart C, Windschbauer L, Walch K, Promberger R, et al. Predictive factors for recovery time in patients suffering from severe ohss. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:59.
- 28 Uptodate. Busso CE, Soares SR, Pellicer A. Management of ovarian hyperstimulation syndrome; 2016 Updated 11-3-2016. URL: https://www.uptodate.com/contents/management-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome?source=search_result&search=ohss&selectedTitle=1-69. Erişim tarihi: 5-11-2016.
- 29 Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, Raine-Fenning N. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16:168-74.
- 30 Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfountouris IA, Zorzovili IZ, Petsas GK, Tarlatz TB, et al. Outpatient management of severe early ohss by administration of gnrh antagonist in the luteal phase: An observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:69.
- 31 Rollene NL, Amols MH, Hudson SB, Coddington CC. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: A case series. *Fertil Steril* 2009;92:1169 e1115-67.
- 32 Practice Committee of American Society for Reproductive M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:S188-93.
- 33 Ozgun MT, Batukan C, Oner G, Uludag S, Aygen EM, Sahin Y. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:656-8.
- 34 Amarín ZO. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. An aggressive, but perhaps life-saving procedure. *Hum Reprod* 2003;18:659-64.
- 35 Bellver J, Escudero E, Pellicer A. Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (ohss): Ovarian mutilating surgery is not an option in the management of severe ohss. *Hum Reprod* 2003;18:1363-7.
- 36 Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamberre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: A case-control study. *Fertil Steril* 2011;95:1629-32.
- 37 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;20:636-41.
- 38 Uptodate. Busso CE, Soares SR, Pellicer A. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome; 2016 Updated 11-3-2016. URL: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome?source=search_result&search=ohss&selectedTitle=3-69. Erişim tarihi: 5-11-2016.
- 39 Olivennes F, Howies 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* 2011;22 Suppl 1:S73-82.
- 40 Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;10.1002/14651858.CD002810: CD002810.
- 41 Van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, Van der Veen F. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;10.1002/14651858.CD003973:CD003973.
- 42 European, Middle East Orgalutran Study G. Comparable clinical outcome using the gnrh antagonist ganirelix or a long protocol of the gnrh agonist triptorelin for the prevention of premature lh surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16:644-51.
- 43 Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante C, Crosignani PG. Comparison of gnrh agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:2421-5.
- 44 Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: A cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007;14:640-9.
- 45 Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a gnrh antagonist protocol better in pcos patients? A meta-analysis of rcts. *PLoS One* 2014;9:e91796.
- 46 Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: Results of a controlled, randomized, multicentre trial. The european orgalutran study group. *Hum Reprod* 2000;15:1490-8.
- 47 Levinsohn-Tavor O, Friedler S, Schachter M, Razieli A, Strassburger D, Ron-El R. Coasting-what is the best formula? *Hum Reprod* 2003;18:937-40.
- 48 Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013;120:267-76.
- 49 Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during ivf or icisi in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10.1002/14651858.CD006105.pub3:CD006105.
- 50 van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10.1002/14651858.CD009154.pub2:CD009154.
- 51 Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in ivf and icisi cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10.1002/14651858.CD003719.pub3:CD003719.
- 52 Corbett S, Shmorgun D, Claman P, Reproductive Endocrinology Infertility C, Healey S, Gysler M. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:1024-36.
- 53 Shavit T, Ellenbogen A, Michaeli M, Kartchovsky E, Ruzov O, Shalom-Paz E. In-vitro maturation of oocytes vs in-vitro fertilization with a gonadotropin-releasing hormone antagonist for women with polycystic ovarian syndrome: Can superiority be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:46-50.
- 54 Das M, Son WY, Buckett W, Tulandi T, Holzer H. In-vitro maturation versus ivf with gnrh antagonist for women with polycystic ovary syndrome: Treatment outcome and rates of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online* 2014;29: 545-51.
- 55 Youssef MA, Al-Inany HG, Evers JL, Aboulghar M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10.1002/14651858.CD001302.pub2:CD001302.
- 56 Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH, Choi YM, Kim JG, et al. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:47-54.
- 57 Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatz BC. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95:188-96, 196 e181-3.