

Tatalaksana Sindroma Hiperstimulasi Ovarium (SHO)

Yusmalinda, Yusmein Uyun

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gajah Mada Yogyakarta

Abstrak

Sindroma hiperstimulasi ovarium merupakan kondisi iatrogenik akibat stimulasi ovarium suprafisiologis pada tatalaksana fertilitas. Gangguan ini ditandai dengan pembesaran ovarium disertai perpindahan cairan ke rongga ketiga dan dehidrasi intravaskuler. Eksudasi masif ke ruang ekstrasvaskuler dapat menyebabkan asites, efusi pleura dan efusi perikardium, syok hipovolemi, oliguria, gangguan keseimbangan elektrolit dan hemokonsentrasi yang menyebabkan hiperkoagulasi dengan risiko komplikasi tromboemboli yang mengancam nyawa. Pada beberapa kasus jarang pasien dapat mengalami kegagalan multi-organ dan kematian. Dengan meningkatnya jumlah pasien yang menjalani *assisted reproduction therapy* (ART), sindroma ini semakin sering kita jumpai pada unit perawatan intensif dan membutuhkan tatalaksana multidisiplin. Pemahaman tentang patofisiologi sindroma ini dapat membantu identifikasi dan mencegah berkembangnya gejala.

Kata kunci: sindroma hiperstimulasi ovarium, assisted reproduction therapy, kegagalan multi-organ

Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)

Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic condition arising from supraphysiological ovarian stimulation for fertility treatment. It is characterized by ovarian enlargement with fluid shift to the third space and intravascular dehydration. The massive extravascular exudation can cause tense ascites, pleural and pericardial effusion, hypovolemic shock, oliguria, electrolyte imbalance, and hemoconcentration, with tendency for hypercoagulability and risk of life-threatening thromboembolic complication. The patients rarely develop multi-organ failure and death. With increasing use of assisted reproduction therapy (ART), this syndrome may be seen more frequently in the intensive care unit (ICU), requiring multidisciplinary care. Understanding the pathophysiology of this condition may aid in identifying measures to prevent its development and treat associated symptoms.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, assisted reproduction therapy, multi-organ failure

I. Pendahuluan

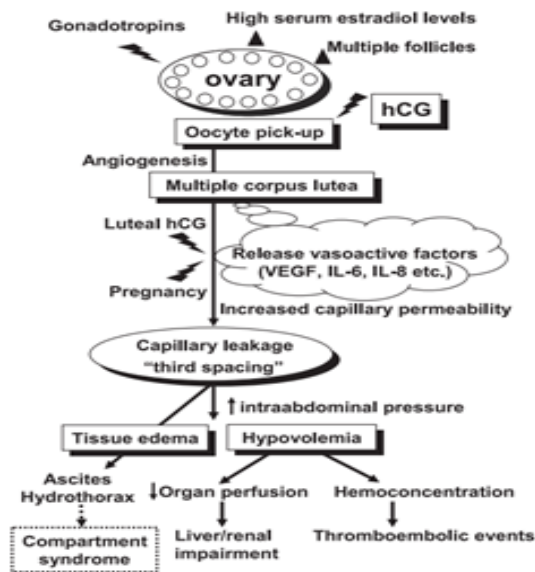
Stimulasi dan induksi multifolikuler oleh gonadotropin merupakan langkah utama pada semua standar protokol stimulasi ovarium yang digunakan pada tindakan *assisted reproductive technology* (ART). Meski strategi ini dapat meningkatkan *outcome* reproduksi, pemakaian obat-obat ini bukanlah tanpa efek samping. Sindroma hiperstimulasi ovarium merupakan komplikasi iatrogenik yang cukup sering terjadi pada prosedur ini dengan manifestasi klinis ringan sampai berat/kritis.^{1,2} Sindroma ini ditandai dengan pembesaran kistik ovarium dan perpindahan cairan dari intravaskuler ke rongga ketiga akibat peningkatan permeabilitas kapiler dan neoangiogenesis ovarium.³ Sindroma hiperstimulasi ovarium hampir seluruhnya berkaitan dengan stimulasi gonadotropin eksogen dan hanya didapati beberapa kasus jarang setelah terapi klomifen sitrat atau terjadi secara spontan.⁴ Sindroma hiperstimulasi ovarium biasanya dibedakan berdasarkan beratnya gejala (ringan, sedang, atau berat) dan berdasarkan *onsetnya* (dini atau lambat). Bentuk berat dari *Ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) dapat menyebabkan komplikasi serius antara lain efusi pleura, insufisiensi ginjal akut, dan tromboemboli vena.⁵

Pasca superovulasi gonadotropin pada *in vitro fertilization* (IVF), insiden OHSS gejala sedang mencapai 3% sampai 6%, dan gejala berat berkisar 1% sampai 2%. Bentuk ringan dengan gejala klinis ringan terjadi pada sekitar 20% sampai 33% siklus IVF.^{3,4,6} Namun demikian, insiden sesungguhnya sulit dipastikan oleh karena belum adanya kesepakatan terkait definisi dari sindroma ini.⁵ Dengan meningkatnya jumlah pasien yang menjalani ART, dokter yang terlibat dalam tatalaksana pasien ini harus mengenali pasien yang berisiko tinggi, melakukan pencegahan, mendeteksi munculnya gejala dan tanda OHSS, serta memberikan tatalaksana aktif pada pasien dengan risiko perburukan yang berpotensi menyebabkan kematian.^{4,7}

II. Patofisiologi

Patofisiologi dari OHSS ditandai dengan peningkatan permeabilitas kapiler, menyebabkan kebocoran cairan dari kompartemen vaskuler dengan akumulasi cairan di rongga ketiga dan dehidrasi intravaskuler.⁸ Penyebab pasti dari OHSS sampai saat ini belum diketahui dan masih menjadi perdebatan: namun proses yang terjadi berhubungan dengan peningkatan permeabilitas vaskuler didaerah sekitar ovarium dan pembuluh darahnya. Intinya adalah keseimbangan antara faktor-faktor proangiogenik dan antiangiogenik yang ada didalam cairan folikel. Beta-*human chorionic gonadotropin* (B-hCG) dan analognya, estrogen, estradiol, prolaktin, histamin dan prostaglandin diketahui berkaitan dengan terjadinya OHSS, namun saat ini diketahui bahwa zat-zat vasoaktif seperti interleukin, *tumor necrosis factor* (TNF)- α , endothelin-1, dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang disekresi oleh ovarium berperan dalam peningkatan permeabilitas vaskuler.^{3,9}

Vascular endothelial growth factor yang juga dikenal sebagai faktor permeabilitas vaskuler memegang peranan penting dalam patogenesis OHSS dengan mekanisme kerja bergantung pada *human chorionic gonadotropin* (hCG) dimana VEGF disekresi oleh sel-sel granulosa yang distimulasi oleh hCG.^{2,9,10} VEGF adalah sitokin angiogenik yang merupakan stimulator kuat endotel vaskuler dan memiliki peran pada pertumbuhan folikel, fungsi korpus luteum, dan angiogenesis ovarium.⁹ VEGF bekerja pada kompleks adhesi antar sel pada endotel, terutama claudin-5, menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan dilatasi arterioli.¹¹ Gejala OHSS yang berat berkaitan dengan kadar VEGF yang lebih tinggi.^{10,12} Kadar VEGF yang lebih tinggi dijumpai pada cairan folikuler (tidak dalam darah) wanita yang menjalani maturasi oosit dengan hCG dibanding dengan maturasi yang dipicu oleh *agonis gonadotropin-releasing hormone* (GnRH).² Mekanisme lain yang berperan pada OHSS adalah sistem renin-angiotensin (RAS) intra-ovarium. Aktivasi RAS oleh hCG ditandai dengan aktivitas renin yang tinggi dalam cairan folikel wanita dengan OHSS.¹⁰ Sistem renin angiotensin ovarium berperan dalam mengatur permeabilitas vaskuler, angiogenesis,



Gambar 1. Patofisiologi sindroma hiperstimulasi ovarium. hCG = human korionik gonadotropin; IL-6 = interleukin-6; IL-8 = interleukin-8; VEGF = vascular endothelial growth factor.⁸

proliferasi endotel, dan pelepasan prostaglandin.¹² Sindroma hiperstimulasi ovarium spontan biasanya terjadi pada siklus ovulasi spontan, khususnya pada kehamilan multipel disertai dengan hipotiroidisme dan sindroma polikistik ovarium. Sindroma hiperstimulasi ovarium spontan sangat jarang terjadi pada wanita yang tidak hamil. Faktor risiko OHSS spontan antara lain usia muda, indeks massa tubuh yang rendah, sindroma polikistik ovarium, peningkatan cepat kadar estradiol serum, hipotiroidisme, dan riwayat OHSS spontan sebelumnya.^{3,13} Patogenesis OHSS spontan belum dipahami sepenuhnya, namun dapat disebabkan oleh sensitivitas abnormal hCG terhadap suatu mutan reseptor FSH (FSHR) atau sekresi berlebihan hormon glikoprotein pada subunit yang sama.¹³ *Follicle stimulating hormone receptor* (FSHR) merupakan famili reseptor hormon glikoprotein yang terdiri dari reseptor *tirotropin thyroid stimulating hormone receptor* (TSHR) dan reseptor *lutotropin/gonadotropin* (LH/hCG). Sindroma hiperstimulasi ovarium dapat disebabkan oleh adenoma pituitari yang menghasilkan FSH (FSH-oma), aktivasi mutasi reseptor FSH (FSHR), dan reaktivitas silang FSHR terhadap peningkatan HCG.¹⁴ Beberapa faktor independen yang meningkatkan risiko

terjadinya OHSS berat antara lain:^{3,4,6,9,11}

- Usia < 30 tahun
- Berat badan rendah
- Polikistik ovarium atau antral *follicle count* (AFC) basal yang tinggi pada pemeriksaan USG dan kadar *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) serum (AMH > 35 pmol/L dan AFC > 25)
- Kadar FSH dan E2 serum basal yang rendah
- Peningkatan kadar estradiol serum yang cepat (estradiol > 15.000 pmol/L)
- Riwayat OHSS sebelumnya
- Banyaknya jumlah folikel kecil (8 sampai 12 mm) yang terlihat pada pemeriksaan USG selama stimulasi ovarium
- Penggunaan hCG sebagai anti progesteron untuk membantu *fase luteal* setelah IVF.
- Pengambilan oosit dalam jumlah besar (> 20)
- Kehamilan yang terjadi selama siklus terapi meningkatkan risiko OHSS akibat efek hCG.

III. Gejala Klinis dan Klasifikasi

Terdapat dua bentuk OHSS yaitu: OHSS tipe dini (muncul dalam beberapa hari setelah ovulasi yang dipicu oleh injeksi hCG) berhubungan dengan respon berlebihan ovarium terhadap stimulasi gonadotropin eksogen. Sedangkan OHSS tipe lambat (muncul diatas 10 hari setelah pemberian hCG) terutama berkaitan dengan stimulasi endogen oleh hCG yang disekresi plasenta. Sindroma hiperstimulasi ovarium tipe dini yang diikuti dengan kehamilan biasanya memiliki gejala serius dan berlangsung lama.^{1,3} Manifestasi klinis OHSS disebabkan oleh kombinasi penurunan volume intravaskuler dan akumulasi cairan kaya protein ke rongga tubuh dan ruang interstisial.⁸ Beberapa gejala klinis yang muncul pada OHSS antara lain: Nyeri abdomen, mual dan muntah

Pembesaran ovarium menyebabkan nyeri abdomen, mual dan muntah. Uterus dapat membesar sampai dengan 25 cm. Gejala lain dapat berupa rasa tidak nyaman akibat peningkatan tekanan intra-abdomen oleh karena asites.³

Asites dan distensi abdomen

Kebocoran cairan dari folikel dan peningkatan permeabilitas kapiler menyebabkan penumpukan cairan ke rongga ketiga (akibat pelepasan zat

vasoaktif), atau ruptur folikel menyebabkan asites.³ Asites dapat menyebabkan peningkatan tekanan intra abdomen yang memiliki efek buruk terhadap fungsi organ dan mengganggu sistem respirasi, kardiovaskuler, renal, gastrointestinal, hematologi dan homeostasis.⁸

Peritonitis lokal dan umum

Peritonitis lokal atau umum dapat terjadi oleh karena iritasi peritoneum akibat penumpukan darah yang berasal dari ruptur kista, cairan kaya protein, dan mediator inflamasi.³

Nyeri abdomen akut

Nyeri dapat timbul akibat torsi ovarium, perdarahan intraperitoneum atau ruptur kista.³

Hipotensi dan/ atau hipovolemia

Hilangnya cairan intravaskuler menyebabkan perubahan hemodinamik dengan manifestasi hipotensi, takikardi berat, dan penurunan perfusi ginjal serta hemokonsentrasi.⁸

Dispnea

Fungsi paru dapat terganggu bila pembesaran ovarium dan asites menghambat pergerakan diafragma. Peningkatan tekanan intra abdomen akan menurunkan *functional residual capacity* (FRC) paru.¹² Penyebab lain dari dispnea relatif jarang pada OHSS seperti efusi pleura, edema paru, atelektasis, emboli paru, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan efusi perikardium.³

Status hiperkoagulasi

Hiperkoagulasi disebabkan oleh hemokonsentrasi dan hipovolemia akibat pergeseran cairan ke rongga ketiga. Risiko *deep vein thrombosis* (DVT) dan emboli paru juga meningkat. Emboli paru dapat terjadi pada 4–12% pasien.³

Gangguan keseimbangan elektrolit

Ekstravasasi cairan dan disfungsi renal akibat penurunan perfusi menyebabkan oliguria. Hiponatremia pada OHSS disebabkan oleh hiperaldosteronisme sekunder yang menyebabkan retensi air dan inappropriate *anti-diuretic hormone* (ADH) *secretion* akibat *depleksi intravaskuler*.¹⁵ Penurunan pertukaran ion hidrogen dan kalium dengan natrium pada tubulus distal mengakibatkan hiperkalemia dan cenderung menyebabkan asidosis.³

Gagal ginjal akut

Hipovolemia pada OHSS menyebabkan hemokonsentrasi dan status hiperkoagulasi. Mikrotrombus pada tubulus dapat menurunkan

perfusi ginjal dan menyebabkan gagal ginjal akut.³ Kelainan utama pada patogenesis OHSS adalah pembesaran ovarium, sekresi zat vasoaktif, asites, dan hipovolemia akibat ekstrasvasasi akut cairan ke ruang interstisial. Berdasarkan beratnya gejala, tanda dan temuan laboratorium OHSS

Tabel 1. Klasifikasi OHSS menurut RCOG¹¹

Kelas OHSS	Gambaran klinis
OHSS ringan	Perut kembung Nyeri perut ringan Ukuran ovarium biasanya < 8 cm
OHSS sedang	Nyeri perut sedang Mual ± muntah Asites pada pemeriksaan USG Ukuran ovarium biasanya 8–12 cm
OHSS berat	Asites (klinis) ± hidrotoraks Oliguria (< 300 ml/ hari atau < 30 ml/ jam) Hematokrit > 0,45 Hiponatremia (Natrium < 135 mmol/L) Hipoosmolalitas (osmolalitas < 282 mOsm/L) Hiperkalemia (Kalium > 5 mmol/L) Hipoproteinemia (albumin serum < 35 g/L) Ukuran ovarium biasanya > 12 cm
OHSS kritis	Asites permagna/ hidrotoraks berat Hematokrit > 0.55% Hitung sel darah putih > 25.000/ ml Oliguria/ anuria Tromboemboli <i>Acute respiratory distress syndrome</i>

Keterangan: OHSS bersifat dinamis dimana tingkat keparahan dapat berubah selama perjalanan penyakit. a Ukuran ovarium tidak berhubungan langsung dengan beratnya OHSS pada kasus *assisted reproduction* oleh karena efek aspirasi folikel sehingga klasifikasi didasarkan pada gambaran klinis/ laboratorium lainnya

dikelompokkan menjadi 4 katagori (tabel 1):¹¹

IV. Diagnosis

Bila dicurigai adanya OHSS, riwayat penyakit dan temuan klinis harus digali dengan baik. Biasanya

didapati riwayat stimulasi ovarium diikuti ovulasi atau pemberian hCG. Gejala klasik dari OHSS sedang sampai berat antara lain sensasi kembung, nyeri abdomen, kenaikan berat badan yang cepat, dan berkurangnya produksi urin. Perlu dipikirkan diagnosis lain seperti infeksi pelvis, perdarahan intraabdomen, kehamilan ektopik, appendisitis, dan komplikasi kista ovarium seperti torsio atau perdarahan.⁴ Apabila diagnosis sindroma hiperstimulasi ovarium telah ditegakkan, harus dilakukan klasifikasi diagnosis penyakit ringan, sedang, berat atau kritis. Pengelompokan antara “onset dini” (terjadi dalam 9 hari setelah pemberian hCG) dan “onset lambat” (terjadi setelah 9 hari pasca pemberian hCG) berguna untuk menentukan prognosis. Pada wanita yang tidak hamil, OHSS onset dini biasanya memiliki gejala ringan dan membaik dalam beberapa hari. Pada wanita yang hamil, stimulasi ovarium oleh hCG endogen dapat menyebabkan OHSS sangat berat dan memerlukan perawatan intensif yang lama.⁴

V. Pencegahan

Pencegahan OHSS mencakup pengalaman dengan terapi induksi ovulasi dan pengenalan faktor-faktor risiko OHSS. Regimen induksi ovulasi harus bersifat individual, dipantau secara ketat, dan digunakan dosis dan durasi minimum gonadotropin dalam mencapai target terapeutik.⁹ Beberapa teknik yang terbukti dapat menurunkan kejadian OHSS antara lain: penggunaan protokol antagonis *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), penggunaan agonis GnRH sebagai alternatif hCG untuk maturasi akhir oosit, kriopreservasi oosit/embrio, stimulasi ringan (dosis FSH individual), *co-treatment* dengan metformin, pemberian antagonis dopamin (cabergolin) untuk menurunkan produksi VEGF, dan aspirin untuk mencegah aktivasi platelet yang dapat mempotensiasi kaskade OHSS.^{2,5,11,16}

VI. Tatalaksana

Tatalaksana klinis OHSS tergantung pada beratnya penyakit, komplikasi, dan ada atau tidaknya kehamilan. Terapi mencakup pengelolaan gangguan elektrolit, perubahan hemodinamik, disfungsi hati, gejala pulmoner,

hipoglobulinemia, demam, tromboemboli, torsi adneksa, dan manifestasi neurologis.¹⁰ Penilaian awal meliputi riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan penunjang yang diperlukan untuk memastikan diagnosis dan menentukan keparahan penyakit. OHSS merupakan proses *self limiting* yang memerlukan tatalaksana suportif sampai terjadi pemulihan. Jika tidak dilakukan transfer embrio atau jika tidak terjadi kehamilan, gejala akan membaik dalam periode menstruasi berikutnya. Apabila pasien hamil setelah dilakukan transfer embrio, gejala sering memburuk dan dapat berlanjut sampai beberapa minggu. Tatalaksana ditujukan untuk mengurangi gejala, memantau dan mencegah komplikasi.¹¹

Tatalaksana rawat jalan pada OHSS sedang Sebagian besar kasus OHSS berupa gejala ringan sampai sedang. Pasien dapat ditatalaksana rawat jalan dengan pemantauan yang tepat dan edukasi pasien tentang gejala yang memerlukan penanganan lebih lanjut.¹¹ Pada kasus ringan sampai sedang, regresi spontan terjadi dalam 10 sampai 14 hari, namun dapat lebih lama bila terjadi implantasi. OHSS derajat sedang tidak memerlukan tatalaksana khusus. Dilakukan evaluasi dua minggu sekali mencakup uji fungsi hati, USG pelvis, pemeriksaan darah lengkap dan profil koagulasi. Pasien diinstruksikan untuk mencukupi hidrasi dengan cukup minum. Keluhan nyeri abdomen dapat diatasi dengan parasetamol oral (1 gram tiap 6 jam) dengan atau tanpa narkotik. Obat-obat anti inflamasi non steroid yang bersifat anti platelet sebaiknya tidak diberikan oleh karena dapat mempengaruhi implantasi dan mengganggu fungsi ginjal pada pasien dengan OHSS berat. Bila nyeri menetap dibutuhkan evaluasi lebih lanjut.⁴ Pasien dianjurkan menghindari aktivitas fisik berat karena dapat meningkatkan risiko torsio ovarium, aktivitas ringan dianjurkan untuk menghindari risiko tromboemboli bila pasien tirah baring terlalu lama.⁹ Pasien harus segera dirawat bila mengalami dispnea, penurunan produksi urin, atau mulai mengalami gejala tak biasa berupa pembengkakan kaki, rasa kebas, pusing dan permasalahan neurologis lainnya.¹⁰

Tatalaksana OHSS berat

Pasien dengan OHSS harus dirawat di rumah

Tabel 2. Pemeriksaan dan Evaluasi Pasien dengan Kecurigaan OHSS.¹¹

Pemeriksaan Fisik
Umum: nilai tanda dehidrasi, edema (pedal, vulva dan sakral); catat laju jantung, laju nafas, tekanan darah dan berat badan
Abdomen: evaluasi adanya asites, massa, peritonismus, lingkaran perut
Respirasi: evaluasi adanya efusi pleura, pneumonia, edema paru
Pemeriksaan Penunjang
Pemeriksaan darah lengkap
Hematokrit (hemokonsentrasi)
<i>C-reactive protein (severity)</i>
Ureum dan elektrolit (hiponatremia dan hiperkalemia)
Osmolalitas serum (hipo-osmolalitas)
Uji fungsi hati (peningkatan enzim hati dan penurunan kadar albumin)
Profil koagulasi (peningkatan fibrinogen dan penurunan antitrombin)
hCG (untuk menentukan <i>outcome</i> dan siklus terapi)
Ultrasonografi: ukuran ovarium, cairan bebas pelvis dan abdomen
Pertimbangkan USG <i>Doppler</i> jika dicurigai torsio ovarium
Pemeriksaan Tambahan
Analisa gas darah arteri
D-dimer
Elektrokardiogram (ECG)/ ekokardiogram
Foto toraks
<i>Computed tomography pulmonary angiogram (CTPA)</i> atau <i>ventilation/ perfusion (V/Q)</i> scan

sakit bila menunjukkan gejala OHSS berat, bila diagnosis tidak dapat dipastikan dengan diagnosis banding serius, pasien tidak mentoleransi rawatan dirumah, atau pasien menunjukkan gejala nyeri abdomen berat, mual dan muntah, hemokonsentrasi, oliguria berat atau anuria, hipotensi, takipnea atau dispnea, sinkop, gangguan elektrolit (hiponatremia dan hiperkalemia), atau abnormalitas fungsi hati. Aspek terpenting dari tatalaksana pasien dirumah sakit adalah pemantauan gejala dan terapi suportif. Observasi ketat direkomendasikan oleh karena penyakit dengan gejala ringan dapat memburuk dengan cepat menjadi stadium lanjut.^{10,11}

Adapun prinsip tatalaksana OHSS sedang-kritis adalah:

Mempertahankan volume intravaskuler (mencegah trombosis dan gagal ginjal)–Tatalaksana kunci pada OHSS adalah

mengkoreksi volume sirkulasi dan gangguan elektrolit. Pasien diedukasi untuk cukup minum sebagai salah satu cara penggantian volume yang paling fisiologis. Kontrol mual muntah dan nyeri akan membantu pasien untuk tujuan tersebut. Jika pasien dapat mentoleransi asupan oral, pemberian cairan IV tidak diperlukan. Namun demikian, bila didapati dehidrasi berat (hematokrit >0,45: hemoglobin >14 mg/ dL) diberikan rehidrasi cepat dengan bolus cairan kristaloid 500–1000 ml. Selanjutnya penggantian volume cairan dapat diberikan kristaloid intravena dengan kecepatan 125–150 ml/ jam atau sesuai kebutuhan untuk mempertahankan produksi urin >20–30 ml/ jam. Pemberian cairan NaCl 0,9% biasanya lebih disukai daripada Ringer Laktat oleh karena pasien cenderung mengalami hiperkalemia. Hemokonsentrasi persisten diatasi dengan pemberian koloid seperti albumin 20% (100

ml tiap 4 jam). Pemberian albumin, manitol, dekstran, HES, atau FFP direkomendasikan untuk meningkatkan tekanan onkotik intravaskuler dan mempertahankan volume intravaskuler. Keuntungan penggunaan HES dibanding albumin adalah berat molekulnya (200–1000 kDa vs 69 kDa) dan bukan merupakan bahan biologis sehingga reaksi anafilaksis dan kontaminasi virus lebih minimal. Suatu studi klinis menunjukkan angka kebutuhan parasentesis yang lebih rendah, produksi urin yang lebih tinggi, dan lama rawatan yang lebih singkat pada pasien OHSS berat yang mendapat HES dibanding albumin. Didapati bukti bahwa pemberian human albumin dapat menurunkan angka kehamilan sementara pada HES dan manitol angka kehamilan tidak terpengaruhi. Diuretik sebaiknya tidak diberikan oleh karena dapat mendepleksi volume intravaskuler.^{4,10,11,17}

Terapi gangguan keseimbangan elektrolit

Restriksi garam dan air tidak direkomendasikan karena tidak mempengaruhi berat pasien, edema perifer, atau lingkaran abdomen. Hiperkalemia dapat menyebabkan disritmia jantung dan tatalaksana akut mencakup pemberian obat-obatan yang memobilisasi kalium ke ruang intrasel (insulin dan glukosa, natrium bikarbonat dan albuterol) atau proteksi jantung terhadap hiperkalemia (kalsium glukonat). Manifestasi elektrokardiografi dari hiperkalemia (PR dan QRS memanjang, depresi segmen ST, peninggian gelombang T) mengindikasikan perlunya tatalaksana segera dengan kalsium glukonat. Kayexalate juga dapat diberikan untuk membuang kalium secara lambat dengan onset kerja 1-2 jam dan dapat diberikan peroral atau perrektal sebagai enema.^{9,10}

Tromboprofilaksis

Thrombosis vena merupakan komplikasi OHSS yang mengancam nyawa. Beberapa faktor risiko tromboemboli pada OHSS sedang sampai berat antara lain: imobilisasi, penekanan pembuluh darah pelvis oleh pembesaran ovarium dan asites, status hiperkoagulasi oleh karena kehamilan atau kadar estrogen yang tinggi.^{4,10} *Low molecular weight heparin* (LMWH) dosis profilaksis direkomendasikan pada semua kasus OHSS berat disamping pemakaian stoking anti

emboli. Enoxaparin (40 mg/hari) atau daltaparin (5000 IU/hari) dapat diberikan tanpa monitoring khusus. Bila dicurigai gejala tromboemboli vena, dilakukan evaluasi lebih lanjut dan dosis obat dinaikan ke dosis terapeutik. Dosis profilaksis diberikan minimal sampai periode menstruasi berikutnya (bila tidak hamil) atau sampai akhir trimester pertama bila pasien hamil.^{4,10,11}

Tatalaksana nyeri

Terapi simptomatis nyeri abdomen dapat diberikan parasetamol dan bila perlu ditambah opioid oral atau parenteral. Pemberian *non steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) tidak direkomendasikan karena dapat mempengaruhi implantasi dan mengganggu fungsi ginjal.^{4,11}

Parasentesis

Parasentesis diindikasikan pada pasien dengan asites berat yang menyebabkan nyeri atau kesulitan bernafas, dan pada pasien dengan produksi urin yang rendah meski telah diberikan rehidrasi adekuat. Parasentesis akan memperbaiki gejala oliguria sekunder akibat penurunan perfusi ginjal oleh karena peningkatan tekanan intraabdomen yang mengganggu aliran darah ginjal. Parasentesis dilakukan dengan panduan USG baik melalui abdomen atau vaginal dengan memasang kateter pigtail untuk menghindari pungsi multipel saat drainase dan mengurangi komplikasi infeksi. Produksi cairan asites dievaluasi setiap hari dimana perbaikan klinis biasanya dicapai bila produksi cairan parasentesis mulai menurun dan produksi urin meningkat. Bila produksi cairan asites < 50 ml/ hari kateter dapat dilepas. Belum didapati kesepakatan terkait jumlah optimal pengeluaran cairan asites per intervalnya. Drainase asites umumnya juga akan mengatasi efusi pleura. Torakosentesis diindikasikan bila pasien mengalami efusi pleura simptomatik yang tidak membaik setelah dilakukan parasentesis.^{4,11}

Pembedahan

Pembedahan sendiri tidak memiliki peran dalam tatalaksana OHSS kecuali pasien dengan komplikasi tambahan yang memerlukan pembedahan seperti torsio ovarium, ruptur kista dan kehamilan ektopik. Pada kasus ekstrim dilakukan terminasi kehamilan untuk

menyelamatkan nyawa ibu. Terminasi kehamilan pada kasus dengan gejala kritis dan memanjang ditujukan untuk menghentikan produksi hormon dan mengakhiri kaskade OHSS. Terminasi kehamilan disebutkan dapat memperbaiki komplikasi respirasi, kardiologi, nefrologi, hematologi dan vaskuler.^{10,11}

Tatalaksana kritis

Hanya sebagian kecil dari OHSS dengan gejala yang bermakna memerlukan rawatan di unit perawatan intensif (HCU) dikarenakan kemajuan praktik IVF modern yang meningkatkan keamanan prosedur.¹⁵ Tatalaksana kritis diperlukan untuk pengelolaan komplikasi tromboemboli, gagal ginjal, atau gangguan pulmoner yang tidak respon dengan terapi suportif dan parasentesis. Diperlukan monitoring invasif tekanan vena sentral, *pulmonary capillary wedge pressure* sampai dengan dialisis. Tatalaksana gangguan pulmoner mencakup suplementasi oksigen, torakosentesis dan bantuan ventilasi bila terapi konservatif gagal.⁹

Terapi medis lainnya:

Antibiotik: Pemberian antibiotik sering diberikan pada pasien dengan OHSS oleh karena berbagai tindakan pemasangan kateter urin, pungsi vena, drainase pleura, dan aspirasi cairan asites transvaginal. Antibiotik profilaksis preoperasi sangat direkomendasikan.¹⁰

Diuretik: terapi diuretik tanpa ekspansi volume terlebih dahulu dapat membahayakan oleh karena akan mendepleksi volume intravaskuler dan memperberat hipotensi beserta komplikasinya.^{7,10} Diuretik dapat meningkatkan viskositas darah dan menambah risiko thrombosis vena. Pemberian diuretik hanya dibatasi untuk tatalaksana edema paru.¹⁰

Dopamin: Dopamin dosis rendah (0.18 mg/kg/jam) diberikan pada pasien oliguria dengan OHSS berat dan menunjukkan perbaikan fungsi ginjal. Dopamin bekerja dengan mendilatasi pembuluh darah renal sehingga meningkatkan aliran darah renal dan laju filtrasi glomerulus sehingga meningkatkan produksi urin.^{7,9,10}

VII. Simpulan

Sindroma hiperstimulasi ovarium merupakan komplikasi paling penting dari stimulasi ovarium dengan gambaran patofisiologis berupa perpindahan cairan ke ekstrasvaskuler, akumulasi cairan dirongga tubuh, depleksi volume intravaskuler dan hemokonsentrasi. Dengan meningkatnya penggunaan prosedur ART, sindroma ini mungkin menjadi lebih sering kita jumpai. Pemahaman tentang patofisiologi, faktor risiko OHSS, gejala klinis, dan klasifikasi beratnya gejala merupakan kunci dalam menegakkan diagnosis dan tatalaksana yang efektif. Diperlukan diagnosis dini, pemantauan intensif, terapi suportif dan pendekatan multidisiplin dalam penanganan pasien dengan OHSS guna mencegah komplikasi berat yang mengancam nyawa.

Daftar Pustaka

1. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaes V, van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Human Reproduction*. 2005;20(3):636–41.
2. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VMS, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):377–93.
3. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(2):70–5.
4. Shmorgun D, Claman P, Gysler M, Hemmings R, Cheung AP, Goodrow GJ, et al. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal Obstet and Gynaecol Can [Internet]*. 2011;33(11):1156–62. Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S170121631635085X>
5. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, la Barbera A, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian

- hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106(7):1634–47. Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216627814>
6. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) severity in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021;11. Tersedia dari: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.615957>
 7. Talawar P, Rewari V, Sinha R, Trikha A. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: intensive care management of two cases. *J Obstet Anaesth Crit.* 2011;1(2):92–5.
 8. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Lien YR, Chen SU, Yang YS. Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;50(1):2–10. Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455911000155>
 9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S188–93.
 10. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri N, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci* [Internet]. 2018;43(3):248–60. Tersedia dari: https://ijms.sums.ac.ir/article_40535.html
 11. Sood A, Mathur R. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2020;30(8):251–55. Tersedia dari: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751721420300828>
 12. Makino H, Furui T, Shiga T, Takenaka M, Terazawa K, Morishige K. Management of ovarian hyperstimulation syndrome with abdominal compartment syndrome, based on intravesical pressure measurement. *Reprod Med Biol.* 2017;16(1):72–6.
 13. Chai W, He H, Li F, Zhang W, He C. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome in a nonpregnant female patient: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(9):0300060520952647. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1177/0300060520952647>
 14. Stolorz K, Nowosielski K, Włodarz IU, Sadowska P, Sadowski K. Ovarian hyperstimulation syndrome in spontaneous pregnancy. *J Gynecol Res Obstet* 2(1): 005-009.
 15. Abbara A, Patel B, Parekh I, Garg A, Jayasena CN, Comminos AN, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) requiring Intensive Care Unit (ICU) admission between 1996-2020 in England, Wales, and Northern Ireland. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13: 1060173.
 16. Borges Jr E, Braga DPAF, Setti AS, Vingris LS, Figueira RCS, Iaconelli Jr A. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2016;20(1):8–12.
 17. Youssef MA, Mourad S. Volume Expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8:CD001302.