OVARIÁLNÍ HYPERSTIMULAČNÍ SYNDROM – SOUBOR INTERNÍCH KOMPLIKACÍ U GYNEKOLOGICKÝCH PACIENTEK PODSTUPUJÍCÍCH IN VITRO FERTILIZACI

MUDr. Dan Marek, Ph.D.[1], MUDr. Štěpán Machač[2]
[1]I. interní klinika FN a LF UP Olomouc
[2]Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc

Léčba sterility metodou in vitro fertilizace a embryotransferu je založena na stimulaci ovarií gonadotropiny, získání oocytů punkcí, oplodnění in vitro a přenosu embryí do dělohy. Hormonální stimulace však s sebou nese riziko tzv. ovariálního hyperstimulačního syndromu. Zatímco lehké formy mohou odeznít spontánně, při závažnější formě jde o potenciálně fatální komplikaci. Syndrom je v jednotlivých fázích charakterizován zvýšenou propustností kapilár, únikem tekutin do extravazálního prostoru, hemokoncentrací, hypovolemií, trombózami, cirkulačním šokem a terminálním selháním orgánů.
Autoři podávají stručný přehled patogenetických mechanizmů a možností léčby.
Klíčová slova: sterilita, in vitro fertilizace, ovariální hyperstimulační syndrom.

OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME – RANGE OF INTERNAL COMPLICATIONS IN GYNECOLOGIC PATIENTS TREATED BY IN VITRO FERTILIZATION

In vitro fertilization and embryotransfer as a method of sterility treatment is based on ovarian stimulation by gonadotropins, obtaining of oocytes by puncture and transfer of embryo to uterus. Hormonal stimulation creates risk of ovarian hyperstimulation syndrome. While mild forms could resolve spontaneously, severe form could be a potentially fatal complication. Syndrome in its phases is characterized by increased vascular permeability with capillary leakage into extravasal space, hemoconcentration, hypovolemia, thromboses, circulation shock and terminal organ failure.
Key words: sterility, in vitro fertilization, ovarion hyperstimulatian syndrome.

Úvod

V poslední době bylo dosaženo pomocí moderních laboratorních postupů asistovaných reprodukčních technik (ART) mnoha úspěchů v léčbě lidské sterility. In vitro fertilizace a embryotransfer (IVF+ET) patří k základním metodám ART. Jejich podstatou je řízená ovariální hyperstimulace podáváním gonadotropinů folikulostimulačního hormonu (FSH). Graafovy folikuly pak v ováriích dozrávají ve velkém množství současně. Vaječníky tak dosahují velikosti 10 cm a více, folikuly mohou být velké až několik centimetrů (obrázek 1). Po indukci ovulace aplikací choriového gonadotropinu (hCG) je provedena pod ultrazvukovou kontrolou punkce ovariálních folikulů a z folikulární tekutiny jsou získány oocyty. Ty jsou následně oplodněny spermiemi in vitro. Takzvaná časná embrya jsou pak po 2–3denní kultivaci přenesena do dutiny děložní – embryotransfer (13).

Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS) je nejzávažnější iatrogenní komplikací ART. Zatímco hyperstimulace ovarií je nutným krokem k zisku více než jednoho oocytu pro IVF+ET, u predisponovaných žen se může vymknout kontrole. Aktivace řady hormonálních a messengerových systémů artificiální hormonální stimulací dosáhne takového stupně, že klinickou reakci již považujeme za patologickou. Základním rysem je hyperpermeabilita kapilár s únikem tekutiny do extravaskulárního prostoru – intersticia – a do dutin (břišní, pohrudniční, perikardiální). Hemokoncentrace disponuje ke vzniku trombóz, hypoperfuze orgánů může vést k jejich selhání (játra, ledviny). Smrt je sice vzácná, ale ne ojedinělá.

Incidence OHSS a predisponující faktory

OHSS je vázán na hyperergní reakci tkání po stimulaci gonadotropiny (1, 40). Incidence této komplikace je udávána velmi široce mezi 0,5–11,2 % a je dána pravděpodobně souhrou několika faktorů. Riziko zvyšuje astenický habitus, nižší věk žen, přítomnost syndromu polycystických ovarií (PCOS), vliv má typ použitého stimulačního protokolu, luteální suplementace hCG a v neposlední řadě také navozená gravidita (11, 23, 40).

Patogeneza OHSS

Patogenetický řetězec není ještě zcela objasněn. Počátečním spouštěcím faktorem patofyziologické kaskády je s největší pravděpodobností podání hCG k indukci ovulace (27). Zvýšená permeabilita pravděpodobně novotvořených ovariálních kapilár vede k přesunu intravaskulární tekutiny do třetího prostoru (nejčastěji vznik ascitu), transsudace však může nastat i do perikardiální a pleurální dutiny. Je možné, že svou úlohu v patogenezi hrají zvýšené hladiny estrogenů, některé experimentální i klinické práce však naznačují, že vysoké hladiny estrogenů jsou spíše jen „innocent bystander" (36). Podobně je tomu na poli výzkumu prostaglandinů, kdy výsledky studií s použitím nesteroidních antiflogistik v prevenci a terapii jsou rovněž kontroverzní (7, 14, 21, 34, 38).

Velmi pozoruhodná je vysoká hladina některých látek ve folikulární tekutině: proreninu, reninové aktivity, angiotensinu II-like imunoreaktivity i hladiny angiotensinkonvertujícího enzymu (ACE). Tato lokální aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron (RAA) se považuje za stimulus pro ovariální angiogenezu a následný rozvoj syndromu (37). Korelace byly nalezeny i mezi jejich plazmatickými hladinami a výskytem OHSS (31). Maximální aktivace

RAA systému byla pozorována 7. den po podání hCG (22). V souladu s tím experimentální podávání ACE inhibtorů významně snížilo výskyt příznaků OHSS (30, 33, 41).

V minulosti bylo uvažováno o účasti dalších mediátorů na rozvoji OHSS (histamin, serotonin či prolaktin), jejich jednoznačná role však nebyla potvrzena.

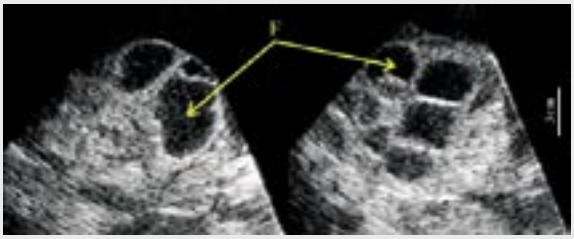
Na druhé straně za nepochybnou se považuje účast interleukinů. Svědčí o tom zvýšené hladiny interleukinu-1, -2, -6 a interleukinu-8 u pacientek s OHSS. Tyto mediátory a jejich role jsou předmětem intenzivního výzkumu (32, 35, 37).

Klíčové patofyziologické rysy těžkého OHSS však připomínají také známé účinky tumornecrosis faktoru (TNF-α) (5). Roli mediátorů hrají pravděpodobně také další solubilní a adhezivní molekuly (3). Vysoké hladiny endotelinu 1, mocného vazokonstriktoru, který zvyšuje kapilární permeabilitu, byly nalezeny ve folikulární tekutině žen podstupujících indukovanou ovulaci (20).

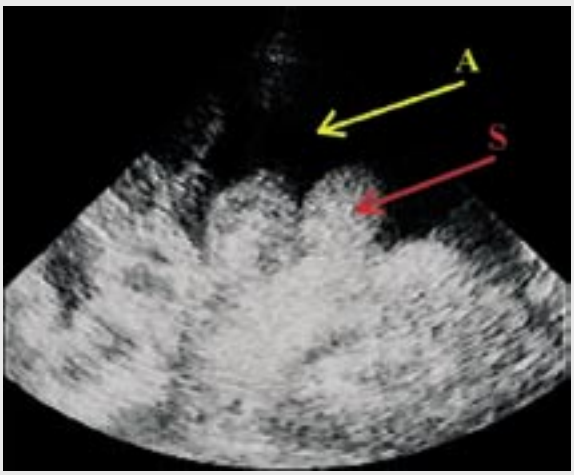
Poslední práce ukazují, že vedoucí úlohu může hrát vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který je součástí skupiny proteinů vázajících heparin a který působením přímo na endoteliální buňky stimuluje proliferaci a angiogenezi. Jeho účinek na permeabilitu kapilár je řádově 1 000× vyšší než efekt histaminu. Ve studiích na krysách a primátech byla prokázána exprese VEGF mRNA po aplikaci luteinizačního hormonu (LH) a jeho exprese je prokázána rovněž i po aplikaci hCG. Výška hladiny VEGF v séru, peritoneální a folikulární tekutině je pak určitým indikátorem pro vznik OHSS. Byla prokázána i korelace mezi kinetikou hladiny a klinickým průběhem syndromu (2, 28). Přidání protilátek proti VEGF k punktátu žen s těžkým OHSS neutralizovalo 70 % jeho aktivity schopné zvýšit kapilární permeabilitu (35). Zdá se tedy, že VEGF je zde hlavním mediátorem permeability kapilár. Nicméně jeho hladiny v době embryotransferu ani do 10. dne po ET nepredikovaly ženy, u kterých se následně OHSS rozvinul (25).

V poslední době se v rámci probíhajících výzkumů OHSS objevila hypotéza o existenci ovariální vazoaktivní substance, která by mohla být příčinou zvýšené permeability kapilár (19).

Obrázek 1. Stimulovaná ovaria. Šipky označují velké folikuly (F)



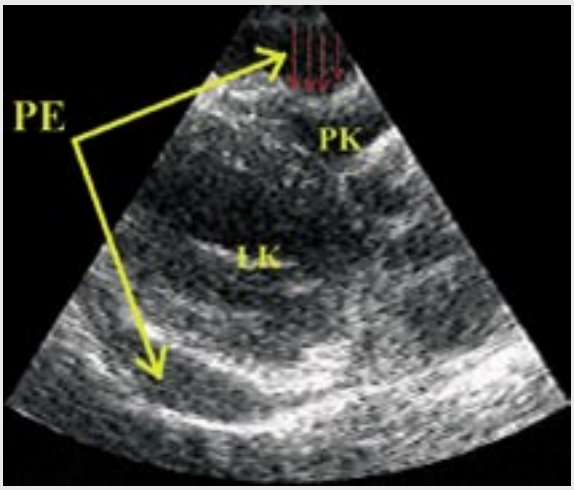
Obrázek 2. Ascites. Žluté šipky – tekutina (A), červené šipky – střevní kličky (S)



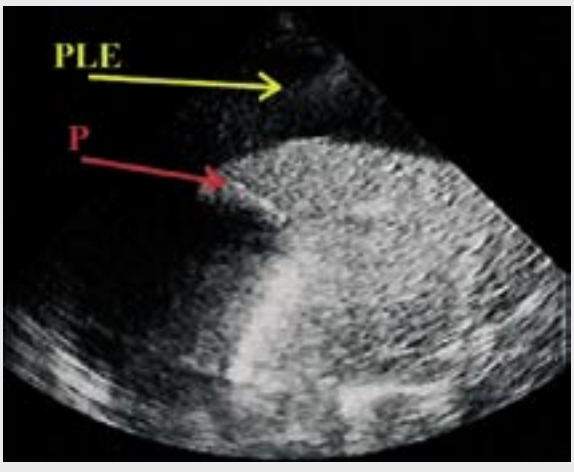
Klinické rysy interních komplikací OHSS a jejich diagnostika

Společným patofyziologickým jmenovatelem OHSS je zvýšená permeabilita kapilár, která vede k úniku tekutiny

Obrázek 3. Perikardiální výpotek u OHSS. LK – levá komora, PK – pravá komora. Žluté šipky ukazují lem tekutiny v perikardu (PE), červené kolaps stěny pravé komory jako příznak tamponády



Obrázek 4. Pleurální efuze. Žlutá šipka – tekutina (PLE), červená šipka – plicní tkáň (P)



z cév do extravazálního prostoru, především do dutiny břišní, do pohrudničního prostoru, vzácněji do perikardiální dutiny. Další problémy vznikají z hemokoncentrace a orgánové hypoperfuze.

Větší výpotky se mohou projevit klinicky – především dušností, která je jedním z prvních příznaků signalizujících závažný stav. ***Ascites*** (obrázek 2) může být někdy monstrózních rozměrů. Velký objem ovárií (není vzácností, když průměr jednoho ovária je > 15 cm) a vysoká poloha bránic při ascitu přispívají k dušnosti. Výrazný ascites není obtížné stanovit fyzikálním vyšetřením, standardní je ovšem monitorace ultrazvukem, který přináší informaci o stavu ovarií (13). Dušnost ovšem může být způsobena i ***pleurálním*** či ***perikardiálním exsudátem***, na něž musíme v diferenciální diagnostice myslet. Echokardiografie by tedy měla být základním vyšetřením při diferenciální diagnostice příčiny dušnosti u pacientek s OHSS. Nejenže dokáže přesně stanovit diagnózu, ale může i semikvantitativně určit množství perikardiálního exsudátu a zhodnotit známky možné tamponády (kolaps pravostranných oddílů, poruchy plnění komor, variabilní srdeční výdej v respiračním cyklu – obrázek 3). Pokud je perikardiální výpotek echokardiograficky prokázán při vyvinutém syndromu OHSS, jde o varovné znamení. Pacientku je rozhodně nutné dále sledovat, neboť jedinou možnou terapií klinicky významné tamponády je drenáž perikardiálního výpotku. Zkušený echokardiografista či sonografista zkontroluje pohrudniční dutinu a vyloučí, resp. potvrdí fluidothorax (obrázek 4), eventuálně rámcově určí jeho významnost přímo u lůžka. Lze se tak vyhnout rentgenování pacientky. Indikace k punkcím tekutiny z perikardiální, případně i pohrudniční dutiny při alteraci kardiopulmonálních funkcí je tedy rozhodnutím internisty. Pokud jde o perikardiocentézu, ta se provádí na specializovaném kardiologickém pracovišti, zvláště je-li perikardiální výpotek komplikován dalšími kardivaskulárními příhodami (39). Punkce ascitu je naopak spíše indikována na gynekologickém pracovišti a provádí se rutinně cestou Douglasova prostoru.

Při diferenciální diagnóze dušnosti musíme myslet samozřejmě také na ***plicní embolizaci*** (EP). Žil-

Tabulka 1.

1. Lehký stupeň OHSS
a) stupeň 1: rozepětí břicha a břišní dyskomfort
b) stupeň 2: příznaky 1 + nauzea, zvracení a/nebo průjem spolu se zvětšením ovarií na 5–12 cm
2. Střední stupeň OHSS
stupeň 3: manifestace lehkého stupně + ultrasonografické známky ascitu
3. Těžký stupeň OHSS
a) stupeň 4: známky středního stupně + dušnost jako klinická známka ascitu a/nebo hydrotoraxu
b) stupeň 5: změny v objemu krevním, stoupající viskozita krevní způsobená hemokoncentrací, abnormality koagulace a postižení funkce ledvin s oligurií

ní ***trombózy*** při otocích, hemokoncentraci a útlaku dolní duté žíly ascitem jsou časté. Prokoagulační podmínky jsou umocněny imobilizací pacientky. Drobné sukcesivní embolizace mohou zcela uniknout pozornosti, příznaky menší embolie či dokonce submasivní embolizace mohou být skryty v preexistující dušnosti z jiných příčin. Rentgenologické metody klasicky využívané pro diagnostiku EP (spirální CT, přímá angiografie) mají nezanedbatelnou radiační zátěž, která u potenciálně těhotné ženy jistě není žádoucí (kontrastní látka navíc znamená další zatížení ledvin). Je však třeba pečlivě zvážit riziko ohrožení pacientky embolizací a benefit těchto metod proti jiným méně specifickým cestám k diagnóze (scintigrafie, echokardiografie, D-dimery). Rozhodující je klinický stav a míra poměru suspekce a jistoty. Plicní embolizace jsou nalezeny při většině autopsií zemřelých na OHSS.

Hemokoncentrace vzniklá transsudací zvyšuje riziko intravaskulární trombózy i bez větší primární alterace hodnot koagulačních parametrů. Přitom nemusí jít jen o žilní trombózy, ale také o ***tepenné trombózy*** – popsán byl například rozsáhlý infarkt myokardu při trombóze levé koronární tepny u mladé ženy s OHSS, která neměla žádné jiné rizikové faktory pro aterosklerózu, ani pro trombofilii. Mozkové infarkty nejsou rovněž výjimkou.

Hypotenze při ***hypovolémii*** může mít za následek závažnou ***hypoperfuzi*** orgánů a může vyústit v cirkulační šok. Orgánová hypoxie nezřídka končí jako terminální orgánové selhání (oligurie až anurie, selhání jaterních funkcí, respirační selhání při embolizaci do plic event. při akutním respiračním distress syndromu). Diagnostika takových komplikací je samozřejmě především laboratorní záležitostí.

Klasifikace OHSS

Ovariální hyperstimulace, jak již bylo řečeno, má klinicky mnoho podob, které v sebe mohou volně přecházet. Závisí na aktivitě monitorace průběhu stimulace a pečlivosti, s jakou je vedena. To potom určuje, jak mnoho především benigních komplikací odhalíme. Závažnější formy přehlédnout nelze. Hranice, kde rozlišujeme reakci plánovanou a nežádoucí, je v podstatě arbitrární. Během let bylo vypracováno několik klasifikačních schémat OHSS, jedno z nejčastěji užívaných (18) uvádí tabulka 1.

Jiní autoři (37) například považují stupeň Ib výše zmíněné klasifikace již za středně závažný OHSS. Rozlišujeme OHSS časný, který vzniká v průběhu stimulace, a typ pozdní, indukovaný graviditou (26), jehož prognóza je horší.

Terapie OHSS

Vzhledem k tomu, že patogenetický řetězec není objasněn, je terapie syndromu v podstatě empirická a symptomatická. Právem se tedy dává důraz na ***prevenci*** – či spíše profylaxi – komplikací ovariální stimulace. Tou je pečlivé zvážení rizika u dané pacientky před započetím stimulace, dále monitorování hladiny estrogenů, jejichž elevace může být varující známkou, a ultrasonografická kontrola ovarií během stimulace. Pokud dojde k rozvoji mírného stupně OHSS, zvažují se profylaktická opatření: například redukce dávky hCG k indukci ovulace, eventuálně kontraindikace jeho podání při excesu hladiny estrogenů, aspirace či redukce folikulů. Další možností je odložení embryotransferu (zamražení embryí). V terapii je velmi důležité včasné podání albuminu a krystaloidů (1, 24, 38, 42). Jestliže se nekontrolovaně rozběhne patogenetický řetězec vedoucí k závažnému stupni OHSS (tabulka 1), stav podle současného konsenzu vyžaduje hospitalizaci. Nutné je jednak neprodlené provedení specializovaných vyšetření hodnotících jeho závažnost, jednak i promptní terapie. Tu představuje především masivní rehydratace krystaloidy a koloidy. Škrobové infuze se považují za bezpečnější a levnější než albumin (17) pro profylaxi ohrožených pacientek. Větší transsudace vyžaduje opakované punkce ascitu, eventuálně pleurálního a perikardiálního výpotku. Někdy se používá i diskutabilní reinfuse ascitu do oběhu. Preventivní miniheparinizace je důležitou profylaxí trombózy i eventuálního rozvoje mikrotrombů. Podání dopaminu je indikováno v případě závažné hypotenze. Další terapie je závislá na přítomnosti dalších komplikací (6, 8, 9, 10, 16, 29, 38). Podávání ACE inhibitorů či nesteroidních antiflogistik v současné době není rutinní, jak již bylo zmíněno, příznivých výsledků bylo zatím dosaženo v experimentech.

Prognóza

Lehčí formy mají tendenci ke spontánní úpravě. Rozvinutý těžký stupeň OHSS je potenciálně život ohrožující stav a vyžaduje hospitalizaci a intenzivní léčbu. Neléčený závažný OHSS může skončit smrtí mladé ženy. V poslední době – ve snaze snížit náklady na léčbu – se objevují studie dokumentující úspěšnou ambulantní léčbu i závažnějších forem OHSS (denní kontroly a opakované punkce ascitu + infuze), tyto studie však nebyly randomizované, nejzávažnější stavy byly léčeny za hospitalizace (15). Psychologicky a eticky obtížné může být rozhodnutí zlepšit prognózu rozvinutého OHSS za cenu ukončení navozené gravidity (12).

Závěr

Ovariální hyperstimulační syndrom je iatrogenní komplikace metod umělého oplodnění, jejíž prevence a diagnostika je především v rukou gynekologů ve specializovaných centrech. Průběh závažnějších forem však již svým charakterem v podstatě zasahuje na pole působnosti internistů. Proto by internisté měli mít o tomto syndromu základní povědomí. Léčba těžkých stavů vyžaduje vyloženě mezioborovou spolupráci gynekologa, internisty, hematologa a intenzivisty.

Literatura

1. Aboulghar M. Systemic effects of ovarian hyperstimulation syndrome: Implications for the rationale of treatment. Fertility and Sterility. Proceedings of the 15th World Congress on Fertility and Sterility. September 1995.

2. Abramov Y, Barak V, Nisman B, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1997; 67: 261–264.

3. Abramov Y, Schenker JG, Lewin A, et al. Soluble ICAM-1 and E-selectin levels correlate with clinical and biological aspects of severe ovarian hyperstimulation syndome, Fertil Steril 2001; 76: 51–57.

4. Balasch J, Arroyo V, Carmona F, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of peripheral vasodilatation. Fertil Steril 1991; 51: 1077–1083.

5. Balasch J, Reverter JC, Fabregues F, et al. Increased induced monocyte tissue factor expression by plasma from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1996; 66: 608–613.

6. Bazzan M, Donvito V. Low-molecular-weight Heparin During Pregnancy, Thrombosis Research 2001; 101: 175–186.

7. Borenstein R, Elchalal U, Lunenfeld B, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach. Fertil Steril 1989; 51: 791–95.

8. Brinsden P, Wada I, Tan SL, et al. Diagnosis, prevention and managment of ovarian hyperstimulation syndrome. Brit J Obstet Gynaec 1995; 102: 767–772.

9. Carcoana OV, Hines RL. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes. Crit Care Clin 1996; 12: 677–685.

10. Delbaere A, Rodesch C, EnglertY. Update on ovarian hyperstimulation syndrome. Rev Med Brux Nov 1995; 16, 354–360 (abstrakt).

11. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. Hum Reprod 1993; 9: 1353–1360.

12. Dostál J, Oborná I, Machač Š, Březinová J, Labanová M, Talaš M, Kudela M. Etické aspekty nových metod asistované reprodukce. Asistovaná reprodukce 2000; 10: 31–32.

13. Dostál J. Ultrazvuk v léčbě sterility. In Doležal L (ed.). Ultrazvuk v gynekologii a porodnictví. Olomouc Univerzita Palackého 1998: 133–147.

14. Dostál J, Oborná I, Talaš M, Chrastinová L, Kudela M. Využití kontracepce a podpůrné terapie kortikoidy v průběhu IVF+ET. Celostátní konference Reprodukční medicína. Brno 1998: 12s.

15. Esposito MA, RL Van Nest, Sagoskin AW, et al. Outpatient management of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) without the use of albumin, Fertil Steril 2002; 78 (Supl 1): S10–S11.

16. Fukaya T, Chida S, Terada Y, et al. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. Fertil Steril 1994; 61: 561–564.

17. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, et al. 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 Obst Gynecol Repr Biol 2001; 96: 187–192.

18. Golan A, Ron-El A, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome – an update review. Obstet Gynecol Surv 1995; 44: 430–440.

19. Goldsman MP, Pedram A, Dominques CE, et al. Increased capillary permeability induced by human folluicular fluid: a hypothesis for an ovarian origin of the hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1995; 63: 268–272.

20. Kamada S, Kubota T, Taguchi M, et al. High levels of immunoreactive endothelin-1 in human follicular fluids. Hum Reprod 1993; 8: 674–677.

21. Katz Z, Lancet M, Borenstein R, et al. Absence of teratogenicity of indomethacin in ovarian hyperstimulation syndrome. Int J Fertil 1984; 29: 186–188.

22. Manau D, Arroyo V, Jiménez W, et al. Chronology of hemodynamic changes in asymptomatic in vitro fertilization patients and relationship with ovarian steroids and cytokines. Fertil Steril 2002; 7: 1178–1183.

23. Mardešič T. Hyperstimulační syndrom, klasifikace, patofyziologie, prevence a léčba. Čs gynekologie 1993; 58: 23–26.

24. Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Current Obstetrics and Gynaecology 2002; 12: 111–116.

25. Mathur R, Hayman G, Bansal A, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels are poorly predictive of subsequent ovarian hyperstimulation syndrome in highly responsive women undergoing assisted conception. Fertil Steril 2002; 78: 1154–1158.

26. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, et al. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73: 901–907.

27. McClure N, Leya J, Radwanska E, et al. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1992; 7: 758–764.

28. Molskness TA, Patton TE, Martinez-Chequer JC, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in nonhuman primates and women: species differences and relevance to ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2001; 76 (Supplement 1): S90–S91.

29. Morris RS, Miller C, Jacobs L, et al. Conservative management of ovarian hyperstimulation syndrome. J Reprod Med 1995; 40: 711–714.

30. Morris RS, Wong IL, Kirkman E, et al. Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1995; 10: 1355–1358.

31. Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 1987; 48: 57–61.

32. Orvieto R, Voliovitch I, Fishman P, et al. Interleukin-2 and ovarian hyperstimulation syndrome: A pilot study. Hum Reprod 1995;10: 24-27.

33. Park W, Kim D, Ko D, et al. The effect angiotensin II and ACE inhibitor in ovarian hyperstimulation syndrome of rabbit, Fertil Steril 2002; 78: Supplement 1: S 223.

34. Pride SM, Yuen BH, Moon YS, et al. Relationship of gonadotropin-releasing hormone, danasol and prostaglandin blockade to ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1155–1160.

35. Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, et al. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod Update 1997; 3: 255–266.

36. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation. Hum Reprod 1993; 8: 653.

37. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. Eur J Obstetr Gynecol Repr Biol 1999; 85: 13–20.

38. Schenker JG. Prevention and managements of ovarian hyperstimulation syndrome. In: Genazzani AR, Petraglia F, Volpe A, editors. Progress in gynecology and obstetrics. Parthenon Publishing Group 1990: 661–669.

39. Sovová E, Oborná I, Dostál J, et al. Ovariální hyperstimulační syndrom s perikardiálním a pleurálním výpotkem komplikovaný supraventrikulární arytmií. Časopis lékařů českých 1999; 138: 730–733.

40. Tarlatzis BC, Grimbizis G. Prevention of the ovarian hyperstimulation syndrome. Fertility and Sterility. Proceedings of the 15th World Congress on Fertility and Sterility, September 1995.

41. Teruel MJG, Carbonell LF, Llanos MC, et al. Hemodynamic state and the role of angiotensin II in ovarian hyperstimulation syndrome in the rabbit. Fertil Steril 2002; 77: 1256–1260.

42. Tutinen BC, Grimbizis G. Effect of cryoconservation in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Brit J Obstet Gynaec 1995; 102: 326–329.