

OVARIAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMU (OHSS)

Mustafa Uğur

Zekai Tahir Burak Hastanesi, Ankara, Türkiye

Epidemiyoloji

- 1943:OI için gonadotropin kullanımı ve ilk OHSS vakaları

İnsidans:

- Oİ hastalarında %3-23
 - Hafif :%8-15
 - Orta:%1-7
 - Şiddetli: %1-1,8
- IVF sikluslarında %0,6-10
 - Şiddetli %2
- **PCOS:%24,7**

Patofizyoloji

I-Prorenin-renin-angiotensin (RAS) sistemi

Carbonell LF, Fertil Steril 2002;77 (6):1256-60

Teruel MJ Fertil Steril. 2001;76 (6):1232-7

II-İmmün sistem → Sitokinler

Raoul O, J Soc Gynecol Investig, 2004, Vol.11, No:7

Whelan JG, Fertil Steril 2000; 73 (5): 883-96

Revel A, Fertility and Sterility 1996;66:66 ± 71

III-Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Molskness TA, Hum Reprod 2004;19 (4):822-30

Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS)

- Ovaryan RAS, renal RAS'den bağımsız çalışır.
- Prorenin ve renin teka hücrelerinde sentezlenir.
- Prorenin folliküler sıvıda plazmadan 10 kat ↑

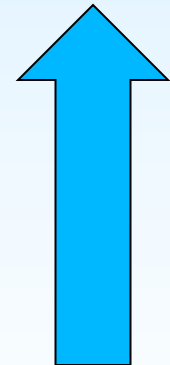
■ hCG → ovaryan prorenin↑

■ ↑ gonadotropin → Prorenin

Renin

Anjiotentsinojen

Anjiotensin II



Sitokinler

- **Insulin-like Growth Factor I (IGF-1)**
- **Epidermal Growth Factor (EGF)**
- **Transforming Growth Factor (TGFalfa ve β)**
- **Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)**
- **Interleukinler (IL-1 β , IL-6, IL-8)**
- **Endotelin-1**

Epidemiyoloji

- **1951 ve 1958: İlk ölümlü vakalar**
- **Mortalite oranı: 1/45.000-1/500.000**
- **Ölüm nedenleri:**
 - **ARDS**
 - **Serebral İnfarkt**
 - **Hepatorenal yetmezlik**

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

- **Anjiogenik sitokin**
- **Glikoprotein**
- **Vasküler endotelin potent stimülatörü**
- **Permeabilite ↑, Histaminden 100 kat güçlü etki**
- **Foliküler büyüme, ovaryan anjiogenezis ve korpus luteum fonksiyonlarına etkili**

VEGF

- Rekombinant VEGF → OHSS benzeri etki
- VEGF seviyeleri ile OHSS'nin şiddeti koreledir.

Levin ER, J Clin Invest. 1998 1;102

- Spesifik VEGF antiserum → Permeabilite ↓ (~%70) → tedavi (?)

McClure N ve ark. Lancet 1994;344:235-6

- ↑ HCG seviyeleri → Granülosa Hc. → VEGF ↑

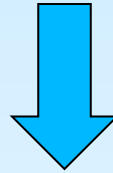
Pellicer ve ark, Fertility and Sterility, 1999;482-489

- GnRH agonist → VEGF salınım ve reseptör ↓

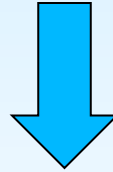
Yoshimitsu ve ark, Fertility and Sterility, 2004

GENETİK

FSH reseptör gen mutasyonu



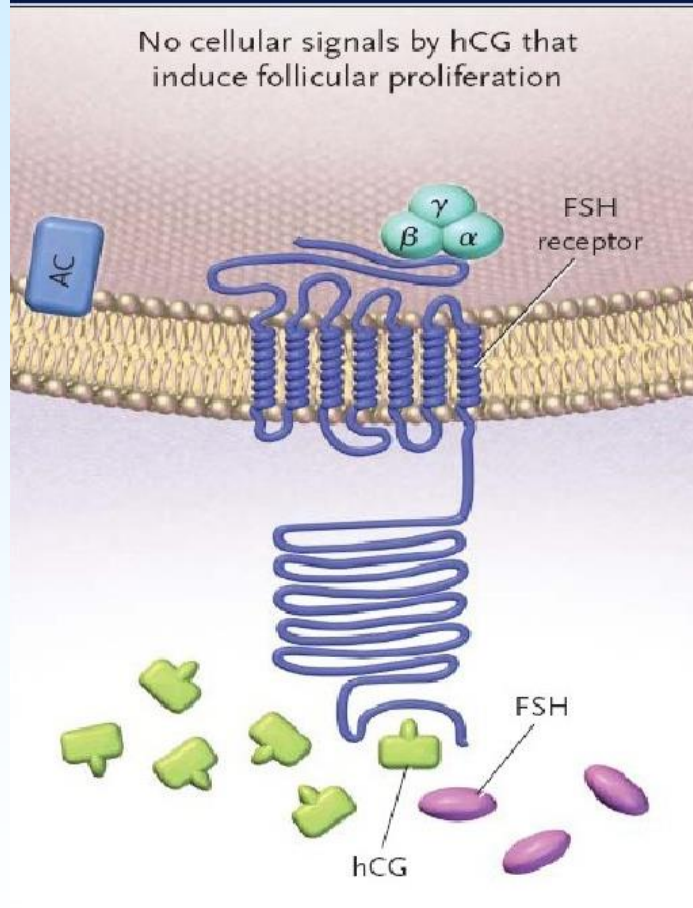
Transmembran reseptörde integral değişiklik



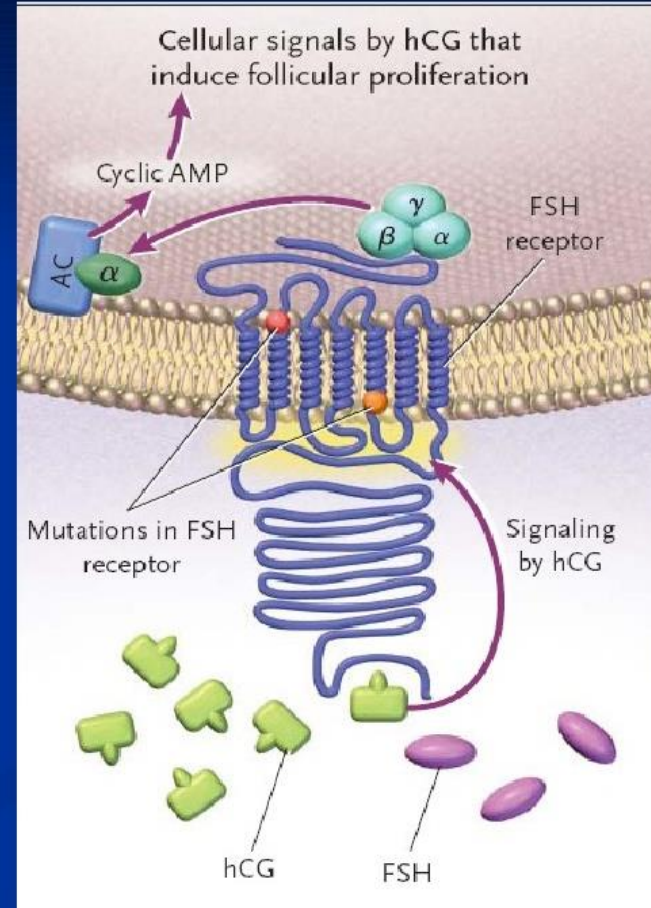
Bazal aktivite ve hCG duyarlığında artış

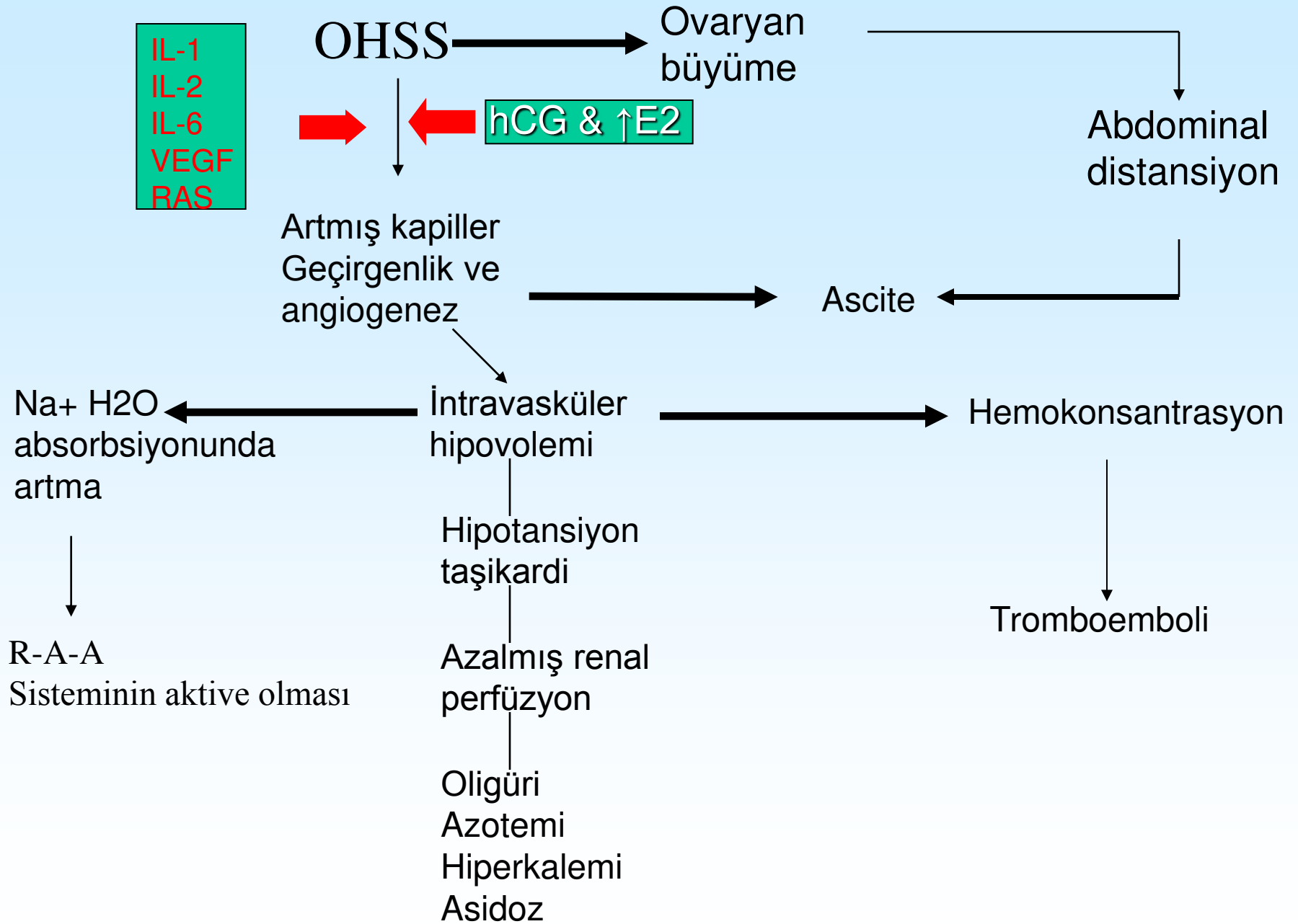
Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor, Delbaere A, Biomedicine&Pharmacotherapy, 58 (2004) 407-409

Normal FSH Reseptör



Mutant FSH Reseptör





Risk Faktörleri

- Yaş ↓
- Kilo ↓
- PCOS
- Yüksek doz gonadotropin kullanımı
- Yüksek/hızla yükselen serum E2 düzeyi (>4000 pg/ml)
- Follikül sayısı >35
- Geçirilmiş OHSS öyküsü
- Gebelik
- GnRH-a protokolü
- hCG ile luteal faz desteği

Golan Klasifikasyonu

	Over büyüklüğü	Semptomlar
Mild (Hafif)	5-10 cm	Grade 1: abdominal gerginlik
		Grade 2: bulantı kusma diare
Moderate (Orta)	> 10 cm	Grade 3: Grade 2 bulguları ve usg asit
Severe (Ağır)	>12 cm	Grade 4: Grade 3 bulguları ve klinik olarak asit-plevral effüzyon
		Grade 5: hemokonsantrasyon hipovolemi - oliguri

OHSS

(Navot D, 1992)

CİDDİ

Değişik boyutta büyümüş over

Masif asit ±hidrotoraks

Hemotokrit >%45

WBC>15.000

Oligüri

Kreatinin 1.0-1.5

Kreatinin klerensi >50 ml/dk

Karaciğer disfonksiyonu

Anazarka ödem

KRİTİK

Değişik boyutta büyümüş over

Karında gerginlik ±hidrotoraks

Hematokrit >%55

WBC>25.000

Oligüri

Kreatinin >1.5

Kreatinin klerensi <50 ml/dk

Tromboemboli

ARDS

OHSS' de Yaklaşım

- **Grade I** :Ayaktan takip edilebilirler
Ağır fiziksel aktivite kısıtlanması dışında ek tedavi gerektirmez.
Genelde 10-14 günde kendini sınırlar.
- **Grade II ve III** : Hospitalizasyonu hekimin klinik kararına bağlıdır.
- **Grade IV ve V** : Bütün hastalar hastanelerde takip ve tedavi edilmelidir.

Ayaktan Takip

- Ağır fiziksel aktivite kısıtlama (Torsiyon riski ↑)
- İmmobilizasyon engellenmesi (Trombozis ↑)
- Günde en az 1 lt sıvı alınması (sporcu içecekleri)
- Günlük sıvı alımı ve idrar miktarı kaydı (500 cc.)
- Günlük ağırlık ölçümü
- Semptomların günlük olarak değerlendirilmesi
- Ağrı için parasetamol ve kodein türevleri kullanılabilir.

■ *The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Educational Bulletin, 2006*

Ayaktan Takip

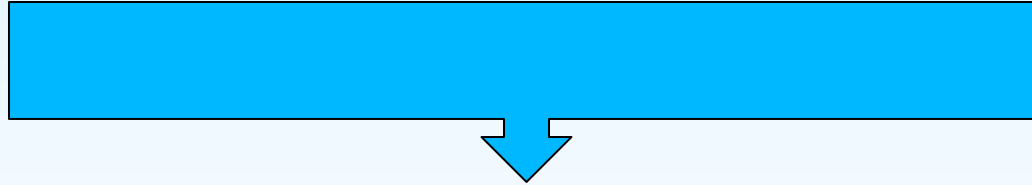
Günlük kilo artışı 1 kg

İdrar çıkışında azalma

Belirgin ağrı

Oral alamama

Solunum sıkıntısı



Hasta yeniden değerlendirilmeli, hct, elektrolit ve kreatinin testleri tekrar edilmeli.

***The Practice Committee of the American Society for
Reproductive Medicine Educational Bulletin, 2006***

OHSS'de Klinik Problemler

- Elektrolit dengesizliği: Hiponatremi, hiperpotasemi
- Hemodinamik bozukluklar: Hipotansiyon, taşikardi, oligüri
- Pulmoner disfonksiyon: Plevrezi, ARDS
- Karaciğer disfonksiyonu
- Hipoglobulinemi
- Febril morbidite
- Tromboemboli: Özellikle üst ekstremiteler
 - Bilateral VTE ve PE Tavmergen ve ark., 2001*
- Nörolojik bulgular
 - Delirium associated with OHSS, Mercan ve ark., 2005*

ŞİDDETLİ OHSS'DE TEDAVİ

- Hospitalizasyon
- Sıvı tedavisi
- Elektrolit replasmanı
- Trombozun önlenmesi
- Asitin tedavisi
- Kortikosteroid tedavi?
- GnRH antagonist?
- Dokarpamin?
- Kabergolin?
- Cerrahi tedavi?

Serviste Takip

- Vital bulgu takibi (2-8 saat ara ile)
- Ağırlık kaydı
- Komple fizik muayene
- Karın çevresi ölçümü
- AÇT
- USG ile over boyutu ve asitin takibi (gerekirse parasenteze yardım için)

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Educational Bulletin, 2006

Serviste Takip

- Tam kan sayımı
- Elektrolitler
- Serum Kr, Kr.KI ve idrar dansitesi
- KCFT
- Koagülasyon parametreleri
- AC. grafisi veya Ekokardiyografi
- Pulseoksimetre

*The Practice Committee of the American Society for Reproductive
Medicine Educational Bulletin, 2006*

Sıvı Tedavisi

1lt Normal SF /1saat

İdrar çıkışı>50ml/saat

İdrar çıkışı<50ml/saat

**İdame sıvı tedavisi
%5Dex içinde saline+plazma
genişletici(Alb, HES, Dextran)
4 saat 125-150ml /saat**

**200ml %20 albumin
4 saatte IV verilir**

**Hct=%36-38 oluncaya
kadar devam edilir**

4 saat sonra Hct tayini

**Furosemide 20mg IV
Renal yanıtı takip et!**

**Normovolemik olunca sıvı kısıtlaması
(IV 50ml/saat; 1lt/gün oral) 400 cc. idrar**

Asit Sıvısının Aspirasyonu

- Abdominal parasentez

Rabau ve ark.,1967

- Transvaginal aspirasyon

Aboulghar ve ark.,1990

- Katater yerleştirmesi

Al-Ramahi ve ark.,1997

- Asit sıvısının oto transfüzyonu

Fukaya ve ark.,1994

- Peritono-venöz şant

Koike ve ark., 2000

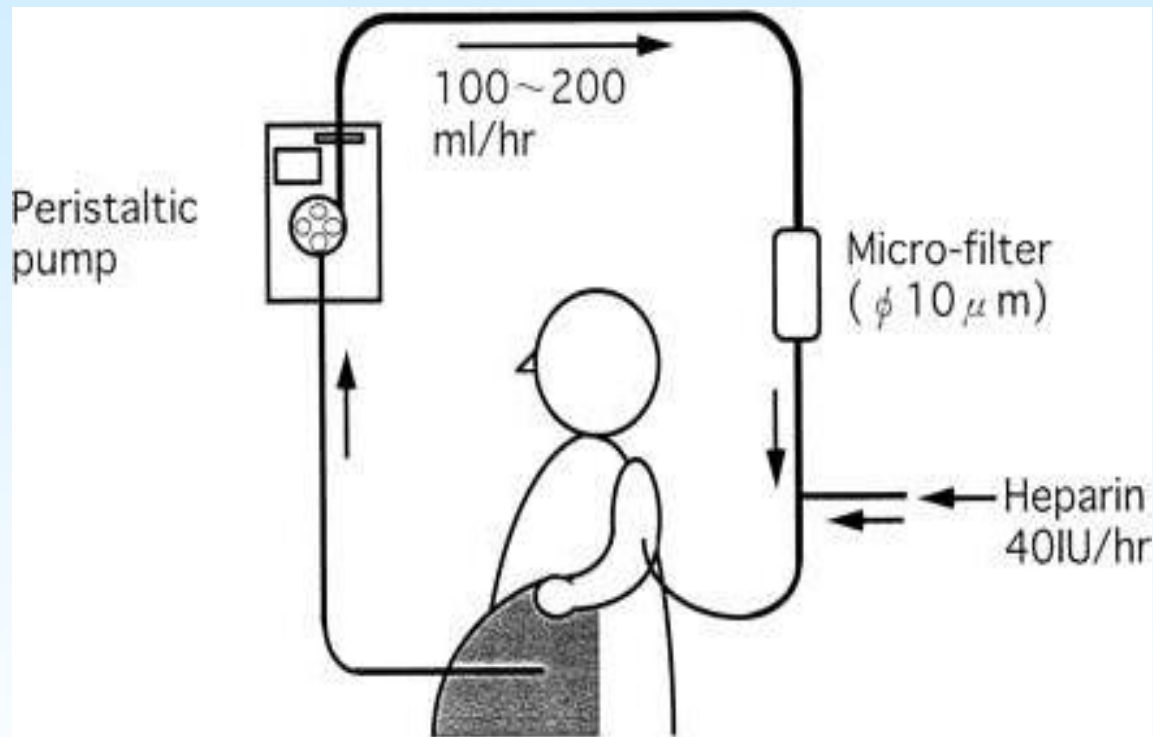
- Transvajinal masif drenaj (45 lt. total)

Özgün ve ark., 2008

- Foley kateter ile kontinü drenaj (13 lt.total)

Ceyhan ve ark., 2008

Continuous auto-transfusion system for ascitis (CATSA)



Koike et al, Hum Reprod 15: 113, 2000

Parasentez

- 3 endikasyonda parasentez uygulanabilir
 - 1-Şiddetli ağrı ya da abdominal rahatsızlık
 - 2-Pulmoner fonksiyonlarda bozulma
(Takipne, hidrotorax, hipoksi)
 - 3-Medikal tedaviye yanıt vermeyen renal fonksiyon bozukluğu
(Oligüri, kreatinin ↑, Kr.Kİ ↓)

Antitrombotik Tedavi

- **SC Heparin Tedavisi**

Günlük Doz:10.000 Ü veya DMAH 0.4-0.6 Ü

- **Varis Çorabı**

- **İntermittant pnömatik kompresyon çorapları**

Hangi Plazma Genişletici Tercih Edilmeli?

- HES, Albüminden daha etkili

Abramov ve ark., 2001

- Dextran, Albüminden daha etkili

Endo ve ark., 2004

- Albümin, pahalı ve SUT ödemesi sıkıntılı (2.5 gr/dl)

Kortikosteroid OHSS'de Yararlı mı?

- Yararlı değil (RKÇ)

Tan ve ark., 1992

- Yararlı (VKÇ)

Lainal ve ark., 2002

Etkinliği Belirli Olmayan Tedaviler

- Şiddetli OHSS'de GnRH antagonist yararlı
Lainas ve ark., 2009
- Dopamin prekürsörü Dokarpamin (750 mg günde bir tablet) oral kullanımı doku perfüzyonunu artırıyor.
Tsunada ve ark., 2003
- Yüksek doz kabergolin (1 mg/gün) yararlı ve gebeliğe engel değil.
Ata ve ark., 2009

Tedavi

+

-

IV kristaloid	Hemokonsantrasyonu düzeltir	Damar yatağından çabuk çıkar
Sıvı kısıtlaması	Asiti kontrol eder	Renal perfüzyonu azaltır
Albümin	Kolloid onkotik basıncı düzeltir renal perfüzyonu düzeltir uzun yarı ömür	Kan ürünü transfüzyon riski
HES, Dextran	Ucuz,kullanımı pratik, etkili	Koagulopati, renal yetmezlik Anaflaksi, düşük yarı ömür
Furosemid	Total vücut sıvısını azaltır	İntravasküler volumü azaltır
İndometazin	Prostaglandine bağlı permabilitiyi bloke eder	Renal yetmezliği artırır
ACE inhibitör	Anjiotensin 2'ye bağlı permabilitiyi bloke eder	Teratojenik
Parasentez	Asiti rahatlatır Renal perfüzyonu artırır	Kanama, enfeksiyon riski
Heparin	Tromboembolik riski azaltır	Kanama riskini artırır
Peritonovenöz şant	Elektrolit ve proteinleri replase eder	Self toksisite riski Teknik olarak zor, enfeksiyon riski var
Dopamin tedavisi	Renal perfüzyonu artırır	Yoğun bakım takip gerekliliği

Cerrahi Tedavi

- Ovaryan wedge rezeksiyonlar
- Over torsiyonu ve batın içi kanama varlığında açık veya L/S

Hangi hastalar Yoğun Bakım Ünitesine refere edilmelidir?

- 1-Tedaviye yanıtıız renal yetmezlik**
- 2-Tromboembolik komplikasyon**
- 3-Parasenteze rağmen devam eden hipoksi ve düşük satürasyon değerleri**