

## Kabergolín v prevencii a léčbě ovariálního hyperstimulačního syndrómu

Erik Dosedla<sup>1</sup>, Petra Gašparová<sup>1</sup>, Zuzana Ballová<sup>1</sup>, Martina Sitáš<sup>1</sup>, Zuzana Turcsányiová<sup>1</sup>, Pavel Calda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ, Nemocnica AGEL Košice-Šaca a.s. Slovenská republika,

<sup>2</sup>Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Korešpondenčná adresa: doc. MUDr. Erik Dosedla, Ph.D., MBA, Gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ, Nemocnica AGEL Košice-Šaca a.s., Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca, Slovenská republika, tel.: +421 905 359 338, e-mail: edosedla@gmail.com

Publikováno: 29. 6. 2023

Přijato: 24. 3. 2023

Akceptováno: 19. 6. 2023

Actual Gyn 2023, 15, 49-54

ISSN 1803-9588

© 2023, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)

Citujte tento článek jako: Dosedla E, Gašparová P, Ballová Z, Sitáš M, Turcsányiová Z, Calda P. Kabergolín v prevencii a léčbě ovariálního hyperstimulačního syndrómu. Actual Gyn. 2023;15:49-54

## CABERGOLINE IN PREVENTION AND TREATMENT OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

### Review article

#### Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome, is considered to be rare, but even more serious iatrogenic complication of ovulation induction during assisted reproduction methods, associated with significant morbidity and potential mortality. Vascular endothelial growth factor plays a key role in the development of this syndrome, which leads to increased vascular permeability with the subsequent transfer of intravascular fluid into the compartments of the third space. Studies have shown that administration of dopamine agonists such as cabergoline blocks the increase in vascular permeability by dephosphorylation of vascular endothelial growth factor receptors. Cabergoline can thus be administered as an effective prevention of moderate and severe forms of ovarian hyperstimulation syndrome, as well as treatment of an already developed disease. However, there is still no standardized protocol according to which we should administer cabergoline.

**Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome, dopamine agonist, cabergoline

### Prehľadový článok

#### Abstrakt

Ovariálny hyperstimulačný syndróm predstavuje hoci zriedkavú, ale o to závažnejšiu iatrogénnu komplikáciu indukcie ovulácie počas metód asistovanej reprodukcie, spojenú s významnou morbiditou a potenciálnou mortalitou. Kľúčovú úlohu vo vzniku tohto syndrómu zohráva vaskulárny endotelový rastový faktor, ktorý vedie k zvýšenej vaskulárnej permeabilite s následným presunom intravaskulárnej tekutiny do kompartmentov tretieho priestoru. Štúdie preukázali, že podávanie agonistov dopamínu, akým je kabergolín, blokuje zvýšenie vaskulárnej permeability defosforyláciou receptorov vaskulárneho endotelového rastového faktora. Kabergolín tak môže byť podávaný ako účinná prevencia strednej a ťažkej formy ovariálneho hyperstimulačného syndrómu, rovnako ako liečba už rozvinutého ochorenia. V súčasnosti však stále neexistuje štandardizovaný protokol, podľa ktorého by sme mali kabergolín podávať.

**Kľúčové slová:** ovariálny hyperstimulačný syndróm, agonista dopamínu, kabergolín

## Úvod

Počas fyziologického menštruačného cyklu pred selekciou jediného dominantného folikulu vzniká kohorta nízkeho počtu antrálnych folikulov. Tento proces je riadený mechanizmami spätnej väzby regulačnej osi hypotalamus-hypofýza-ovárium. Počas riadeného stimulovaného menštruačného cyklu vedie podávanie exogénnych gonadotropínov k súčasnému rastu veľkého počtu antrálnych folikulov. Tým sa udržiava ich rast, s cieľom vzniku viacerých dominantných folikulov a dozretia viac ako jedného zrelého oocyty na odber (1).

Indukčná ovulačná terapia je jednou z najdôležitejších procesov pre cykly asistovanej reprodukcie. Počas týchto procedúr je žiaduci určitý stupeň ovariálnej hyperstimulácie, avšak prehnaná odpoveď organizmu predstavuje riziko potenciálne život ohrožujúceho ovariálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS), ktorému sa snažíme vyhnúť (2).

## Ovariálny hyperstimulačný syndróm

OHSS sa teda považuje za iatrogénny následok indukcie ovulácie počas cyklov in vitro fertilizácie (in vitro fertilization - IVF) pri liečbe neplodnosti (3). Závažný OHSS postihuje asi 1 % všetkých žien, ktoré podstupujú liečbu pomocou techník asistovanej reprodukcie (1).

Rozlišujeme dve formy OHSS. Včasnú, ktorá je spôsobená nadmernou odpoveďou vaječníc na exogénny ľudský choriový gonadotropín (human chorionic gonadotropin - hCG) a neskorú, spôsobenú nadmerným množstvom endogénneho hCG produkovaným implantovaným embryom (4,5). Skorá forma sa vyskytuje zvyčajne < 10 dní po ovulácii vyvolanej hCG. Je sebalimitujúca v prípade, že nedôjde k otehotneniu. Neskorá forma sa objavuje ≥ 10 dní po odbere oocytov (6).

Zriedkavo sa u mladých pacientok môže objaviť spontánny OHSS, bez iatrogénnej etiológie. Spontánny OHSS bol najčastejšie popisovaný v spojení so syndrómom polycystických ovárií, adenómom hypofýzy vylučujúcim gonadotropín, primárnou hypotyreózou, niekedy aj počas fyziologickej gravidity (7,8).

OHSS sa prejavuje bolesťou brucha, nadúvaním, nevoľnosťou, vracaním, v závažných prípadoch aj dýchavičnosťou a bolesťou na hrudníku (9). Zatiaľ čo mierna forma je klinicky bezvýznamná, ťažká forma je charakterizovaná masívnym zväčšením vaječníc, pleurálnym výpotkom, ascitom, oligúriou a hemokoncentráciou s tromboembóliou (2). Pacientky s rozvinutým ochorením sú vystavené riziku respiračného zlyhania, zlyhania obličiek a tromboembolickej choroby, ktorá je hlavnou príčinou morbidít a mortality spojenej s týmto syndrómom (10,11).

**Tab. 1** Ovariálny hyperstimulačný syndróm - upravené podľa Kwik M, Maxwell E (1)

Stupeň OHSS	Priemer ovárií	Klinický obraz
mierny	< 8 cm	abdominálna tenzia a diskomfort mierna bolesť brucha
stredný	8-12 cm	nevoľnosť ± vracanie výraznejšia bolesť brucha ultrazvukový dôkaz ascitu
ťažký	> 12 cm	klinický ascites, výnimočne pleurálny výpotok oligúria hemokoncentrácia, hematokrit > 45 % hypoproteinémi
kritický		tenzný ascites alebo veľké pleurálne výpotky hematokrit > 55 % leukocyty > 25 000 oligúria/anúria tromboembolizmus syndróm akútnej respiračnej tiesne

Medzi hlavné rizikové faktory rozvoja OHSS patrí syndróm polycystických ovárií, vysoká ovariálna rezerva (zvýšená hladina antimüllerianskeho hormónu), vysoký počet antrálnych folikulov, nízky index telesnej hmotnosti, anamnéza OHSS, vysoká hladina estradiolu v sére, vysoký počet získaných oocytov, rovnako ako nízky vek či gravidita (11).

Efektívna starostlivosť o pacientky s OHSS začína včasnou diagnostikou (4). Hospitalizácia je indikovaná v prípade ťažkej formy s nezvládnuteľným vracaním, bolesťami brucha nereagujúcimi na jednoduché analgetiká, výrazne sa zhoršujúcou abdominálnou distenziou s prítomným ascitom, stupňujúcim dys-

pnoe, ťažkou oligúriou, úzkosťou pacientky, hypotenziou a synkopami, hyponatriémiou, hyperkaliémiou, hematokritom viac ako 45 % a abnormálnymi hodnotami pečeňových testov (1). Hospitalizované pacientky musia byť intenzívne sledované, pretože sa ich klinický stav môže veľmi rýchlo meniť (6).

Manažment starostlivosti by mal zahŕňať náhradu tekutín fyziologickým roztokom, denné laboratórne kontroly kompletného krvného obrazu, elektrolytov a pečeňových funkcií a trombopropylaxiu s použitím kombinácie kompresných pančúch, kyseliny acetylsalicylovej a nízkomolekulárneho heparínu alebo nefrakcionovaného heparínu (1). Denne by mala

byť zaznamenávaná hmotnosť pacientky a obvod jej brucha (12). Zároveň by mali byť monitorované symptómy, bilancia tekutín, tlak krvi, saturácia kyslíkom, auskultácia hrudníka a palpácia brucha. V prípade oligúrie (< 30 ml/h) by mal byť zavedený permanentný močový katéter a pri podozrení na torziu vaječníkov vykonaný ultrazvuk oblasti malej panvy s dopplerovským meraním (1).

Najčastejším dôvodom hospitalizácie sú príznaky vyplývajúce z ascitu. Punkcia a aspirácia ascitickej tekutiny je indikovaná u pacientok so symptomatickými ťažkosťami, dýchavičnosťou, abdominálnou distenziou a bolesťou alebo oligúriou. Bezprostredne po výkone dochádza k charakteristickým hemodynamickým zmenám vrátane zníženého intraabdominálneho tlaku, zlepšeného venózneho návratu a zlepšenej perfúzie obličiek a matrice (12). Pri ťažkom OHSS s pleurálnym výpotkom môže byť vykonaná torakocentéza s následnou drenážou (13).

Vo veľmi kritických prípadoch by sa malo zvážiť prerušeniečasnej gravidity (6).

Správna individualizácia liečebných protokolov pri IVF je založená na dobrej predikcii ovariálnej odpovede, najmä jej extrémov, a to slabej alebo nadmernej reakcie (14). Pri prevencii OHSS je dôležité rozpoznanie rizikových faktorov a voľba vhodného stimulačného protokolu. Cieľom je zníženie prípadov zrušenia cyklov, vzniku iatrogénnych komplikácií vrátane OHSS a zlepšenie výsledkov techník asistovanej reprodukcie (15). Stimulačné protokoly, ktoré využívajú antagonisty hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (gonadotropin-releasing hormone - GnRH) na potlačenie ovulácie sú spojené s nižším výskytom OHSS v porovnaní s protokolmi, ktoré používajú agonisty GnRH. Predpokladá sa, že mechanizmus súvisí so znížením hladín cirkulujúceho estradiolu, ktoré sú pozorované pri supresii antagonistu GnRH (17). U pacientok ktoré reagujú na ovariálnu stimuláciu vysokými plazmatickými hladinami estradiolu môže byť podávanie gonadotropínu znížené alebo pozastavené, pokiaľ sa nedosiahne hladina estradiolu považovaná za bezpečnú, tzv. „coasting“ (2). Riziko OHSS je väčšie u pacientok podstupujúcich riadenú ovariálnu stimuláciu v prípade, ak dôjde k otehotneniu. Zároveň je však toto riziko obmedzené na prípady, kedy došlo k expozícii hCG. Možnosťou zníženia expozície hCG je obmedzenie jeho použitia iba na spúšťaciu dávku, čím by sa zabránilo predĺženej expozícii prirodzeného hCG z tehotenstva. Pri metóde „freeze all“ sú po získaní oocytov všetky oocyty, embryá kryokonzervované a následný transfér prebieha v nestimulovanom cykle (16). Ďalšou a pravdepodobne najúčinnjšou stratégiou prevencie OHSS je nahradenie hCG GnRH antagonistami na spustenie konečného dozrievania oocytov. To zabezpečuje dostatočnú maturáciu oocytov a výrazne znižuje riziko OHSS. GnRH antagonistický spúšťač sa však môže aplikovať iba v protokoloch s využitím antagonistov GnRH, čo predstavuje menšiu skupinu cyklov (6,22). Do úvahy prichádza aj zníženie dávky hCG, čo však riziko neskorého nástupu OHSS neznižuje (6). Ďalšou možnosťou prevencie OHSS je podanie albumínu. Albumín zvyšuje onkotický tlak a pôsobí proti zvýšenej permeabilite

vyvolanej angiotenzínom II. Rovnako sa môže viazať aj na vazoaktívne látky, ako sú faktory súvisiace s reninangiotenzínovým systémom a vaskulárnym endotelovým rastovým faktorom (vascular endothelial growth factor - VEGF) (17).

### Patogenéza OHSS

Presný mechanizmus vzniku OHSS stále nie je úplne objasnený. Vyskytuje sa u žien, ktoré sú vystavené stimulácii receptorov luteinizačného hormónu. Až na zriedkavé výnimky, vzniká až po expozícii hCG, ktorý má výrazne dlhší polčas rozpadu ako luteinizačný hormón. Spôsobuje tak rozsiahlu luteinizáciu v granulózových bunkách v corpus luteum. To následne vedie k produkcii vazoaktívnych látok. Najvýznamnejší je VEGF, spôsobujúci zvýšenú vaskulárnu permeabilitu ovariálnych a peritoneálnych kapilár s následnou hemokoncentráciou (17,18).

VEGF, ktorý stimuluje vývoj nových krvných ciev a vaskulárnu hyperpermeabilitu interakciou s jeho VEGF receptorom 2 (VEGFR-2) je pravdepodobne najdôležitejším faktorom vzniku OHSS (19,20). Považuje sa za kľúčový pri indukcii hyperpermeability ovariálnych krvných ciev (21). Nadmerne sa vylučuje ako odpoveď na hCG a jeho väzba na receptor na endotelových bunkách vedie k zvýšenej vaskulárnej permeabilite s postupnými klinickými prejavmi OHSS (**Obr. 1**) (20,22). Platí, že s vyššími hladinami VEGF sa spája ťažší priebeh tohto ochorenia (3).

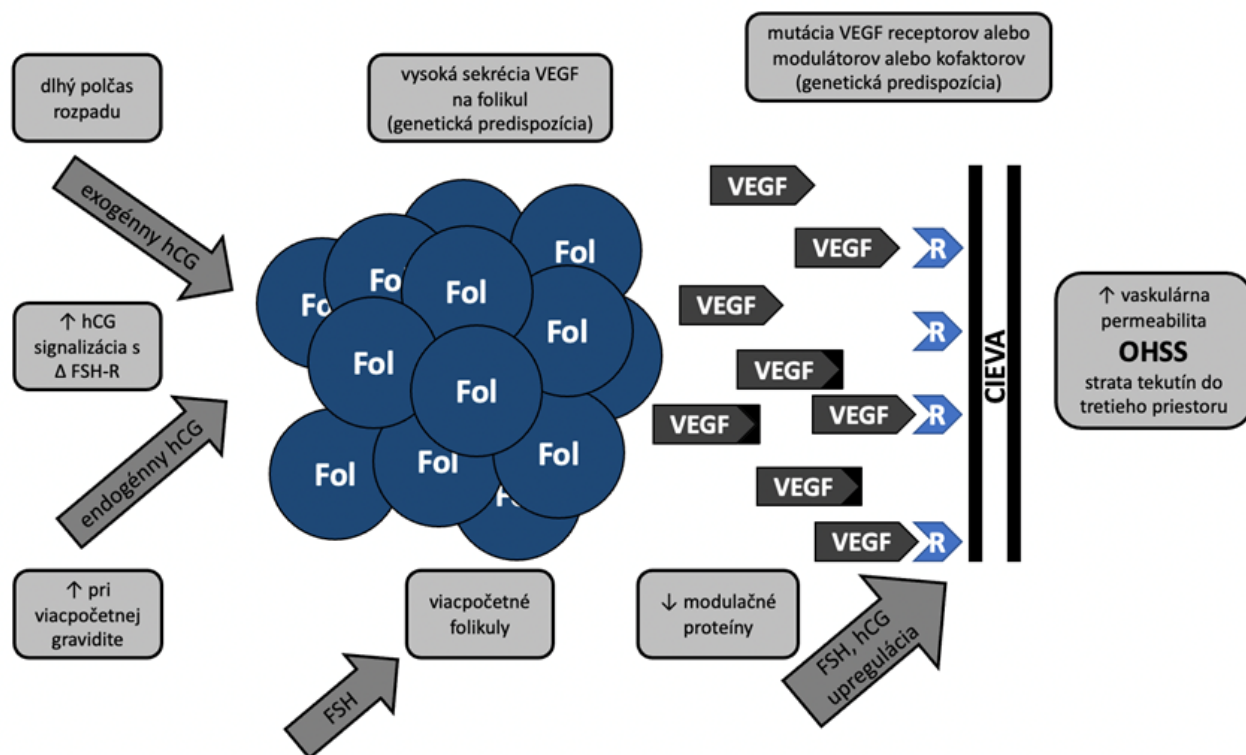
Gómez a kol. vo svojej štúdií na hyperstimulovaných potkanoch dokázali, že blokáda VEGFR-2 znižuje vaskulárnu permeabilitu (23). Existuje teda silný konsenzus, že inhibícia expresie VEGF môže redukovať výskyt OHSS (21). Štúdie o VEGF preukázali, že okrem jeho silného účinku na vaskulárnu permeabilitu má dôležitú úlohu vo folikulogéze a angiogéze v corpus luteum a endometriu a taktiež zohráva dôležitú úlohu v embryonálnej angiogéze (22).

Intraovariálny renín-angiotenzínový systém (RAS) je ďalším patofyziologickým mechanizmom podieľajúcim sa na vzniku OHSS. HCG aktivuje RAS, čo je potvrdené asociáciou vysokej aktivity renínu vo folikulárnej tekutine žien s OHSS (3). Medzi ďalšie mediátory zúčastňujúce sa patogenézy patrí angiotenzín II, inzulínu podobný rastový faktor-1 a interleukín-6 (6).

### Kabergolín

Začiatkom 90. rokov minulého storočia sa stal dostupným nový agonista dopamínu (23). Kabergolín priamo stimuluje D2-dopamínové receptory a pre jeho vyššiu afinitu k tomuto receptoru, menšiemu počtu závažných vedľajších účinkov a pohodlnejšej dávkovacej schéme oproti zaužíwanej liečbe, bromokriptínu, sa používa ako liek prvej voľby v liečbe hypofyzárnych prolaktinómov (25,26,27). Vďaka lepšej tolerancii sa čoraz častejšie používa aj ako účinná farmakologická terapia na zastavenie laktácie v dávke 1 mg do 24 až 48 hodín po pôrode alebo 0,5 mg dvakrát denne do podoby 2 dní (27).

Predpokladalo sa, že liečba agonistom dopamínového receptora, akým je kabergolín, môže viesť k zníženiu produkcie VEGF a následnému zníženiu OHSS.

**Obr. 1** Patogenéza OHSS - upravené podľa Humaidan P a kol. (5)

Existuje rastúci počet dôkazov, ktoré hodnotia podávanie agonistov dopamínu na zníženie závažnosti a výskytu OHSS (17). Viaceré štúdie preukázali, že podávanie kabergolínu môže znížiť výskyt OHSS u vysokorizikových pacientok (28).

Liečbu OHSS pomocou agonistu dopamínu popísali ako prví Ferrarettilho a kol. v roku 1992. Kabergolín bol podávaný 7 pacientkam trpiacim ťažkou formou OHSS. Uviedli regresiu prejavov tohto syndrómu do 48 hodín. Okrem toho, nezaznamenali žiadne nepriaznivé účinky na matku alebo plod. Dospeli tak k záveru, že dopamínová terapia by mohla priniesť prelom v liečbe OHSS (29). Baumgarten a kol. vo svojej metaanalýze zistili, že kabergolín znižuje výskyt stredne ťažkej až ťažkej formy OHSS. Taktiež uviedli, že neexistuje konsenzus o tom, kedy začať a kedy prestať podávať kabergolín alebo v akých dávkach ho podávať (10). Kamat a kol. popísali, že expresia VEGF v ľudských granulózových bunkách začína pred podaním hCG a vrcholí po jeho podaní (30). Na základe toho, Gaafar a kol. podávali vysokorizikovým pacientkam dávku 0,5 mg kabergolínu denne po dobu 8 dní od doby, kedy dominantný folikul dosiahol priemer 15 mm, čo je zvyčajne dva dni pred podaním hCG. Tento spôsob následne vyhodnotili ako účinnú prevenciu (22). Tehraninejad a kol. v randomizovanej kontrolnej štúdií porovnávali perorálne podávanie kabergolínu a intravenózne podávanie albumínu v prevencii OHSS. Zistili, že kabergolín nielen znižuje výskyt a závažnosť tohto ochorenia, ale je aj cenovo výhodnejší a bezpečnejší ako albumín (31). Podľa Cochranovej databázy z roku 2021 agonisty dopamínu, kabergolín, znižujú výskyt stredne ťažkej a ťažkej formy OHSS (32).

Gonadotropíny, lieky, ktoré sa používajú vo všetkých protokoloch ovariálnej stimulácie zvyšujú expresiu

VEGFR-2. Po podaní hCG sa jeho hladiny zvyšujú ďalej až na maximum. Hladiny VEGF lineárne korelujú s vaskulárnou permeabilitou. Väzba dopamínu na jeho receptor spôsobuje inhibíciu signalizácie VEGFR-2, ktorá je závislá od dávky. Okrem toho, vysoká expresia VEGF je spojená so zníženou produkciou dopamínu. Agonisti dopamínu zmenia VEGFR-2 na nedostupný pre VEGF, čím deaktivujú dráhu VEGF/VEGFR-2, čo následne vedie k zníženiu vaskulárnej permeability (33). Kabergolín teda spôsobuje inhibíciu fosforylácie VEGFR-2 a produkcie VEGF (19,34). Z animálnych štúdií vieme, že interakcia medzi VEGF a VEGFR-2 je nevyhnutná pre vývoj ovariálnych folikulov do predovulačného štádia a neskôr vo folikulo-genéze gonadotropínmi indukovanú angiogézu (35). To vyvoláva obavy, či podanie kabergolínu nemôže mať nežiaduci negatívny vplyv na dozrievanie oocytov, endometriálnu angiogézu, implantáciu a mieru gravidity, najmä, ak sa podáva pred odberom oocytov. Avšak hCG, často používaný na spustenie ovulácie v cykloch IVF, zvyšuje hladinu proteínu VEGF zvýšením koncentrácií mRNA VEGF v bunkách ovariálnych granulóz (28).

Podľa Cochranovej databázy z roku 2021 v súčasnosti neexistujú žiadne dôkazy o tom, že by kabergolín ovplyvňoval výsledky gravidity, teda mieru implantácie, gravidity a potratovosti (32). Zároveň neboli doteraz popísané žiadne vedľajšie účinky na matku a plod vo včasných fázach gravidity (34). Ďalšou obavou sú jeho možné dlhodobé účinky na zdravie matky a novorodenca. Zdá sa, že srdcové chlopne, ktoré sú postihnuté u pacientov s Parkinsonovou chorobou v dôsledku liečby agonistami dopamínu, nie sú ovplyvnené dávkou, ktorá sa používa pri OHSS a ktorá je podobná dávke používanej na liečbu pacientov trpiacich prolaktinómom (33).

V súčasnej dobe však stále neexistuje štandardizovaný protokol na podávanie kabergolínu u rizikových pacientok (28). Rôzne štúdie ukázali, že podávanie kabergolínu (0,5 mg/deň) od dňa podania hCG u vysokorizikových žien môže znížiť výskyt a závažnosť včasnej formy OHSS v cykloch IVF s použitím agonistov gonádoliberínov, ale nemôže ohroziť mieru gravidity (19). Podľa Cochranovej databázy bola dĺžka podávania kabergolínu u rôznych autorov rôzna, avšak najčastejšie po dobu siedmich alebo ôsmich dní (32).

## Záver

Kabergolín sa javí ako účinná profylaktická, rovnako ako aj terapeutická metóda liečby OHSS. Keďže v súčasnosti ešte stále nemáme objasnenú presnú etiológiu OHSS, budú potrebné ďalšie štúdie, ktoré stanovia nie len účinnosť, ale najmä presné dávkovanie s cieľom objasniť tento potenciálny profylaktický a terapeutický potenciál.

## Literatúra

1. Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Aug;28(4):236-41
2. Nastri ON, Ferriani RA, Rocha IA, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Feb;27(2-3):121-8
3. Jahromi BN, Parsanezhad ME, Shomali Z, et al. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran J Med Sci.* 2018 May;43(3):248-260
4. Timmons D, Montrieff T, Koyfman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2019 Aug;37(8):1577-1584
5. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):389-400
6. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod.* 2016 Sep;31(9):1997-2004
7. Krishnakumar S, Kuris S, Kaveri R, et al. Spontaneous OHSS in a Young Adolescent: A Diagnostic Dilemma. *J Obstet Gynaecol India.* 2020 Jun;70(3):237-239
8. Dey AK, Dubey A, Mittal K, et al. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome - understanding the dilemma. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(8):587-9
9. Farkas B, Boldizsar F, Bohonyi N, et al. Comparative analysis of abdominal fluid cytokine levels in ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *J Ovarian Res.* 2020 Mar 5;13(1):25
10. Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, et al. 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(3):168-74
11. Shrem G, Steiner N, Balayla J, et al. Use of cabergoline and post-collection GnRH antagonist administration for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2019 Sep;39(3):433-438
12. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Lien YR, Chen SU, Yang YS. Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011 Mar;50(1):2-10
13. Nouri K, Ott J, Lenart C, et al. Predictors of Paracentesis in Women with Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(6):504-511
14. Marca AL, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014 Jan-Feb;20(1):124-40
15. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Apr 24;10:32
16. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Apr;45(4):377-93
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016 Dec;106(7):1634-1647
18. Schirmer DA 3rd, Kulkarni AD, Zhang Y, et al. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril.* 2016 Dec;106(7):1634-1647
19. Kılıç N, Özdemir Ö, Başar HC, et al. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment

- cycles: A randomized controlled study. *Avicenna J Med.* 2015 Oct-Dec;5(4):123-7
20. Ferrero H, García-Pascual CM, Gómez R, et al. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in vitro: implications for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with dopamine receptor 2 agonists. *Fertil Steril.* 2014 May;101(5):1411-8
  21. Wang B, Wang J, Liu Y, et al. sRAGE downregulates the VEGF expression in OHSS ovarian granulosa cells. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Sep;37(9):836-840
  22. Gaafar S, El-Gezary D, Maghraby HAE. Early onset of cabergoline therapy for prophylaxis from ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A potentially safer and more effective protocol. *Reprod Biol.* 2019 Jun;19(2):145-148
  23. Gómez R, Simón C, Remohí J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology.* 2002 Nov;143(11):4339-48
  24. Tulloch KJ, Dodin P, Tremblay-Racine F, et al. Cabergoline: a review of its use in the inhibition of lactation for women living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2019 Jun;22(6):e25322
  25. Shaltout A, Shohyab A, Youssef MAFM. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec;165(2):254-8
  26. Yang Y, Boucoiran I, Tulloch KJ, et al. Is Cabergoline Safe and Effective for Postpartum Lactation Inhibition? A Systematic Review. *Int J Womens Health.* 2020 Mar 9;12:159-170
  27. Harris K, Murphy KE, Horn D, et al. Safety of Cabergoline for Postpartum Lactation Inhibition or Suppression: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Mar;42(3):308-315
  28. Rubinfeld ES, Dahan MH. Does the timing of cabergoline administration impact rates of ovarian hyperstimulation syndrome? *Obstet Gynecol Sci.* 2021 Jul;64(4):345-352
  29. Ferraretti AP, Gianaroli L, Diotallevi L, et al. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1992 Feb;7(2):180-3
  30. Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, et al. 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 Jan;146(1):157-65
  31. Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipoor A, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(3):259-264
  32. Tang H, Mourad SM, Wang A, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 14;4(4):CD008605
  33. Kalampokas T, Creatsas G, Kalampokas E. Cabergoline as treatment of ovarian hyperstimulation syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Feb;29(2):98-100
  34. Hortu I, Karadadas E, Ozceltik G, et al. Oxytocin and cabergoline alleviate ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by suppressing vascular endothelial growth factor (VEGF) in an experimental model. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Apr;303(4):1099-1108
  35. Zimmermann RC, Hartman T, Kavic S, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis is essential for gonadotropin-dependent follicle development. *J Clin Invest.* 2003 Sep;112(5):659-69