

Το Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών

Ν. Πράπας, Α. Καρκανάκη, Ι. Πράπας, Ι. Καλογιαννίδης, Η. Κατσίκης, Δ. Πανίδης

Δ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστήμιου Θεσσαλονίκης,
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Νικόλαος Πράπας, Αγίου Βασιλείου 4, 54250 Χαριλάου, Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310-325525, 2310-892140, Fax: 2310-992870, 2310-325765,
E-mail address: iakentro@otenet.gr

Περίληψη

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών είναι μια ιατρογενής παθολογική κατάσταση. Αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή της πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η διάγνωση του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών γίνεται με βάση την κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα που είναι χαρακτηριστικά. Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται οι νεότερες απόψεις για την παθοφυσιολογία της νόσου και δεδομένα για την επιδημιολογία, τις μορφές, την πρόληψη, την πρόβλεψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, αγγειακός παράγοντας αύξησης του ενδοθηλίου, γοναδοτροπίνες, GnRH-αγωνιστής, ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη

Εισαγωγή

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian HyperStimulation Syndrome-OHSS) αποτελεί σπάνια ιατρογενή επιπλοκή, που παρατηρείται κατά την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες σε ανωθυλακιορρηκτικές γυναίκες ή κατά την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Delvigne and Rozenberg, 2003). Σπανιότερα το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών μπορεί να συμβεί αυτόματα ύστερα από φυσιολογική σύλληψη (Rotmensch et al., 1989; Lipitz et al., 1996; Di Carlo et al., 1997).

Το σύνδρομο είναι γνωστό από το 1943, οπότε άρχισε η χρήση των εξωγενών γοναδοτροπινών για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (Rydberg et al., 1943). Η αρχική του ονομασία ήταν 'syndrome d' hyperlutéinisation massive des ovaires'. Οι πρώτες περιπτώσεις θανάτων από το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών αναφέρθηκαν το 1951 από τον Gotzsche (Esteban-Altirriba, 1961) και, αργότερα, το 1958 από τον Figueroa-Casas και τους συνεργάτες του (Figueroa-Casas et al., 1958). Ο Le Dall στη διατριβή του (Le Dall, 1957), περιέγραψε το σύνδρομο και περιστατικά σε σοβαρή κατάσταση, που αντιμετωπίστηκαν είτε με λαπαροτομία και

ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή με διάτρηση των ωοθυλακίων και, στη συνέχεια, συρραφή των ωοθηκών. Η oligουρία και η νεφρική ανεπάρκεια αποτελούσαν τις σημαντικότερες επιπλοκές, οι οποίες οδηγούσαν συνήθως στο θάνατο.

Επιδημιολογία

Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών στις γυναίκες που υποβάλλονται σε πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας είναι περίπου 4%, ενώ η σοβαρή μορφή του συνδρόμου παρατηρείται στο 0.25% των γυναικών. Ο κίνδυνος για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κυμαίνεται από 1% έως 10%, με τη σοβαρή μορφή να κυμαίνεται από 0.5% έως 2% (Forman et al., 1990; Navot et al., 1992; Medical Research International, 1992). Το μεγάλο εύρος στη συχνότητα μπορεί να ερμηνευτεί από τα διαφορετικά πρωτόκολλα πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας και από την υπάρχουσα ασάφεια στην κατάταξη της βαρύτητας των περιστατικών.

Παράγοντες κινδύνου

Το συνεχώς αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον για το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών οδήγησε στο λεπτομερειακό έλεγχο των περιπτώσεων και στη μελέτη των παραγόντων κινδύνου προκειμένου να μειωθεί η επίπτωσή του. Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την εμφάνιση του συνδρόμου φαίνονται στον Πίνακα 1.

1. Ηλικία: Η νεαρή ηλικία φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Βιβλιογραφικά δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι οι γυναίκες που εμφάνισαν το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών ήταν σημαντικά νεότερες από εκείνες των ομάδων ελέγχου (Delvigne et al., 1993; Enskog et al., 1999). Είναι ενδεχόμενο ότι τα ωοθυλάκια των νεότερων γυναικών διαθέτουν μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων της FSH (FSHr). Επιπλέον, οι ωοθήκες των νεότερων γυναικών περιέχουν περισσότερα ωοθυλάκια. Οι δυο αυτοί λόγοι οδηγούν σε εντονότερη διέγερση των ωοθηκών από τις γοναδοτροπίνες (Delvigne and Rozenberg, 2002).

2. Δείκτης μάζας σώματος (BMI): Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών έχουν χαμηλότερο μέσο βάρος από εκείνο των ομάδων των μαρτύρων (Navot et al., 1988). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που στηρίζουν τη θέση

ότι ο δείκτης μάζας σώματος δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Lewis et al., 1990; Delvigne et al., 1993).

3. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS): Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί τη συνηθέστερη, ίσως, ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, που χαρακτηρίζεται από χρόνια ανωοθυλακιορρηξία ή oligoωοθυλακιορρηξία και βιοχημική ή κλινική υπερανδρογοναιμία. Υψηλό ποσοστό γυναικών με PCOS εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιαιμία, με αποτέλεσμα το PCOS να θεωρείται τμήμα του μεταβολικού συνδρόμου (Ehrman et al., 2005). Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες με πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών και με βιοχημική ή κλινική υπερανδρογοναιμία εμφανίζουν συχνότερα το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Η υπερηχογραφική εικόνα της ωοθήκης είναι χαρακτηριστική κομβολογιοειδής με περισσότερα από 11 ωοθυλάκια, διαμέτρου μικρότερης των δέκα χιλιοστών. (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2003)

4. Αλλεργία: Στη μελέτη του Enskog και των συνεργατών του (Enskog et al., 1999) βρέθηκε ότι οι ασθενείς με το σύνδρομο της υπερδιέγερσης των ωοθηκών παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό αποπία (56% έναντι 2% της ομάδας ελέγχου). Εγινε, λοιπόν, η υπόθεση ότι στην εκδήλωση του συνδρόμου μπορεί να ενέχονται ανοσολογικοί μηχανισμοί, που συμβάλλουν στην ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης παρά την έλλειψη αλλεργιογόνου ερεθίσματος. Είναι ενδεχόμενο η ανοσολογική ευαισθησία των γυναικών να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την εξέλιξη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

5. Παράγοντες που σχετίζονται με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής: Οι υψηλές δόσεις εξωγενών γοναδοτροπινών, καθώς και τα υψηλά ή ταχέως αυξανόμενα επίπεδα οιστραδιόλης (>2500pg/ml) του ορού συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Άλλοι παράγοντες που συνδέονται με το σύνδρομο είναι η ανεύρεση πολλών ωοθυλακίων στο υπερηχογράφημα και, συνεπώς, ο μεγάλος αριθμός ωαρίων που λαμβάνονται κατά την ωοληψία. Πολύ σημαντικός είναι και ο ρόλος της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), που χορηγείται με σκοπό είτε την πυροδότηση της ωοθυλακιορρηξίας ή την υποστήριξη της εκκριτικής φάσης του κύκλου. Η εγκυμοσύνη αυξάνει τη βαρύτητα και τη

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με την εμφάνιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών.

Αυξημένος κίνδυνος	Μειωμένος κίνδυνος
• Νεαρή ηλικία <35 ετών	• Μεγάλη ηλικία >35χρ.
• Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	• Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
• Χαμηλό σωματικό βάρος	• Φυσιολογικό βάρος
• Υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης	• Χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης
• Ταχεία άνοδος της οιστραδιόλης	• Φυσιολογικός ρυθμός αύξησης E2
• Πολλαπλά ωοθυλάκια	• Μικρός αριθμός ωοθυλακίων
• Πολλαπλά ωοθυλάκια στην περιφέρεια της ωοθήκης με αποτέλεσμα την κομβολογιοειδή όψη των ωοθηκών	• Ομοιόμορφη όψη της ωοθήκης
• Εγκυμοσύνη	• Μη επίτευξη εγκυμοσύνης
• Χορήγηση hCG	• Χορήγηση προγεστερόνης
• Προτόκολλο με GnRH-αγωνιστή	• Χορήγηση κιτριικής κλομιφένης
• Μεγάλες δόσεις γοναδοτροπινών	• Χορήγηση ανασυνδυασμένης FSH
• Ιστορικό OHSS	• Απουσία ιστορικού OHSS
• Ιστορικό θρομβοφιλίας	• Απουσία ιστορικού θρομβοφιλίας
• Μύλη κύηση	
• Πολλαπλή εγκυμοσύνη	

διάρκεια των συμπτωμάτων του συνδρόμου και, ιδιαίτερα, η πολύδυμη και η μύλη κύηση (Ludwig et al., 1998; Mathur et al., 2000).

Κατάταξη

Η πρώτη κατάταξη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων έγινε το 1967 (Rabau et al., 1967). Μέχρι σήμερα έχουν προταθεί πέντε συνολικά τύποι κατάταξης. Οι τρεις τελευταίοι χρονολογικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Σκοπός της κατάταξης είναι η μελέτη της συχνότητας του συνδρόμου στους διαφορετικούς βαθμούς του, προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων πρόληψης. Φυσικά, η κατάταξη διευκολύνει και το σχεδιασμό της αντιμετώπισης σε κάθε περίπτωση, ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου.

Το σύνδρομο μπορεί να διακριθεί σε πρώιμα και όψιμα εγκατεστημένο ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων.

Παθοφυσιολογία

Μέχρι πρόσφατα, αποτελούσε κοινή πεποίθηση ότι το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι πιθανή επιπλοκή της πρόκλησης ωοθηλακιορρηξίας,

ανεξάρτητα από το φαρμακευτικό σχήμα θεραπείας. Στην πεποίθηση αυτή συνετέλεσε η επίταση των συμπτωμάτων του συνδρόμου από τη χρήση ολοένα και πιο δραστικών πρωτοκόλλων, καθώς εξελίσσονταν οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Τα τελευταία χρόνια, η παθοφυσιολογία του συνδρόμου έγινε περισσότερο κατανοητή με τη βοήθεια των τεχνικών της μοριακής βιολογίας και της γενετικής. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι για τα συμπτώματα του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών ευθύνεται, πιθανόν, η μετάλλαξη στο εξόνιο 10 του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της FSH. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης αυτής είναι ο υποδοχέας της FSH να δείχνει αυξημένη ευαισθησία στη χοριονική γοναδοτροπίνη (Daelemans et al., 2004). Η έκφραση του FSHr παραμένει σταθερή στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων (Simoni et al., 1997). Αντίθετα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η έκφραση του FSHr μειώνεται δραστικά στο ωχρό σωματίο. Ταυτόχρονα, διακόπτεται σχεδόν πλήρως η έκκριση των υποφυσιακών γοναδοτροπινών. Ωστόσο, ο μεταλλαγμένος υποδοχέας της FSH των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων συνεχίζει να διεγείρεται από την hCG της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα την αύξηση και την ωχρινιοποίηση των ωοθυλακίων, γεγονότα που οδηγούν στην έκκριση

Πίνακας 2. Κατάταξη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθηκών με βάση τη βαρύτητα των ευρημάτων.

	Ηπιας βαρύτητας	Μέτριας βαρύτητας	Σοβαρής βαρύτητας
Golan et al. (1989)	Βαθμός 1: κοιλιακή διάταση και δυσφορία Βαθμός 2: + ναυτία, έμετος, διάρροια, μέγεθος ωθηκών 5-12εκ.	Βαθμός 3: + υπερηχογραφικά διαπιστωμένος ασκίτης	Βαθμός 4: + κλινικά διαπιστωμένος ασκίτης, υδροθώρακας, δύσπνοια Βαθμός 5: + αιμοσυμπύκνωση, διαταραχές πηκτικότητας, μειωμένη νεφρική λειτουργία
Navot et al. (1992)			Σοβαρή μορφή: ασκίτης, υδροθώρακας, ολιγουρία, κρεατινίνη 1-1.5, ηπατική δυσλειτουργία, οίδημα ανά σάρκα, Ht > 45%, WBC > 15000 Κρίσιμη μορφή: ασκίτης υπό τάση, υδροθώρακας, Ht > 55, WBC > 25000, κρεατινίνη > 1.6, ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια, θρομβοεμβολικά φαινόμενα, ARDS
Rizk and Aboulghar (1999)		Δυσφορία, πόνος, ναυτία, υπερηχογραφικά διαπιστωμένος ασκίτης και αύξηση μεγέθους ωθηκών, αιματολογική και βιοχημική εικόνα: φυσιολογικές	Βαθμός Α: δύσπνοια, ολιγουρία, ναυτία, έμετος, διάρροια, ασκίτης, υδροθώρακας, βιοχημική εικόνα: φυσιολογική Βαθμός Β: + ασκίτης υπό τάση, υπέρμετρα διογκωμένες ωθήκες, αυξημένος αιματοκρίτης και κρεατινίνη, ηπατική δυσλειτουργία Βαθμός Γ: + ARDS, ηπατική ανεπάρκεια, φλεβοθρόμβωση

+: τα προηγούμενα και

Ht: αιματοκρίτης

WBC: λευκά αιμοσφαίρια

ARDS: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων

αγγειοδραστικών παραγόντων (Delbaere et al., 1994). Στους παράγοντες αυτούς ανήκει ο αγγειακός παράγοντας αύξησης του ενδοθηλίου (VEGF), η αγγειοτασίνη II και διάφορες ιντερλευκίνες. Η έκκριση των αγγειοδραστικών παραγόντων προκα-

λεί αγγειογένεση (όπως άλλωστε και κατά την εκκριτική φάση του κύκλου), σε πολύ μεγαλύτερο όμως βαθμό, λόγω της υπερπαραγωγής τους. Τελικά, προκαλείται τοπική φλεγμονώδης αντίδραση με συνέπεια την αύξηση της διαπερατότητας των αγ-

γείων και την εμφάνιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Hock and Seifer, 2000).

Η μετάλλαξη του υποδοχέα της FSH είναι πιθανόν να μην ευθύνεται για όλες τις περιπτώσεις αυτόματης εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών ύστερα από φυσιολογική εγκυμοσύνη. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι τα υψηλά επίπεδα hCG μπορούν να διεγείρουν τους FSHr και TSHr in vitro. Το εύρημα αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι είναι ενδεχόμενο τα υψηλά επίπεδα hCG να ευθύνονται για ορισμένες περιπτώσεις συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται από την εμφάνιση ορισμένων περιπτώσεων υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Schubert et al., 2003; Smits et al., 2003; Vischer et al., 2003). Έχει, ακόμα, βρεθεί ότι η hCG in vivo, σε υψηλά επίπεδα, ενεργοποιεί τους υποδοχείς της TSH και προκαλεί υπερθυρεοειδισμό σε ορισμένες γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη (Glinoe et al., 1997).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ hCG και υποδοχέων της FSH μπορεί να αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την αυτόματη εκδήλωση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Έτσι, μπορεί να ερμηνευθεί και η καθυστερημένη αυτόματη εμφάνιση του συνδρόμου σε σχέση με την ιατρογενή επιπλοκή που εκδηλώνεται νωρίτερα. Είναι πιθανόν η διέγερση του μεταλλαγμένου υποδοχέα της FSH να πυροδοτείται από μια ορισμένη συγκέντρωση hCG, σαφώς χαμηλότερη από εκείνη που απαιτείται για τη διέγερση του φυσιολογικού μη μεταλλαγμένου υποδοχέα της FSH, η οποία διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης (Delbaere et al., 2004).

Ο VEGF φαίνεται να είναι ο σημαντικότερος μεσολαβητής για την πυροδότηση του συνδρόμου. Προκαλεί ισχυρή διέγερση του ενδοθηλίου των αγγείων και παίζει, ενδεχομένως, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου, στη λειτουργία του ωχρού σωματίου και στην ωοθηκική αγγειογένεση. Τα επίπεδα του VEGF είναι υψηλότερα στις βαρύτερες μορφές του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Η χορήγηση ανασυνδυασμένου VEGF προκαλεί φαινόμενα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου, τα οποία αναστρέφονται με τη χρήση ειδικού αντι-VEGF ορού (Neulen et al., 1995).

Πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν στοιχεία που στηρίζουν την άποψη ότι η hCG αυξάνει τα επίπεδα του VEGF, διεγείροντας την έκφραση των γονιδίων του στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι πολλοί ακόμη παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται στη δημιουργία του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών άμε-

σα ή έμμεσα, μέσω της αύξησης του VEGF. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες είναι η αγγειοτασίνη 2, ο προσομοιάζων προς την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας- 1 (IGF-1), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), οι μετατρεπτικοί αυξητικοί παράγοντες α και β (TGF α , TGF β), ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (BFGF), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), η ιντερλευκίνη 1 β (IL-1 β) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) (Hock and Seifer, 2000; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2003).

Κλινική εικόνα

Η αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών προκαλεί αρχικά δυσφορία της γυναίκας, που εντοπίζεται στο υπογάστριο και, στη συνέχεια, κοιλιακή διάταση και πόνο, ναυτία, έμετο και σπάνια διάρροια, που παρουσιάζεται συνήθως μέσα σε 48 ώρες από τη χορήγηση της hCG, (Shanbhag et al., 2002).

Ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός, που ευθύνεται για την εκδήλωση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, είναι η έξοδος υγρού από τον ενδοαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο, ως αποτέλεσμα της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και της αγγειοδιαστολής. Η μαζική συγκέντρωση εξιδρώματος εκδηλώνεται κλινικά με τη δημιουργία ασκίτη, πλευριτικής και περικαρδιακής συλλογής, με διαταραχές στους ηλεκτρολύτες, ολιγουρία, αιμοσυμπύκνωση και υποογκαιμία. Η υποογκαιμία μπορεί να συνοδεύεται από καταπληξία (Schencer et al., 1978; Balasch et al., 1996; Shanbhag et al., 2002).

Η πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου είναι η εμφάνιση μικρής ποσότητας ασκίτικου υγρού που διακρίνεται στο κοιλικό υπερχογράφημα. Ωστόσο, δύσκολα διακρίνεται από την αιμορραγία που προκαλείται συνήθως κατά την ωοληψία. Σπανιότατα, ο ασκίτης εμφανίζεται πριν από την έβδομη ημέρα από τη χορήγηση της hCG (Delvigne and Rozenberg, 2003).

Οι παραπάνω διαταραχές οδηγούν σε κυκλοφορική δυσλειτουργία που διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Οι νεφροί, προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η αιμάτωσή τους, εκκρίνουν αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες. Ταυτόχρονα, γίνεται κατακράτηση νατρίου και ύδατος που εντείνει το οίδημα (Balasch et al., 1996).

Η αναπνευστική δυσχέρεια, που παρουσιάζουν οι

ασθενείς στο πλαίσιο του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, προκύπτει από τον περιορισμό της ζωτικής χωρητικότητας, λόγω του ασκίτη, του μεγάλου μεγέθους των ωοθηκών και του παραλυτικού ειλεού, καταστάσεις που ανυψώνουν το διάφραγμα, και σπανιότερα λόγω της πλευριτικής ή της περικαρδιακής συλλογής. Σε περιπτώσεις πλευριτικής συλλογής ενδέχεται να παρατηρηθεί ατελεκτασία στα κατώτερα πνευμονικά πεδία (Levin et al., 1995).

Το συχνότερο σύμπτωμα είναι η δύσπνοια, που συνδυάζεται με ταχύπνοια και μεταβολή των πνευμονικών ήχων κατά την ακρόαση. Σπανιότερες πνευμονικές επιπλοκές αποτελούν το πνευμονικό οίδημα, η ενδοκυψελιδική αιμορραγία, ο πνευμονικός εμβολισμός και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (Abramov et al., 1999a). Αξιοσημείωτο είναι το υψηλό ποσοστό αναπνευστικών λοιμώξεων, οι οποίες, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, εντοπίζονται στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα. Αιτιολογικοί μικροβιακοί παράγοντες που ευθύνονται για τις αναπνευστικές λοιμώξεις είναι η ψευδομονάδα, η κλεμπσιέλα, ο πρωτέας, ο χρυσίζοντας σταφυλόκοκκος και ο πνευμονιόκοκκος. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αναπνευστικών λοιμώξεων είναι ο μειωμένος αερισμός των πνευμόνων και η υπογαμμασφαιριναιμία (Abramov et al., 1998; Abramov et al., 1999b).

Η πλευριτική συλλογή είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και συνυπάρχει με ασκίτη (Levin et al., 1995). Όταν η πλευριτική συλλογή είναι ετερόπλευρη εντοπίζεται κυρίως δεξιά. Σημειώνεται ότι έχει αναφερθεί και θάνατος από τη συμπίεση του μεσοθωρακίου (Thomas et al., 2003). Σε μικρό ποσοστό (4.5%) των σοβαρών περιπτώσεων του συνδρόμου απαιτείται παρακέντηση για την εξασφάλιση ικανοποιητικής λειτουργίας της αναπνοής (Golan et al., 1989; Abramov et al., 1999a).

Η πλευριτική συλλογή θεωρείται αποτέλεσμα της περιτοναϊκής συλλογής, από την οποία διαφεύγει υγρό είτε μέσω της λεμφικής οδού ή λόγω ανατομικής ανωμαλίας του διαφράγματος, που επιτρέπει την επικοινωνία με τη θωρακική κοιλότητα. Η ερμηνεία αυτή αμφισβητείται από ορισμένους ερευνητές, επειδή αναφέρονται περιπτώσεις γυναικών με υδροθώρακα χωρίς ασκίτη (Man et al., 1997; Wood et al., 1998; Roden et al., 2000).

Η εργαστηριακή διερεύνηση του πλευριτικού υγρού δείχνει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις πρόκειται για εξίδρωμα, ενώ σε άλλες για διίδρωμα. Η παρατήρηση αυτή είναι, ενδεχομένως, ενδεικτική

της συμβολής περισσότερων του ενός μηχανισμών στην παθογένεια του υδροθώρακα (Wood et al., 1998; Rabinerson et al., 2000).

Ηπατικές διαταραχές παρουσιάζονται στο 25%, περίπου, των γυναικών με το σύνδρομο της υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Στις περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της οξαλοξικής και πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης αυξάνονται σημαντικά και οι τιμές της γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης αυξάνονται σε μικρότερο βαθμό. Οι συγκεντρώσεις των παραπάνω ενζύμων επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα ύστερα από την υποχώρηση του συνδρόμου (Forman et al., 1990; Fabregues et al., 1999). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλούνται οι ηπατικές ανωμαλίες παραμένει αδιευκρίνιστος.

Σημαντική κλινική εκδήλωση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών αποτελεί η πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών. Οι ανοσοσφαιρίνες με μοριακό βάρος μικρότερο των 200000Da περνούν από το πλάσμα του αίματος στον τρίτο χώρο (Abramov et al., 1999b). Έτσι, ενώ στο αίμα παρατηρείται ελάττωση των τιμών της IgA και της IgG, στο περιτοναϊκό υγρό εμφανίζεται αύξηση. Τονίζεται, πάντως, ότι οι ανοσοσφαιρίνες IgM, οι οποίες έχουν μεγαλύτερο μοριακό βάρος, δεν εγκαταλείπουν τον ενδοαγγειακό χώρο. Η ελάττωση των επιπέδων της IgA και της IgG στο αίμα δικαιολογεί το αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων που εμφανίζουν οι γυναίκες με το σύνδρομο της υπερδιέγερσης των ωοθηκών και που αφορούν το ουροποιητικό, κυρίως, σύστημα (Abramov et al., 1999b).

Τα θρομβοεμβολικά φαινόμενα αποτελούν την τελική επιπλοκή του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, η οποία, παρά την κατάλληλη αγωγή, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Η θρόμβωση είναι εκδήλωση της διαταραχής της αιμόστασης σε τοπικό επίπεδο.

Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι η ακριβής αιτία της αγγειακής θρόμβωσης, που συνδέεται με το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, δεν είναι γνωστή, μολονότι τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου, δηλαδή η υπεροιστρογοναιμία, η αιμοσυμπύκνωση και η φλεβική στάση, εξηγούν εν μέρει το φαινόμενο.

Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αφορούν συχνότερα τις φλέβες (65.7%) και σπανιότερα τις αρτηρίες (34.3%). Επιπλέον, εντοπίζονται συχνότερα στο άνω τμήμα του σώματος (83%) και σπανιότερα στο κάτω τμήμα (17%) (Delvigne and Rosenberg, 2003). Ανάμεσα στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το

76.3% που υπέστη θρόμβωση παρουσίαζε το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωθηκών με συμπτώματα αυξημένης βαρύτητας. Στις περιπτώσεις που επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη, το ποσοστό θρόμβωσης αυξάνεται ακόμη περισσότερο (85%). Θρομβοεμβολικά επεισόδια παρατηρούνται και σε γυναίκες με συμπτώματα ήπιας βαρύτητας, καθώς και σε έγκυες γυναίκες χωρίς άλλες επιπλοκές (Delvigne and Rosenberg, 2003).

Το χρονικό διάστημα εμφάνισης των θρομβώσεων παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης της επιπλοκής αυτής κατά την ημέρα της ωοληψίας. Ακόμη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θρομβώσεων την εικοστή εβδομάδα της εγκυμοσύνης, οπότε έχουν παρέλθει τα συμπτώματα του συνδρόμου, και, συνήθως, δεν υπάρχει αιμοσυμπύκνωση (Belaen et al., 2001).

Δείκτες του ινωδολυτικού συστήματος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μελετήθηκαν από πολλούς ερευνητές (Kim et al., 1981; Manaka et al., 1991; Aune et al., 1991; Ryo et al., 1999). Οι ερευνητές αυτοί ανέφεραν αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου, των D-διμερών (D-dimers) και των συμπλόκων θρομβίνης-αντιθρομβίνης. Αντίθετα, παρατήρησαν χαμηλές τιμές της αντιθρομβίνης (AT3) και της ινωδολυτικής δραστηριότητας. Οι χαμηλές τιμές της ινωδολυτικής δραστηριότητας εκφράζονται με την αύξηση του χρόνου θρομβόλυσης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκε η ύπαρξη γενετικών μεταλλάξεων σε γυναίκες που νοσηλεύονταν για σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωθηκών (Dulitzky et al., 2002). Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής προσδιόρισαν τα επίπεδα της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S, των φωσφολιπιδικών αντισωμάτων, καθώς και την ύπαρξη μετάλλαξης στο γονίδιο του παράγοντα Leiden. Τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι το 85% των γυναικών ήταν φορείς ενός, τουλάχιστον, από τους παραπάνω δείκτες θρομβοφιλίας. Επιπλέον, όλα τα θρομβωτικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε γυναίκες οι οποίες παρουσίαζαν θετικούς περισσότερους από έναν δείκτες θρομβοφιλίας. Τέλος, το 27% των μαρτύρων ήταν φορείς ενός δείκτη θρομβοφιλίας και καμία δεν εμφάνιζε θετικό περισσότερο από ένα δείκτη.

Πρόληψη

Για την πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθηκών είναι απαραίτητη η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου για κάθε γυναίκα και η εξατο-

μίκευση της αγωγής, έτσι ώστε να επιτευχθεί εγκυμοσύνη. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την αποφυγή του συνδρόμου, όταν οι ωθήκες βρίσκονται σε υψηλό βαθμό διέγερσης και ο σχετικός κίνδυνος για τη γυναίκα είναι μεγάλος, είναι η διακοπή της χορήγησης γοναδοτροπινών, με αποτέλεσμα την ακύρωση του κύκλου. Διακόπτεται, δηλαδή, η χορήγηση εξωγενούς FSH και στον επόμενο κύκλο μειώνεται η δόση της FSH (Delvigne and Rozenberg, 2002).

Στις περιπτώσεις που επιδιώκεται εγκυμοσύνη με φυσιολογική επαφή, επιβάλλεται είτε αποχή από σεξουαλική επαφή ή χρησιμοποίηση αντισυλληπτικής μεθόδου (μέθοδος φραγμού), γιατί η εγκυμοσύνη θα πυροδοτήσει την έναρξη και θα επιτείνει τα συμπτώματα του συνδρόμου. Η προφύλαξη πρέπει να παρατείνεται για αρκετές ημέρες, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί περίπτωση αυτόματης ωθηλακιορρηξίας 11 ημέρες ύστερα από τη λήξη της χορήγησης γοναδοτροπινών (Lipitz et al., 1991).

Η διακοπή της χορήγησης γοναδοτροπινών (coasting) αποτελεί μια κλινικά δραστική προσέγγιση για τη μείωση της επίπτωσης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωθηκών αυξημένης βαρύτητας. Στις γυναίκες αυτές τα ποσοστά γονιμοποίησης και εμφύτευσης είναι παρόμοια με εκείνα γυναικών που απαντούν φυσιολογικά στις γοναδοτροπίνες και δεν υποβάλλονται στη διαδικασία αυτή, ιδιαίτερα όταν η διακοπή της χορήγησης των γοναδοτροπινών είναι <4 ημέρες. Καθημερινοί προσδιορισμοί της οιστραδιόλης ορού αποτελούν σημαντικό στοιχείο για τον καθορισμό της ημέρας κατά την οποία θα χορηγηθεί η hCG ή η LH. Σημειώνεται ότι η χορήγηση των GnRH-αναλόγων συνεχίζεται κατά τις ημέρες της διακοπής των γοναδοτροπινών.

Τρεις παράγοντες είναι σημαντικοί για την επιλογή του χρόνου έναρξης και διακοπής της χορήγησης των γοναδοτροπινών (coasting). Η συγκέντρωση της οιστραδιόλης, η οποία αντανάκλα το συνολικό παραγωγικό πληθυσμό των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας, ο αριθμός των ωοθυλακίων, που δηλώνει τη δυνατότητα των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας για πολλαπλασιασμό, και η διάμετρος των μεγαλύτερων ωοθυλακίων.

Οι περισσότερες μελέτες ξεκινούν το coasting όταν τα επίπεδα της οιστραδιόλης ξεπεράσουν τα 2500-3000pg/ml, δεδομένου ότι η οιστραδιόλη συνεχίζει να αυξάνεται για μια με δυο ημέρες ύστερα από τη διακοπή της χορήγησης εξωγενών γοναδοτροπινών. Η διάρκεια του coasting δεν πρέπει να ξεπερνά τις τρεις ημέρες, αφού βρέθηκε ότι ύστερα από

τις τρεις ημέρες μειώνονται τα ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης. Το μέγεθος των ωοθυλακίων έχει σημασία, δεδομένου ότι ωοθυλάκια με μέγεθος μικρότερο των 15mm, με την πώση των επιπέδων των γοναδοτροπινών, εμφανίζουν διακοπή της ωρίμασης και ατρησία (Waldenström et al., 1999; Aboulghar and Mansour, 2003; Levinsohn et al., 2003; Garcia-Velasco et al., 2006).

Η πρώιμη ετερόπλευρη διάτρηση ωοθυλακίων (early unilateral follicular aspiration) έχει χρησιμοποιηθεί στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται στην πρόκληση ενδοωοθυλακικής αιμορραγίας με επακόλουθη αρνητική επίδραση στη λειτουργία του ωχρού σωματίου. Ωστόσο, είναι μια μέθοδος επεμβατική με αμφισβητούμενα αποτελέσματα (Aboulghar et al., 1992; Golan et al., 1998; Egbase et al., 1998; Egbase et al., 1999).

Έχει προταθεί για την πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών και η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή χορηγούνται από την ημέρα της λήψης των ωοκυττάρων και για 10 ημέρες (Tan et al., 1992; Lainas et al., 2002). Η θεραπευτική, όμως, αυτή προσέγγιση δεν έχει αποδειχτεί αποτελεσματική, μολονότι η έρευνα συνεχίζεται, με το σκεπτικό ότι υποστηρίχτηκε πρόσφατα η φλεγμονώδης παθογένεια του συνδρόμου.

Η μείωση της δόσης της hCG που χορηγείται για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας έχει συντελέσει στην πρόληψη της εμφάνισης συνδρόμου αυξημένης βαρύτητας. Η δόση των 5000IU αποτελεί, για πολλούς ερευνητές, χρυσή τομή για να προκληθεί ωοθυλακιορρηξία σε γυναίκες που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (Navot et al., 1992; Amso, 1995; Whelan and Vlahos, 2000). Εναλλακτικά, η ωοθυλακιορρηξία μπορεί να προκληθεί με τη χορήγηση μιας δόσης 30000IU ανασυνδυασμένης ανθρώπινης LH (The European Recombinant LH Study, 2001). Τελευταία, δοκιμάζεται η χρήση GnRH-αγωνιστών, όταν το πρωτόκολλο περιλαμβάνει GnRH-ανταγωνιστές. Με αυτόν τον τρόπο η ωοθυλακιορρηξία προκαλείται από την ενδογενή LH που απελευθερώνεται κατά την αρχική χορήγηση ('flare up') των GnRH-αγωνιστών. Η άνοδος τόσο της LH όσο και της FSH, ύστερα από τη χορήγηση GnRH-αγωνιστή, διαρκεί όσο και στο φυσιολογικό κύκλο, σε αντίθεση με εκείνη που προκαλείται από την hCG, η οποία διαρκεί πολύ περισσότερο. Ωστόσο, οι GnRH-αγωνιστές προκαλούν μικρότερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγε-

στερόνης στον ορό από ό,τι η hCG, λόγος για τον οποίο είναι απαραίτητη η υποστήριξη της εκκριτικής φάσης με προγεστερόνη και, ενδεχομένως, με οιστρογόνα (Kol, 2004).

Η χορήγηση αλβουμίνης, ύστερα από τη λήψη των ωοκυττάρων, αποτελεί μια ακόμη μέθοδο που εφαρμόζεται για την πρόληψη των συμπτωμάτων σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Ωστόσο, η δραστηριότητά δεν γίνεται αποδεκτή από όλους τους ερευνητές (Shaker et al., 1996; Isik et al., 1996; Costabile et al., 2000; Ben-Chetrit et al., 2001). Τα νεότερα συμπεράσματα συνοψίζονται στη μελέτη του Aboulghar και των συνεργατών του (2002), στην οποία αναφέρεται ότι η χορήγηση αλβουμίνης δεν μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου, ελαττώνει όμως τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Έτσι, η χορήγηση αλβουμίνης προλαμβάνει την εμφάνιση του συνδρόμου στο 5.5% των περιπτώσεων με αυξημένο κίνδυνο.

Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση διαλύματος αμυλούχου υδροξυαιθυλενίου δρα, επίσης, προφυλακτικά (hydroxyethyl starch solution- HAES). Το HAES έχει παρόμοια δράση με την αλβουμίνη, ενώ αποτελεί φθηνότερη και ασφαλέστερη λύση από πλευράς μετάδοσης νοσημάτων (Graf et al., 1997; Konig et al., 1998; Gokmen et al., 2001).

Η προγεστερόνη είναι μια ακόμη ουσία που φαίνεται να προφυλάσσει από το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα η προγεστερόνη συνίσταται στις αντιοιστρογονικές της ιδιότητες (μείωση της ευαισθησίας των υποδοχέων των οιστρογόνων) και στην ικανότητά της να εμποδίζει άμεσα την έκκριση οιστινών, όπως η προρενίνη, από τις ωοθήκες. Ακόμη, η προγεστερόνη ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης, μειώνοντας την αντίδραση του οργανισμού. Η προγεστερόνη πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης του κύκλου σε αντικατάσταση της χοριακής γοναδοτροπίνης (Delvigne and Rozenberg, 2002).

Τέλος, για την πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών εφαρμόζεται η μέθοδος της κρυοσυντήρησης των εμβρύων, για την αποφυγή της διακοπής του κύκλου. Η κρυοσυντήρηση των εμβρύων προλαμβάνει το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών που εμφανίζεται όψιμα και οφείλεται στην ενδογενή hCG. Εντούτοις, δεν φαίνεται να έχει επίδραση στην πρώιμη εμφάνιση των συμπτωμάτων, τα οποία οφείλονται στην εξωγενή hCG. Τα συντηρημένα έμβρυα μπορούν να εμφυτευθούν σε έναν επόμενο κύκλο, ύστερα από την κατάλληλη

προετοιμασία του ενδομητρίου. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται ύστερα από εμφύτευση μη συντηρημένων εμβρύων (Pattinson et al., 1994; Queenan et al., 1997; Ferraretti et al., 1999) (Πίνακας 3).

Πρόσφατα, σε εξειδικευμένα κέντρα ανθρώπινης αναπαραγωγής άρχισε να εφαρμόζεται η μέθοδος της εξωσωματικής ωρίμασης ωοκυττάρων (in vitro maturation- IVM) (Jaroudi et al., 1997). Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η χορήγηση μεγάλων δόσεων εξωγενών γοναδοτροπινών που απαιτούνται για τη διέγερση των ωοθηκών. Η εξωσωματική ωρίμαση ωοκυττάρων αποτελεί μέθοδο με προοπτικές όσον αφορά την πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, με ένδειξη εφαρμογής σε γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο.

Πρόβλεψη

Η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την πρόβλεψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών είναι η υπερηχογραφική παρακολούθηση. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης, ακόμη και αν είναι χαμηλά, έχουν περιορισμένη προγνωστική αξία (Paranikolaou et al., 2006). Σε μελέτη του Paranikolaou και των συνεργατών του (2006) βρέθηκε ότι, εφόσον τεθεί ως όριο αριθμός ωοθυλακίων ≥ 13 , μπορεί να προβλεφθεί το σύνολο (100%) των περιπτώσεων του συνδρόμου ήπιας βαρύτητας και το 87% των περιπτώσεων αυξημένης βαρύτητας. Σε περιπτώσεις με αριθμό ωοθυλακίων < 13 είναι σχεδόν απίθανη η ανάπτυξη της πρώιμης μορφής του συνδρόμου της υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Στην ίδια μελέτη δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή

της οιστραδιόλης την ημέρα της χορήγησης της hCG και στην πιθανότητα ανάπτυξης του συνδρόμου. Ωστόσο, ο συνδυασμός δύο μεταβλητών, δηλαδή αριθμού ωοθυλακίων ≥ 18 και τιμής οιστραδιόλης $> 5000\text{ng/l}$ προσδίδει στη μέθοδο ευαισθησία 83% και ειδικότητα 84%.

Έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι η αναλογία του αριθμού των μικρών (2-8mm) και μετρίου μεγέθους (9-15mm) ωοθυλακίων προς τον αριθμό των ώριμων (16-23mm) ωοθυλακίων αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της ανάπτυξης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Blankstein et al., 1987; Enskog et al., 1999). Έτσι, εφόσον το 95% των ωοθυλακίων έχουν μέγεθος $< 16\text{mm}$ και, κυρίως, $< 9\text{mm}$, η πιθανότητα ανάπτυξης συνδρόμου αυξημένης βαρύτητας είναι μεγάλη (Navot et al., 1988; Enskog et al., 1999; Al-Shawaf et al., 2003).

Εκτός από τον αριθμό των μικρών και μετρίου μεγέθους ωοθυλακίων που αποτελεί τη σημαντικότερη μεταβλητή για την πρόγνωση του OHSS, η συγκέντρωση της hCG, 12-16 ώρες ύστερα από τη χορήγηση της ορμόνης σε δόση 5000 IU ή 10000 IU έχει προγνωστική αξία. Η προγνωστική αξία των επιπέδων της hCG είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις γυναικών με αριθμό ωοθυλακίων > 25 (Shapiro et al., 2005).

Κριτήριο για εντατική παρακολούθηση των γυναικών, που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, είναι η λήψη ≥ 20 ωαρίων ή η επίτευξη ≥ 10 εμβρύων ύστερα από τη γονιμοποίηση (Orvieto et al., 2005). Στις περιπτώσεις αυτές οι γυναίκες πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία εμφάνισης του συνδρόμου, τουλάχιστον για 5 ημέρες ύστερα από την ωοληψία. Επιπλέον, συστήνεται η μεταφο-

Πίνακας 3. Τρόποι πρόληψης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών

- | |
|--|
| • Εξατομίκευση της αγωγής |
| • Διακοπή χορήγησης FSH και ακύρωση του κύκλου |
| • Αποχή ή αντισύλληψη, όταν η σύλληψη επιχειρείται φυσικά |
| • Διακοπή της χορήγησης FSH για διάστημα ≥ 3 ημερών (coasting) |
| • Πρώιμη ετερόπλευρη διάτρηση ωοθυλακίων |
| • Χορήγηση γλυκοκορτικοειδών την ημέρα της ωοληψίας |
| • Μείωση της δόσης της hCG |
| • Χορήγηση LH αντί hCG |
| • Χορήγηση GnRH-αγωνιστών, όταν χρησιμοποιούνται GnRH-ανταγωνιστές |
| • Χορήγηση αλβουμίνης ύστερα από την ωοληψία |
| • Χορήγηση διαλύματος αμυλούχου υδροξυαιθυλενίου |
| • Χορήγηση προγεστερόνης κατά την εκκριτική φάση του κύκλου αντί της hCG |
| • Κρυσταλλοποίηση των εμβρύων για την αποφυγή της διακοπής του κύκλου |

ρά ενός μόνον εμβρύου, ακόμη και επί απουσίας οποιουδήποτε συμπτώματος πριν από την εμβρυο-μεταφορά.

Αντιμετώπιση

Η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων διευκολύνει σημαντικά την αντιμετώπιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Οι ασθενείς με σύνδρομο ήπιας ή μέτριας βαρύτητας δεν χρειάζονται ειδική θεραπεία, ούτε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Δίνονται οδηγίες στην ασθενή να ζυγίζεται καθημερινά, να πίνει υγρά, από τα οποία το ένα λίτρο τουλάχιστον να είναι πλούσια σε ηλεκτρολύτες (αναψυκτικά που καταναλώνουν οι αθλητές) και να μετρά την ποσότητα των ούρων εικοσιτετράωρου. Πρέπει να αποφεύγεται η άσκηση και η σεξουαλική επαφή, λόγω του κινδύνου συστολής της ωοθήκης. Εφόσον είναι απαραίτητο, χορηγούνται αναλγητικά και αντιεμετικά φάρμακα. Επιβάλλεται υπερηχογραφικός έλεγχος, αλλά αποφεύγεται κατά το δυνατόν η πυελική εξέταση, λόγω του αυξημένου κινδύνου ρήξης των ωοθηκικών κύστεων. Απαραίτητος είναι ο εργαστηριακός έλεγχος τόσο για την επιβεβαίωση εγκυμοσύνης όσο και για την εκτίμηση των τιμών του αιματοκρίτη, των ηλεκτρολυτών, της ουρίας, της κρεατινίνης και της χοριακής γοναδοτροπίνης. Την εβδομάδα που ακολουθεί επαναλαμβάνεται ο εργαστηριακός έλεγχος ανά δυο ημέρες για την πρόληψη σοβαρότερων επιπλοκών. Τέλος, γίνεται σύσταση για επικοινωνία με το γιατρό σε περίπτωση που εμφανισθεί οποιοδήποτε ανησυχητικό σύμπτωμα, όπως δύσπνοια ή αιφνίδια αύξηση του σωματικού βάρους. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων τα συμπτώματα υποχωρούν, χω-

ρίς ιδιαίτερη αγωγή, σε μια εβδομάδα, εφόσον δεν έχει επιτευχθεί εγκυμοσύνη, και σε δυο με τρεις εβδομάδες όταν έχει επιτευχθεί εγκυμοσύνη (Whelan and Vlahos, 2000; Shambhag et al., 2002). Κριτήρια για την εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο αποτελούν τα εργαστηριακά ευρήματα της αιμοσυμπύκνωσης και η ταχεία άνοδος του ασκίτικού υγρού με επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων. Επιτακτική κρίνεται η εισαγωγή της γυναίκας όταν υπάρχει οξύς και ανθεκτικός στα αναλγητικά πόνος, ταχεία άνοδος του σωματικού βάρους με παράλληλη αύξηση του ασκίτη, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή, περιτονίτιδα, αναπνευστική δυσχέρεια, ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, συστολή της ωοθήκης, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και ενδείξεις θρόμβωσης. Η σοβαρότητα της κατάστασης αντανακλά στην τιμή του αιματοκρίτη. Έτσι, τιμή αιματοκρίτη μεγαλύτερη του 45% καθιστά αναγκαία τη νοσοκομειακή περίθαλψη (Borenstein et al., 1989; Navot et al., 1992) (Πίνακας 4).

Στις περιπτώσεις που εμφανίζουν σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών αυξημένης βαρύτητας, η θεραπεία στοχεύει στον αποτελεσματικό έλεγχο του όγκου του πλάσματος, στη διατήρηση φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας και στην πρόληψη θρομβοεμβολής, ώστε να σταθεροποιηθεί η ασθενής, μέχρι να ξεκινήσει η αυτόματη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει, καθώς δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί η παθογένεια του συνδρόμου (Merrer et al., 2001).

Το πρώτο βήμα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο της γυναίκας με σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών αυξημένης βαρύτητας είναι η εκτίμηση της αιμοδυναμικής της κατάστασης και της αναπνευ-

Πίνακας 4. Κριτήρια για την εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο

• Αιμοσυμπύκνωση (τιμή αιματοκρίτη $\geq 45\%$)
• ταχεία αύξηση του ασκίτικού υγρού
• οξύς και ανθεκτικός στα αναλγητικά πόνος
• ταχεία άνοδος του σωματικού βάρους με αύξηση του ασκίτη
• διαταραχές των ηλεκτρολυτών
• πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή
• περιτονίτιδα
• αναπνευστική δυσχέρεια
• ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία
• συστολή της ωοθήκης
• έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας
• ενδείξεις θρόμβωσης

στικής της λειτουργίας. Γίνεται ολοκληρωμένη κλινική εξέταση, με προσεκτικό έλεγχο των άκρων και της κεφαλής για να αποκλειστεί η φλεβοθρόμβωση, καθώς και μέτρηση του βάρους. Τοποθετούνται δυο φλεβικές περιφερικές γραμμές μεγάλης διαμέτρου ή ένας κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Όταν απαιτείται φλεβικός καθετήρας, προτιμάται η παρακέντηση της υποκλείδιας φλέβας, γιατί ενέχει μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης. Ο κεντρικός καθετήρας προσφέρει το πλεονέκτημα του προσδιορισμού της κεντρικής φλεβικής πίεσης, η γνώση της οποίας βοηθά στον υπολογισμό για τη χορήγηση υγρών (Merrig et al., 2001).

Επιπλέον, καθετηριάζεται η ουροδόχος κύστη για να ελέγχεται η παραγωγή ούρων και, συνεπώς, η νεφρική λειτουργία. Η διούρηση αποτελεί τον καλύτερο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας και της αιμοδυναμικής σταθεροποίησης της αρρώστου. Λόγω της αυξημένης πιθανότητας για ουρολοίμωξη στις γυναίκες με το σύνδρομο, ο καθετήρας παραμένει για όσο διάστημα θεωρείται απαραίτητος και, κατά προτίμηση, για διάρκεια συντομότερη της συνολικής νοσηλείας (Navot et al., 1992).

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει γενική αίματος, τιμές ηλεκτρολυτών, ηπατικών ενζύμων και κάθαρσης κρεατινίνης, καθώς και ουρίας. Ακόμη, ελέγχεται ο πηκτικός μηχανισμός, με χρόνο προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης και D-διμερών. Γίνεται διακοιλιακό υπερηχογράφημα για να προσδιοριστεί το μέγεθος των ωοθηκών και η ποσότητα του ασπιτικού υγρού. Εφόσον υπάρχει αναπνευστική δυσχέρεια, προσδιορίζονται τα αέρια αίματος και ο κορεσμός του οξυγόνου και γίνεται απλή ακτινογραφία θώρακα. Αν στην ακτινογραφία δεν υπάρχουν σημεία πλευριτικής συλλογής ή πνευμονικής διήθησης, τότε γίνεται σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης. Κατά την κρίση του γιατρού μπορεί να χρειαστεί και αξονική τομογραφία κοιλιάς. Στην περίπτωση αυτή, καθώς και για τη διενέργεια απλής ακτινογραφίας, πρέπει να υπάρχει γραπτή συγκατάθεση της γυναίκας, εφόσον έχει επιτευχθεί εγκυμοσύνη. Σε ελάχιστες περιπτώσεις συνιστάται ηχοκαρδιογράφημα, στις περιπτώσεις δηλαδή που υπάρχουν ενδείξεις περικαρδιακής συλλογής, ενώ το ηλεκτροκαρδιογράφημα θεωρείται απαραίτητο σε κάθε γυναίκα (Whelan and Vlahos, 2000; Delvigne and Rozenberg, 2003; Avicillas et al., 2004).

Πρωταρχικός στόχος είναι η αντιμετώπιση της αιμοσυμπύκνωσης και η εξασφάλιση ικανοποιητικής διούρησης. Χορηγείται εφάπαξ ενδοφλέβια ένα λίτρο υγρών, ενώ στη συνέχεια, η χορήγηση μετριά-

ζεται ανάλογα με τη διούρηση και την τιμή του αιματοκρίτη. Δεδομένης της υπονατριαιμίας και της υπερκαλιαιμίας, προτιμάται ο φυσιολογικός ορός με ή χωρίς δεξτρόζη έναντι του Ringer Lactate, το οποίο είναι υπότονο διάλυμα και δεν αυξάνει τον όγκο του πλάσματος.

Εφόσον ο όγκος του πλάσματος δεν αυξάνεται με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα και η διαφυγή υγρού στον τρίτο χώρο συνεχίζεται, χορηγούνται κολλοειδή διαλύματα (αλβουμίνη, FFP, δεξτράνη, μαννιτόλη). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο είναι το διάλυμα αλβουμίνης, το οποίο είναι μη τοξικό και ασφαλές από επιμόλυνση με ιούς (McClelland D, 1998). Η αλβουμίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις των 50-250ml, δυο με έξι φορές την ημέρα. Πρόσφατα, μελετήθηκε η δράση του υδροξυμεθυλιωμένου αμύλου 6% (HAES) έναντι της κλασικής αλβουμίνης. Τα αποτελέσματα ήταν υπέρ της χρήσης του HAES, το οποίο όμως δεν είναι ακόμη διαδεδομένο (Rabinerson et al., 2001).

Η χρήση διουρητικών είναι αμφιλεγόμενη, καθώς μπορεί να προκαλέσει επιπλέον απώλεια υγρών και να οδηγήσει τελικά σε καταπληξία. Πάντως, η χορήγησή τους δεν πρέπει να προηγείται της πτώσης του αιματοκρίτη και διατηρείται επιφύλαξη για την αντίδραση του ουροποιητικού συστήματος. Τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται είναι της αγκύλης σε μικρές δόσεις (Navot et al., 1992).

Η επίμονη oligουρία, με αύξηση της κρεατινίνης ορού, είναι πιθανός προάγγελος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Προκειμένου να αποκατασταθεί η νεφρική λειτουργία, χορηγείται δοπαμίνη ενδοφλέβια σε δόση 0.18mg/Kg/h. Η δοπαμίνη αυξάνει τη νεφρική αιματική ροή, χωρίς να επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό. Κατά τη χορήγηση δοπαμίνης συνιστάται ο έλεγχος της κεντρικής φλεβικής πίεσης (Ferraretti et al., 1992; Peces et al., 1994).

Οι ασθενείς με σύνδρομο αυξημένης βαρύτητας, αλλά χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια, αντιμετωπίζονται συντηρητικότερα. Συνιστάται ανάπαυση, δίαιτα πτωχή σε νάτριο και χορήγηση αλβουμίνης και διουρητικών σε μικρές δόσεις. Με τη συγκεκριμένη αγωγή παρατηρείται διόρθωση των εργαστηριακών τιμών και ύφεση των συμπτωμάτων σε δυο έως έξι μέρες (Balasch et al., 1996). Στις γυναίκες αυτές αλλά και σε εκείνες με αιμοδυναμική αστάθεια ελέγχονται καθημερινά οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων, του αιματοκρίτη, των αιμοπεταλίων, των ηλεκτρολυτών, της ουρίας, της κάθαρσης κρεατινίνης και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης για λοίμωξη. Επίσης, γίνεται έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού,

του σωματικού βάρους και του κορεσμού σε οξυγόνο. Επιπλέον, δυο φορές την εβδομάδα προσδιορίζονται τα ηπατικά ένζυμα και επαναλαμβάνεται η ακτινογραφία, εφόσον υπάρχει πλευριτική συλλογή, καθώς και το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Η παρακέντηση της περιτοναϊκής κοιλότητας αποτελεί ενδεδειγμένη λύση στις περιπτώσεις επίμονης ολιγουρίας, προοδευτικά αυξανόμενων τιμών κρεατινίνης και αιμοσυμπύκνωσης, που ανθίστανται στη συντηρητική θεραπεία. Η παρακέντηση γίνεται με υπερηχογραφική καθοδήγηση και με δυο τρόπους, είτε διακοιλιακά ή διακολπικά. Η διακολπική προσέγγιση προτιμάται, καθώς εξασφαλίζει εκκένωση μεγαλύτερης ποσότητας υγρού, που βρίσκεται συσσωρευμένο στο ευθυμητρικό κόλπωμα. Επιπλέον, με τη διακολπική παρακέντηση του ασκίτη μειώνεται ο κίνδυνος να προκληθεί βλάβη στο έντερο ή στις διογκωμένες ωοθήκες (Whelan and Vlahos, 2000).

Η αφαίρεση ασκίτικου υγρού πρέπει να γίνεται σε συνθήκες ασηψίας, με αργό ρυθμό και ταυτόχρονη παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Η παρακέντηση της περιτοναϊκής κοιλότητας μπορεί να ανακουφίσει την αναπνευστική δυσχέρεια της ασθε-

νούς, ιδιαίτερα όταν οφείλεται σε ετερόπλευρη (συνήθως δεξιά) πλευριτική συλλογή (Abramov et al., 1999). Ετσι, έχει παρατηρηθεί ότι μετά την παρακέντηση βελτιώνονται οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η αναπνευστική λειτουργία, αυξάνεται η παραγωγή ούρων και μειώνεται η συγκέντρωση της ουρίας στον ορό και ο αιματοκρίτης (Aboulghar et al., 1993; Levin et al., 2002).

Οι επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις οδηγούν σε απώλεια πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη μεταφορά πρωτεϊνών από τον ενδοαγγειακό χώρο και επιδείνωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Για να προληφθεί η πτώση της οσμωτικής πίεσης στον ενδοαγγειακό χώρο, χορηγούνται κολλοειδή διαλύματα, κυρίως αλβουμίνη, πριν από την παρακέντηση. Για τον ίδιο λόγο έχει προταθεί η εφαρμογή της αυτομετάγγισης του ασκίτικου υγρού. Η επαναχορήγηση του ασκίτικου υγρού μπορεί να γίνει σε επόμενο χρόνο ή και ταυτόχρονα, μέσω περιτοναιοφλεβικής αναστόμωσης, όπως στους κίρρωτικούς. Με αυτό τον τρόπο βελτιώνεται και η υπογαμμασφαιριναιμία (Takamizawa et al., 2002).

Η παρακέντηση της υπεζωκοτικής κοιλότητας είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης συλ-

Πίνακας 5. Αντιμετώπιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών

- Εκτίμηση αιμοδυναμικής και αναπνευστικής λειτουργίας
- Ενδεδειγμένη κλινική εξέταση
- Μέτρηση του βάρους
- Τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα
- Καθετηριασμός ουροδόχου κύστης
- Εργαστηριακός έλεγχος (γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, κάθαρση κρεατινίνης και ουρίας, πηκτικός μηχανισμός)
- Υπερηχογράφημα διακοιλιακό
- Προσδιορισμός αερίων αίματος και κορεσμού οξυγόνου
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών
- Χορήγηση αλβουμίνης ή αμυλούχου διαλύματος
- Ανάπαυση
- Δίαιτα πτωχή σε νάτριο
- Χορήγηση διουρητικών σε μικρές δόσεις
- Παρακέντηση περιτοναϊκής κοιλότητας
- Χορήγηση ηπαρίνης
- Εφαρμογή ελαστικών περιποδίων
- Φυσιοθεραπεία
- Χορήγηση αντιβιοτικών
- Χειρουργική επέμβαση
- Διακοπή εγκυμοσύνης

λογής, που δεν υποχωρεί με όλους τους προαναφερόμενους τρόπους, και όταν εκδηλώνεται το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων. Στην τελευταία περίπτωση, η ασθενής υποβάλλεται σε μηχανικό αερισμό με όγκο 6ml/Kg και πίεση μέχρι 30cm στήλης ύδατος. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην πιθανότητα ύπαρξης μικροβιακής αιτίας και στον υπολογισμό των υγρών, που είναι δυσκολότερος (Abramov et al., 1999; Brower et al., 2000).

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολής είναι υπαρκτός για κάθε ασθενή με σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Η προληπτική θεραπεία με ηπαρίνη πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις καταστάσεις που ευνοούν τη θρόμβωση. Το σύνδρομο ενέχει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου εξαιτίας της υπεροιστρογοναιμίας, της ακινησίας και της συμπίεσης των μεγάλων φλεβών από τις διογκωμένες ωοθήκες και από τον ασκίτη. Για το λόγο αυτό προτείνεται η χορήγηση ηπαρίνης σε όλες τις ασθενείς (Bassil et al., 1995), ενώ ορισμένοι ερευνητές περιορίζουν τη χρήση της στις γυναίκες με επίμονη αιμοσυμπύκνωση και αιματοκρίτη υψηλότερο του 50% (Whelan and Vlahos, 2000).

Η προληπτική εφαρμογή ελαστικών περιποδίων και η φυσιοθεραπεία, μολονότι δεν θεωρούνται περιττές, δεν φαίνεται να προσφέρουν ουσιαστικό αποτέλεσμα, αφού η θρόμβωση μπορεί να εντοπιστεί σε άλλα μέρη του σώματος και οφείλεται σε συστηματικά αίτια. Η προφυλακτική χρήση ηπαρίνης, σε δόση 5000IU υποδόρια κάθε 12 ώρες, αμφισβητείται για δυο λόγους: πρώτον, γιατί δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά της στο σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών και, δεύτερον, γιατί έχουν αναφερθεί θρομβοεμβολικά επεισόδια παρά τη χορήγηση ηπαρίνης (Todros et al., 1999; Cil et al., 2000). Στην τελευταία περίπτωση διαπιστώθηκε ότι σε όλες τις γυναίκες υπήρχε θρομβοφιλική διάθεση, όπως αντίσταση στην πρωτεΐνη C ή μετάλλαξη στο γονίδιο για τον παράγοντα Leiden.

Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τη διάρκεια χορήγησης ηπαρίνης. Ορισμένοι ερευνητές ανέφεραν περίπτωση θρόμβωσης την εικοστή εβδομάδα της εγκυμοσύνης, υποστηρίζοντας, έτσι, ότι η θεραπεία πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες και ίσως ολόκληρο το πρώτο τρίμηνο (El Kouri et al., 1995; Kodama et al., 1996). Άλλοι ερευνητές υποστήριξαν ότι οι διαταραχές της πηκτικότητας ξεκινούν δυο ημέρες ύστερα από τη χορήγηση της hCG και κορυφώνονται οχτώ μέρες αργότερα. Έτσι, προτείνουν την έναρξη της χορήγησης

ηπαρίνης, σε προφυλακτική δόση, πριν από την εμφάνιση του συνδρόμου (Kodama et al., 1996). Σημειώνεται ότι είναι σημαντικό να ελέγχεται η γενετικά καθορισμένη θρομβοφιλική διάθεση της γυναίκας πριν από τη διέγερση των ωοθηκών.

Η ύπαρξη θρόμβωσης επιβεβαιώνεται με παρακλινικές εξετάσεις. Σε αρτηριακή θρόμβωση, η διάγνωση τίθεται με Doppler και, σπανιότερα, με αγγειογραφία, η οποία απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Σε περιπτώσεις ενδοκρανιακής θρόμβωσης εκτελείται αγγειογραφία και μαγνητική τομογραφία. Εξάλλου, σε περιπτώσεις φλεβικής θρόμβωσης η εξέταση εκλογής είναι η αγγειογραφία, είτε η κλασική ή η ψηφιακή. Τέλος, σε περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής η εξέταση εκλογής είναι το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης.

Η αντιμετώπιση της θρομβοεμβολής μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική. Στην αρτηριακή εμβολή προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά χορηγούνται αντιπηκτικά και αγγειοδιασταλτικά, ενώ η επέμβαση είναι η εμβολεκτομή ή ο ακρωτηριασμός, όταν δεν μπορεί να σωθεί το άκρο. Στις φλεβικές θρομβώσεις η συντηρητική θεραπεία εφαρμόζεται σχεδόν αποκλειστικά. Χορηγείται ενδοφλέβια ηπαρίνη, χαμηλού μοριακού βάρους, σε συνεχή στάγδην έγχυση. Η θρομβόλυση δεν έχει ευρεία εφαρμογή, επειδή τα θρομβολυτικά φάρμακα (στρεπτοκινάση, ουροκινάση) έχουν πολλές αντενδείξεις και επιπλοκές. Η αντιπηκτική αγωγή συνεχίζεται με αντιπηκτικά από το στόμα (αντιβιταμίνες K). Στις ενδοκρανιακές θρομβώσεις εφαρμόζεται, επίσης, αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη. Όταν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, εφαρμόζεται ενδοαγγειακή θρομβόλυση και θρομβεκτομή. Σημειώνεται ότι η συχνότερη επιπλοκή της θεραπείας με ηπαρίνη είναι η αιμορραγία.

Οι ασθενείς με σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών παρουσιάζουν πολύ συχνά υπογαμμασφαιριναιμία, η οποία συνδέεται με μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις. Για το λόγο αυτό προτάθηκε η χορήγηση ανοσοσφαιρινών, όπως και σε άλλες καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από απώλεια πρωτεϊνών (νεφρωσικό σύνδρομο). Ωστόσο, η συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί ακόμη αντικείμενο μελέτης.

Ευρύτερη αποδοχή έχει η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών στις ασθενείς με το σύνδρομο. Αρχικά, δίνεται εμπειρικό σχήμα, που στηρίζεται στη σοβαρότητα της κατάστασης, στους παράγοντες επικινδυνότητας και στο πρωτόκολλο της κλινικής. Στη συνέχεια, το σχήμα αλλάζει ανάλογα με τα αποτελέσματα της μικροβιολογικής εξέτασης. Πρό-

πει να τονιστεί ότι στο 50% των εμπύρετων γυναικών δεν απομονώθηκε λοιμογόνος παράγοντας (Abramov et al. 1998). Παράλληλα, περιορίζονται οι χειρισμοί που θα μπορούσαν να προκαλέσουν λοίμωξη (καθετηριασμός, λαπαροσκόπηση, παρακέντηση) στους απόλυτα απαραίτητους.

Στο σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών, χειρουργική επέμβαση διενεργείται μόνο σε περιπτώσεις συστροφής της ωοθήκης, ρήξης ή αιμορραγίας κύστης των ωοθηκών και έκτοπης εγκυμοσύνης. Η πτώση του αιματοκρίτη στις περιπτώσεις αυτές, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από έντονο πόνο, ενδέχεται να οφείλεται σε αιμορραγία από ρήξη κύστης και όχι στη χορήγηση υγρών. Συστροφή ωοθήκης παρατηρείται στο 16%, περίπου, των κύκλων στους οποίους επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη και στο 2.3% των υπόλοιπων. Στις περιπτώσεις αυτές ενδείκνυται η λαπαροσκοπική αποκατάσταση της συστροφής, που αποτελεί απλή και αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση (MacDougall et al., 1992). Για τη διάσωση της ωοθήκης είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση. Σε ακραίες συνθήκες, που η κρισιμότητα της κατάστασης αυξάνει παρά την ιατρική αντιμετώπιση, η διακοπή της εγκυμοσύνης είναι ένα ενδεχόμενο που πρέπει να μελετηθεί σοβαρά, προκειμένου να ελαττωθούν τα επίπεδα της βCG. Η θεραπευτική διακοπή μπορεί να γίνει με χρήση μιφεριστόνης.

The Ovarian HyperStimulation Syndrome

N. Prapas, A. Karkanaki, I. Prapas, I. Kalogiannidis, I. Katsikis, D. Panidis

4th Department of Obstetrics and Gynecology, Aristoteles University of Thessaloniki, Ippokratio General Hospital, Greece

Correspondence: N. Prapas, A. 4 Vasiliou str., 54250 Harilaou Thessaloniki, Greece, Tel.: +30 2310-325 525
Fax: +30 2310-992870
E-mail: iakentro@otenet.gr

Summary

The Ovarian Hyperstimulation Syndrome is an iatrogenic pathologic and potentially life-threatening condition. It is considered the most important com-

plication of multiple ovulation induction in women who undergo assisted reproductive technologies. Diagnosis of the syndrome is based on a complex of characteristic clinical manifestations and laboratory findings. In this review, we present the newer considerations about the pathophysiology of the syndrome and information about epidemiology, forms, prevention, prediction and treatment management of patients.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, Vascular Endothelial Growth Factor, gonadotropins, GnRH-agonist, Human Chorionic Gonadotropin

Βιβλιογραφία

- Aboulghar, M.A., Mansour, R.T., Serour, G.I. et al. (1992) Follicular aspiration does not protect against the development of ovarian hyperstimulation syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 9, 23-43.
- Aboulghar, M.A., Mansour, R.T., Serour, G.I. et al. (1993) Management of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ascitis fluid aspiration and intensive intravenous fluid therapy. *Obstet. Gynecol.* 81, 108-111.
- Aboulghar, M.A. and Mansour, R.T. (2003) Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum. Reprod. Update*, 9, 257-289.
- Abramov, Y., Elchalal, U. and Schenker, J.G. (1998) Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Hum. Reprod.* 13, 3128-3131.
- Abramov, Y., Elchalal, U. and Schenker, J.G. (1999a) Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil. Steril.* 71, 645-651.
- Abramov, Y., Naparstek, Y., Elchalal, et al. (1999b) Plasma immunoglobulins in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 71, 102-105.
- Al-Shavaf, T., Zosmer, A., Hussain, S. et al. (2001) Prevention of severe hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified 'coasting' strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Hum. Reprod.* 16, 24-30.
- Amso, N.N. (1995) Potential health hazards of assisted reproduction. Problems facing the clinician. *Hum. Reprod.* 10, 1628-1630.
- Aune, B., Hoie, K.E., Oian, P. et al. (1991) Does ovarian stimulation for in-vitro fertilization induce a hypercoagulable state? *Hum. Reprod.* 6, 925-927.
- Avecillas, J., Falcone, T. and Arroliga, A. (2004) Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit. Care Clin.* 20, 679-695.
- Balash, J., Fabregues, F. Arroyo, V. et al. (1996a) Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by a conservative medical approach. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 75, 662-667.

- Balash, J., Reverter, J.C., Fabregues, F. et al. (1996b) Increased induced monocyte tissue factor expression by plasma from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 66, 608-613.
- Bassil, S., Godin, P.A., Stallaert, S. et al. (1995) Ovarian hyperstimulation syndrome: a review. *Assist. Reprod. Rev.* 5, 90.
- Belaen, B., Geerinckx, K., Vergawe, P., Thys, J. (2001) Internal jugular vein thrombosis after ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 16, 510-512.
- Ben-Chetrit, A., Eldar-Geva, T., Gal, M. et al. (2001) The questionable use of albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in an IVF programme: a randomized placebo-controlled trial. *Hum. Reprod.* 16, 1880-1884.
- Blankstein, J., Shalev, J., Saadon, T. et al. (1987) Ovarian hyperstimulation syndrome: prediction by number and size of preovulatory ovarian follicles. *Fertil. Steril.* 47, 597-602.
- Borenstein, R., Elchalal, U., Lunefeld, B. et al. (1989) Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. *Fertil. Steril.* 51, 791.
- Borgaonkar, M. and Marshall, J. (1999) Marked elevation of serum transaminases may be associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 3373-3374.
- Brower, R.G., Matthay, M.A., Morris, A. et al. (2000) The acute respiratory distress syndrome network: ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 342, 1301-1308.
- Cil, T., Tummon, I.S., House, A.A. et al. (2000) A tale of two syndromes: ovarian hyperstimulation and abdominal compartment. *Hum. Reprod.* 15, 1058-1060.
- Costabile, E., Unfer, V., Manna, C. et al. (2000) Use of intramuscular progesterone versus intravenous albumin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 50, 182-185.
- Delbaere, A., Bergmann, P.J.M., Gervy-Decoster, C. et al. (1994) Angiotensin II immunoreactivity is elevated in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome: implications for pathophysiology and clinical management. *Fertil. Steril.* 62, 731-737.
- Delbaere, A., Smits, G., Olatunbosun, O. et al. (2004) New insights into the pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome. What makes the difference between spontaneous and iatrogenic syndrome? *Hum. Reprod.* 19, 486-489.
- Delvigne, A., Demoulin, A., Smitz, J. et al. (1993), The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicenter study. I. Clinical and biological features. *Hum. Reprod.* 8, 1353-1360.
- Delvigne, A. and Rozenberg S. (2002) Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum. Reprod. Update*, 8, 559-577.
- Delvigne, A. and Rozenberg S. (2003) Review and clinical course of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum. Reprod. Update*, 9, 77-96.
- Di Carlo, C., Bruno, P., Cirillo, D. et al. (1997) Increased concentrations of renin, aldosterone and Ca²⁺ in a case of spontaneous, recurrent, familial, severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 12, 2115-2117.
- Dulitzky, M., Cohen, S.B., Inbal, A. et al. (2002) Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 77, 463-467.
- Egbase, P., Al-Awadi, S., Al-Sharhan, M. and Grudzinskas, J.G. (1998) Unilateral ovarian diathermy prior to successful in vitro fertilization: a strategy to prevent recurrence of ovarian hyperstimulation syndrome? *J. Obstet. Gynecol.* 18, 171-173.
- Egbase, P., Al-Sharhan, M. and Grudzinskas, J.G. (1999) Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum. Reprod.* 14, 1421-1425.
- El Kouri, D., Bani-Sadr, F., De Faucal, P. et al. (1995) Jugular thrombosis after ovarian hyperstimulation: an avoidable complication? *Presse Med.* 13, 3628-3629.
- Enskog, A., Henriksson, M., Unander, M. et al. (1999) 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.* 71, 808-814.
- Esteban-Altirriba, J. (1961) Le syndrome d'hyperstimulation massive des ovaires. *Rev. Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique*, 7-8, 555-564.
- Fabregues, F., Balash, J., Gines, P. et al. (1999) Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 94, 994-999.
- Ferraretti, A.P., Gianaroli, L., Diotallevi, L. et al. (1992) Dopamine treatment for severe hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 7, 180-183.
- Ferraretti, A.P., Gianaroli, L., Magli, C. et al. (1999) Elective cryopreservation of all pronuclear embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum. Reprod.* 14, 1457-1460.
- Figuroa-Casas, P. (1958) Reaccion ovariana monstruosa a las gonadotropinas de un caso fatal. *Ann. Cirug.* 23, 116-118.
- Forman, R.G., Frydman, R., Egan, D. et al. (1990) Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonist of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: a European series and a proposal for prevention. *Fertil. Steril.* 53, 502-509.
- Garcia-Velasco, J., Isaza, V., Quea, G. and Pellicer, A. (2006) Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing? *Fertil. Steril.* 85, 547-554.
- Glianoer, D. (1997) The regulation of thyroid function in pregnancy. Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr. Rev.* 18, 404-433.
- Gokmen, O., Ugur, M., Ekin, M. et al. (2001) Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 96, 187-192.
- Golan, A., Ron-El, R., Herman, A. et al. (1988) Ovarian

- hyperstimulation syndrome following D-Trp-6 luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules and menotropin for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 50, 912-916.
- Golan, A., Ron-El, R. and Herman, A. (1989) Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 44, 430-440.
- Graf, M.A., Fischer, R., Naether, O.G. et al. (1997) Reduce incidence of ovarian hyperstimulation syndrome by prophylactic infusion of hydroxyethyl starch solution in an in-vitro fertilization programme. *Hum. Reprod.* 12, 2599-2602.
- Hock, D.L. and Seifer, D.B. (2000) Ovarian hyperstimulation syndrome. *Clin. Am. Obstet. Gynecol.* 11, 399-417.
- Isik, A.Z., Gokman, O., Zeyneloglou, H.B. et al. (1996) Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in vitro fertilization patients: a prospective randomized and controlled study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 70, 179-183.
- Jaroudi, K.A., Hollanders, J.M., Sieck, U.V. et al. (1997) Pregnancy after transfer of embryos which were generated from in vitro matured oocytes. *Hum. Reprod.* 12, 857-859.
- Kim, H.C., Kemmann, E., Shelden, R.M. and Saidi, P. (1981) Response of blood coagulation parameters to elevated endogenous 17 beta-estradiol levels induced by human menopausal gonadotropins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 140, 807-810.
- Kodama, H., Fukuda, J., Karube, H. et al. (1995) Characteristics of blood hemostatic markers in a patient with ovarian hyperstimulation syndrome who actually developed thromboembolism. *Fertil. Steril.* 64, 1207-1209.
- Kol, S. (2004) Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 81, 1-5.
- Lainas, T., Petsas, G., Stauropoulou, G. et al. (2002) Administration of methylprednisolone to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 78, 529-533.
- Le Dall, R. (1957) Le syndrome d' hyperluteinisation massive des deux ovaires par injection intempestive d' hormones gonadotropes. *These Paris*, no.915.
- Levin, M.F., Kaplan, B.R., Hutton L.C. (1995) Thoracic manifestations of ovarian hyperstimulation syndrome. *Can. Assoc. Radiol. J.* 46, 23-26.
- Levin, I., Almog, B., Avni, A. et al. (2002) Effect of paracentesis of ascetic fluids on urinary output and blood indices in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 77, 986-988.
- Levinsohn-Tavor, O., Friedler, S., Schachter, M. et al. (2003) Coasting - what is the best formula? *Hum. Reprod.* 18, 937-940.
- Lewis, C.G., Warnes, G.M., Wang, X., Matthews, C.D. (1990) Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil. Steril.* 53, 1097-1099.
- Lipitz, S., Ben-Rafael, Z., Bider, D. et al. (1991) Quintuplet pregnancy and third degree ovarian hyperstimulation despite withholding human chorionic gonadotrophin. *Hum. Reprod.* 6, 1478-1479.
- Lipitz, S., Grisaru, D., Achiron, L. et al. (1996) Spontaneous ovarian hyperstimulation mimicking an ovarian tumour. *Hum. Reprod.* 11, 720-721.
- Ludwig, M., Gembruch, U., Bauer, O. and Dietrich, K. (1998) Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a spontaneous pregnancy with fetal and placental triploidy: information about the general pathophysiology of OHSS. *Hum. Reprod.* 13, 2082-2087.
- MacDougall, M.J., Tan, S.L. and Jacobs, H.S. (1992) In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum. Reprod.* 7, 597-600.
- Man, A., Schwarz, Y. and Greif, J. (1997) Pleural effusion as a presenting symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur. Respir. J.* 10, 2425-2426.
- Manaka, T., Akahori, A., Araki, S. and Tamada, T. (1991) Changes in coagulability and fibrinolytic activity in the patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Nippon Sankal Fujinka Gakkai Zassi*, 43, 1653-1659.
- Mathur, R.S., Akande, A.V., Keay, S.D. et al. (2000) Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 73, 901-907.
- McClelland, D. (1998) Safety of human albumin as a constituent of biologic therapeutic products. *Transfusion*, 38, 690.
- Medical Research International, Society for Assisted Reproductive Technology(SART), The American Fertility Society (1992) In vitro fertilization- embryo transfer (IVF-ET) in the United States: 1990 results from the IVF-ET registry. *Fertil. Steril.* 57, 15-24.
- Merrer, J., De Jonghe, B., Golliot, F. et al. (2001) Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients. *JAMA*, 286, 700-707.
- Midgley, D.Y., Khalaf, Y., Braude, R.P. and Nelson-Piercy, C. (1999) Reccyrent cholestasis following ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum. Reprod.* 14, 2249-2251.
- Navot, D., Bergh, P.A., Laufer, N. (1992) Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil. Steril.* 58, 249-261.
- Navot, D., Relou, A., Birkenfeld, A. et al. (1988) Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159, 210-215.
- Neulen, J., Yan, Z., Raczek, S. et al. (1995) Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 1967-1971.
- Orvieto, R. (2005) Can we eliminate ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum. Reprod.* 20, 320-322.
- Papanikolaou, E., Pozzobon, Z., Kolibianakis, E. et al. (2006) Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 85, 112-120.
- Pattinson, H.A., Hignett, M., Dunphy, B.C. and Fleetham J.A. (1994) Outcome of thaw embryo transfer after cryopreservation of all embryos in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 62, 1192-1196.

- Peces, R., Escalada, P., Sanchez-Fructuoso, A. and de la Torre, M. (1994) Treatment of prenatal azotaemia associated with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant*, 9, 326-328.
- Perez, V., Godorosdisch, S., DeMartire, J. et al. (1969) Oral contraceptive long-term use produces fine structure changes in liver mitochondria. *Science*, 165, 805-907.
- Queenan, J.T., Jr, Veeck, L.L., Toner, J.P. et al. (1997) Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome, does not eliminate the syndrome, but the chances of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thaw transfers. *Hum. Reprod.* 12, 1573-1576.
- Rabau, E., David, A. and Serr, D.M. (1967) Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98, 92-98.
- Rabinerson, D., Shalev, J., Royburt, M. et al. (2000) Severe unilateral hydrothorax as the only manifestation of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 49, 140-142.
- Rabinerson, D., Ben-Rafael, Z., Keslin, J. et al. (2001) 10% hydroxyethyl starch for plasma expansion in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. A case report. *J. Reprod. Med.* 46, 68-70.
- Rabinerson, D., Shalev, J., Royburt, M. et al. (2000) Severe unilateral hydrothorax as the only manifestation of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 49, 140-142.
- Rizk, B. and Aboulghar, M.A. (1999) Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Brinsden, P. (ed.) *In-vitro Fertilization and Assisted Reproduction*. The Parthenon Publishing Group, New York, London, pp. 131-155.
- Roden, S., Juvin, K., Homasson, J.P. and Israel-Biet, D. (2000) An uncommon etiology of isolated pleural effusion. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Chest*, 118, 256-258.
- Rotmensch, S. and Scommegna A. (1989) Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome associated with hypothyroidism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160, 1220-1222.
- Rydberg, E. and Pedersen-Bjergaard, K. (1943) Effect of serum gonadotropin and chorionic gonadotropin on the human ovary. *JAMA*, 121, 1117-1121.
- Ryo, E., Hagino, D., Yano, N. et al (1999) A case of ovarian hyperstimulation syndrome in which antithrombin III deficiency occurred because of its loss into ascites. *Fertil. Steril.* 71, 860-862.
- Schenker, J.G. and Weinstein, D. (1978) Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil. Steril.* 30, 255-268.
- Schubert, R.L., Narayan, P. and Puett, D. (2003) Specificity of cognate ligand-receptor interactions: fusion proteins of human chorionic gonadotropin and the heptahelical receptors for human luteinizing hormone, thyroid-stimulating hormone, and follicle-stimulating hormone. *Endocrinology*, 144, 129-137.
- Shaker, A.G., Zosmer, A., Dean, N. et al. (1996) Comparison of intravenous albumin and transfer of fresh embryos with cryopreservation of all embryos for subsequent transfer in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.* 65, 992-996.
- Shanbag, S. and Bhattacharya, S. (2002) Current management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hosp.* 63,528-532.
- Shapiro, B., Daneshmand, S., Garner, F. et al. (2005) Effects of the ovulatory serum concentration of human chorionic gonadotropin on the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome and success rates for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 84, 93-98.
- Shimono, J., Tsuji, H., Azuma, K. et al. (1998) A rare case of hepatic injury associated with ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 93, 123-124.
- Simoni, M., Gromoll, J. and Nieschlag, E. (1997) The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr. Rev.* 18, 739-773.
- Smits, G., Olatunbosun, O.A., Delbaere, A. et al. (2003) Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome caused by a mutant follitropin receptor. *N. Engl. J. Med.* 349, 760-766.
- Sueldo, C.E. (1988) Transient liver function test abnormalities in OHSS. *Fertil. Steril.* 50, 995-996.
- Takamizawa, S., Shibahara, H., Taneichi, A. et al. (2002) Dynamic changes of the immunoglobulins in patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome: efficacy of a novel treatment using peritoneo-venous shunt. *Am. J. Reprod. Immunol.* 47, 25-30.
- Tan, S.L., Balen, A., El Hussein, E. et al. (1992) The administration of glucocorticoids for the prevention of the ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 58, 378-382.
- The European Recombinant LH Study Group (2001) Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2607-2618.
- The Practice Committee for the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Fertil. Steril.* 80, 1309-1314.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 19, 41-7.
- Thomas, F., Kalfon, P. and Niculescu, M. (2003) Acute respiratory failure, lactic acidosis, and shock associated with a compressive isolated right pleural effusion following ovarian hyperstimulation syndrome. *Am. J. Med.* 114, 165-166.
- Todros, T., Carmazzi, C.M., Bontempo, S. et al. (1999) Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and deep vein thrombosis in pregnancy: case report. *Hum. Reprod.* 14, 2245-2248.
- Vischer, H.F., Granneman, J.C., Noordam, M.J. et al. (2003) Ligand selectivity of gonadotropin receptors. Role of the beta-strands of extracellular leucine-rich repeats 3 and 6 of the human luteinizing hormone receptor. *J. Biol. Chem.* 278, 15505-15513.
- Waldenstrom, U., Kahn, J., Marsk, L. and Nilsson, S. (1999) High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by 'pro-

- longed coasting' of very hyperstimulated patients: a multicentre study. Hum. Reprod. 14, 294-297.
- Whelan, J.G. and Vlachos, N.F. (2000) The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil. Steril. 73, 883-896.
- Wood, N., Edozien, L. and Lieberman, B. (1998) Symptomatic unilateral pleural effusion as a presentation of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum. Reprod. 13, 571-572.
- Younis, J.S., Zeevi, D., Rabinowitz, R. et al. (1988) Transient liver function test abnormalities in ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil. Steril. 50, 176-178.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 2/7/2006 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 25/7/2006