

# Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu

## OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

Yusuf ÜSTÜN\*, Yaprak ENGİN\*, Ruşen AYTAÇ\*\*

\* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Araş.Gör.,

\*\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Üy., ANKARA

### Özet

Ovarian hiperstimulasyon sendromu dışarıdan verilen gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunun tehlikeli ve bazen de hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Vasküler aralıktan peritoneal, plevral ve daha az oranda da perikardial mesafelere proteinden zengin sıvı geçişi ile karakterizedir. Sendromun yoğunluğu overlerin indükleyici ajanlara verdiği yanıtın derecesiyle ilişkilidir. Patogenezi tam olarak anlaşılammakla birlikte hCG stimulas-yo-nunun OHSS gelişiminde temel yolu oluşturduğuna inanılmaktadır. İnterstisyel sıvı artışına yol açan ovarian kapiller permeabilite artışında renin-anjiotensin sistemi, vasküler endotelial growth faktör, endotelin-1 ve sitokinlerin rolleri olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak hafif, orta, ağır ve kritik form olarak sınıflandırılmakta ve bu da klinisyene değerlendirmede, yönlendirmede ve acil tedavi yaklaşımı konusunda oldukça önemli katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ovarian hiperstimulasyon, Ovulasyon indüksiyonu, Komplikasyonlar

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:304-308

### Summary

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a dangerous and sometimes life-threatening complication of ovulation induction with exogenous gonadotropins. It is characterized by massive transudation of protein-rich fluid (mainly albumin) from the vascular space into the peritoneal, pleural and to a lesser extent to the pericardial cavities. The intensity of the syndrome is related to the degree of the follicular response in the ovaries to the ovulation inducing agents. While its pathogenesis is not fully understood, it is believed that human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation is important for the development of OHSS. Further evidence suggests that the renin-angiotensin pathway, vascular endothelial growth factor, endotheline-1, and cytokines all play a role in altering ovarian capillary permeability, leading to increased interstitial fluid. Clinical classification into mild, moderate, severe and critical forms of OHSS can help the physician to plan appropriate investigations, admission requirements, and acute management.

**Key Words:** Ovarian hyperstimulation, Ovulation induction, Complication

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:304-308

### Tanım ve İnsidans

Ovarian hiperstimulasyon sendromu (OHSS), fertilité ilaçlarıyla tedavinin iatrojenik ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Overlerde kistik genişlemeler ve abdominal rahatsızlık, gastrointestinal semptomlar gibi değişik ekstragenital bulgularla kendini göstermektedir (1). Ağır formunun prevalansı %0.3-5 arasında değişmektedir (2). Yaşamı tehdit eden formunun insidansı tedavi sikluslarının %0.1-0.2'sidir. Bu sendromun patofizyolojisi tam olarak açığa kavuşmamakla birlikte gonadotropin stimulas-yonu altındaki overlerden salgılanan vazoaktif maddelerin tetiklemede anahtar rolü oy-

nadığı gösterilmiştir (3). HCG, patofizyolojide temel rolü üstlenmektedir. Kapiller permeabilitenin artışı ve interstisyel sıvı artışına renin anjiotensin yolu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), endotelin-1 ve sitokinler neden olmaktadır (4). Bu maddeler ovarian damarlar ve diğer mezotelyal yüzeylerin kapiller permeabilitesini artırıp sonuçta intravasküler kompartmandan periton, plevra ve perikardiyal aralığa proteinden zengin masif sıvı şifti oluşturur (3,5).

### Risk Faktörleri

OHSS'de bir takım risk faktörleri mevcuttur. Bunlar:

<35 yaş, polikistik over hastalığı (PCOD), astenik yapı, yüksek östradiol düzeyi (Kontrollü ovarian hiperstimulasyonda; IVF sikluslarında >4000pg/ml, IVF dışı sikluslarda >1700pg/ml), çok sayıda intermediate ve immatür foliküller, GnRHa ile stimulas-yon, hCG ile luteal faz desteği, gebelik (1).

**Geliş Tarihi:** 18.05.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Yusuf ÜSTÜN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
06100, Cebeci, ANKARA

### Patofizyoloji

Son on yıldır kontrollü ovarian hiperstimülasyon yapılan kadınların sayısında belirgin bir artış ile birlikte, OHSS görülme insidansı da artmış olarak tespit edilmektedir. Son yıllarda OHSS patofizyolojisinin anlaşılmasında da ilerleme kaydedilmiştir. Asit sıvısında ve kanda inflamatuvar süreçte aktif rol alan çeşitli mediatörler saptanmıştır. Bir çok çalışma OHSS'nin genç hastalarda daha sık görüldüğünü saptamış ve bunun genç kadınlarda overlerin gonadotropinlere daha fazla yanıt vermesinden kaynaklandığını savunmuştur. Bunun dışında ayrıca yaş bağımlı bir değişken olan FSH bağlayıcı inhibitörler de tanımlanmıştır (1).

Bu hastalarda allerji öyküsünün daha sıklıkla pozitif olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar, vücut kitle indeksi (BMI) ve ağırlığın OHSS ile yakından ilişkili olduğunu savunurken, bazıları da bu ilişkiyi reddetmektedir. Bu yüzden BMI yararlı bir belirleyici olarak kullanılamamaktadır (1).

OHSS patogenezinde vazoaktif faktörler ve anjiogenik faktörler (vasküler endotelial büyüme faktörü) suçlanmaktadır. Hücre adezyon moleküllerinin rol oynayabileceği belirtilmektedir. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ve intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) birer transmembran glikoproteinidirler. İnflamatuvar ve immün reaksiyonlarda beyaz küre adezyonu, interaktivasyonu ve ekstrasvazasyonunda rol oynarlar. Endotelial, dendritik hücreler (makrofaj) ve plasental trofoblastlar tarafından sentezlenir ve ekspresyon edilirler. İnflamatuvar ve immün reaksiyon sırasında hücre aktivasyonu sonrasında VCAM-1'in ekspresyonu çeşitli sitokinler tarafından indüklenir ve solubül forma dönüşür (1).

Proinflamatuvar sitokinler IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) OHSS'deki gibi kapiller sızmaya yol açan akut faz reaktanlarıdır. OHSS patogenezinde son yıllarda tanımlanan bir diğer sitokin de vasküler endotelial growth faktördür (VEGF) (7,8). VEGF corpus luteumun vaskülarizasyonunda major anjiogenik faktördür. Sadece overde değil peritoneal yüzeylerde ve genel sirkülasyonda da dağılmıştır (9). Serum, peritoneal sıvı ve foliküler sıvıda VEGF ve IL-6 konsantrasyonunun yüksekliği OHSS gelişimi ile korele bulunmuştur ve OHSS'de prognostik bir faktör olarak kullanılabilirliği be-

lirilmektedir. Hatta foliküler sıvıda IL-6 yüksekliği erken form OHSS gelişebileceğini göstermektedir (7). IL-6'nın ağır OHSS'de karaciğer disfonksiyonu patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir. Anormal karaciğer fonksiyon testlerinin olması da düşük gebelik oranıyla sonuçlanmaktadır (10).

Ağır OHSS'de anjiotensin konverting enzim seviyesinin yükseldiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Aktif renin ve anjiotensin II nin ovaryan stimülasyon ile arttığı gösterilmiştir. Hatta hayvan modellerinde anjiotensin konverting enzim inhibitörlerinin OHSS insidansını ve ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (11).

OHSS gelişmiş hastalarda gonadotropin stimülasyonu sırasında inhibin-B konsantrasyonunun arttığı ve OHSS başladığında ise inhibin-A konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (12).

### Klinik Formlar

OHSS dört derecede karşımıza çıkmaktadır. Böyle bir klasifikasyon doktoru tedaviyi planlamada yönlendirici olmaktadır (4) (Tablo 1).

Ağır veya kritik OHSS'de dispne en yaygın semptomdur. Arteriyel kan gazı profili tipik olarak; orta hipoksemi, hipokarbi ve respiratuvar alkalozis ile karakterizedir ve metabolik kompanzasyon ile değişikliğe uğramaz. Bikarbonat düşer, baz defisiti artar. Alveoler ve arteriyel O<sub>2</sub> farkı ileri derecede artmıştır. Ekstraparankimal restriktif tipte pulmoner disfonksiyon vardır. Bu da masif asit veya plevral sıvı nedeniyle torasik ekspansiyonda azalma, diaframın hareketlerinde limitasyona yol açar. Koordineli olmayan ventilasyon akciğerde hipoventil sahalar bırakır. Bu da ventilasyon - perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksemiye yol açar. Solunum seslerinde azalma, röntgende diaframın yükselmesi, hidrotoraks veya pulmoner ateletazi izlenebilir. Pulmoner tromboemboli %2 gibi yüksek bir oranda izlenir. Bu hastalarda hiperfibrinojenemi ve koagülasyon defekti gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda sıvı alımının bu komplikasyonu önleyebileceği savunulurken bazılarında da etkisinin olmayacağı belirtilmektedir. Prospektif birçok çalışma ağır OHSS'de ampirik profilaktik heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını önermektedirler. ARDS bir diğer komplikasyondur (%2). Taşipne, bilateral solunum seslerinde

**Tablo 1.** OHSS klasifikasyonu

Klinik Formlar	Klinik Bulgular
Hafif hiperstimülasyon	Karında şişlik, gerginlik olur. Overler büyür.
Orta derecede stimülasyon	Şişlik artar. Overler 10 cm'e ulaşırlar. Karında asit ve kilo alımı görülebilir.
Ağır hiperstimülasyon	Overlerin büyüklüğü 10 cm'in üstündedir. Asit, plevral sıvı toplanması, hemokonsantrasyon, oligüri, azotemi, elektrolit imbalansı.
Kritik OHSS	Gergin bir asit ve/veya hidrotoraks, hematokrit > %55, beyaz küre > 25000/ml, kreatinin > 1.6mg/dl, kreatinin klirensi < 50ml/dl, renal yetmezlik, tromboembolik fenomen, adult respiratuvar distres sendromu (ARDS).

**Tablo 2.** OHSS'de laboratuvar değişiklikleri

	Laboratuvar Değişiklikleri
Hematolojik değişiklikler	Hemokonsantrasyon, lökositoz, trombositoz, koagülasyon faktörlerindeki değişiklikler: faktör V, profibrinolizin, fibrinolitik inhibitörler ve trombositlerde artma olur.
Plazma proteinleri	Hipoproteinemi, hipoalbuminemi
Böbrek fonksiyonları, elektrolitler ve asit-baz dengesi	Glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı prerenal azotemi, üre değerinde yükselme, hiperkalemi, hipernatremi
Endokrin değişiklikler	Estradiol, progesteron ve 17-hidroksi progesteronda artma, testosteronda artma, aldosteronda artma, plazma renin aktivitesinde artma, Ca-125'te artma

azalma, bilateral ral işitilmesi, arteryel kan gazında hipoksemi, hipokarbi, artmış alveol-arteryel O<sub>2</sub> farkı ve baz defisiti, röntgende bila-teral çizgisel pulmoner infiltrasyonlar izlenmektedir (3).

Tek başına unilateral hidrotoraks ile kendini gösteren OHSS olguları rapor edilmiştir (13). Bunun yanısıra sadece kendini nörolojik problemlerle; benign intrakraniyal hipertansiyon (14) veya serebral trombozis (15) ile de gösterebilir.

Ağır ve kritik OHSS olan IVF hastaları arasında; yardımcı üreme teknikleri sonrası görülen gebeliklerde, çoğul gebelik, düşük, preterm prematür membran rüptürü, prematürite ve düşük doğum ağırlığı oranları anlamlı olarak daha yüksek rapor edilmiştir. Konjenital malformasyon ve C/S oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (5).

### OHSS'de Laboratuvar Değişiklikleri

OHSS'de hematolojik ve endokrin değişikliklerin yanında plazma proteinleri ve böbrek fonksiyonları da değişim göstermektedir (16) (Tablo 2).

### OHSS Tedavisi

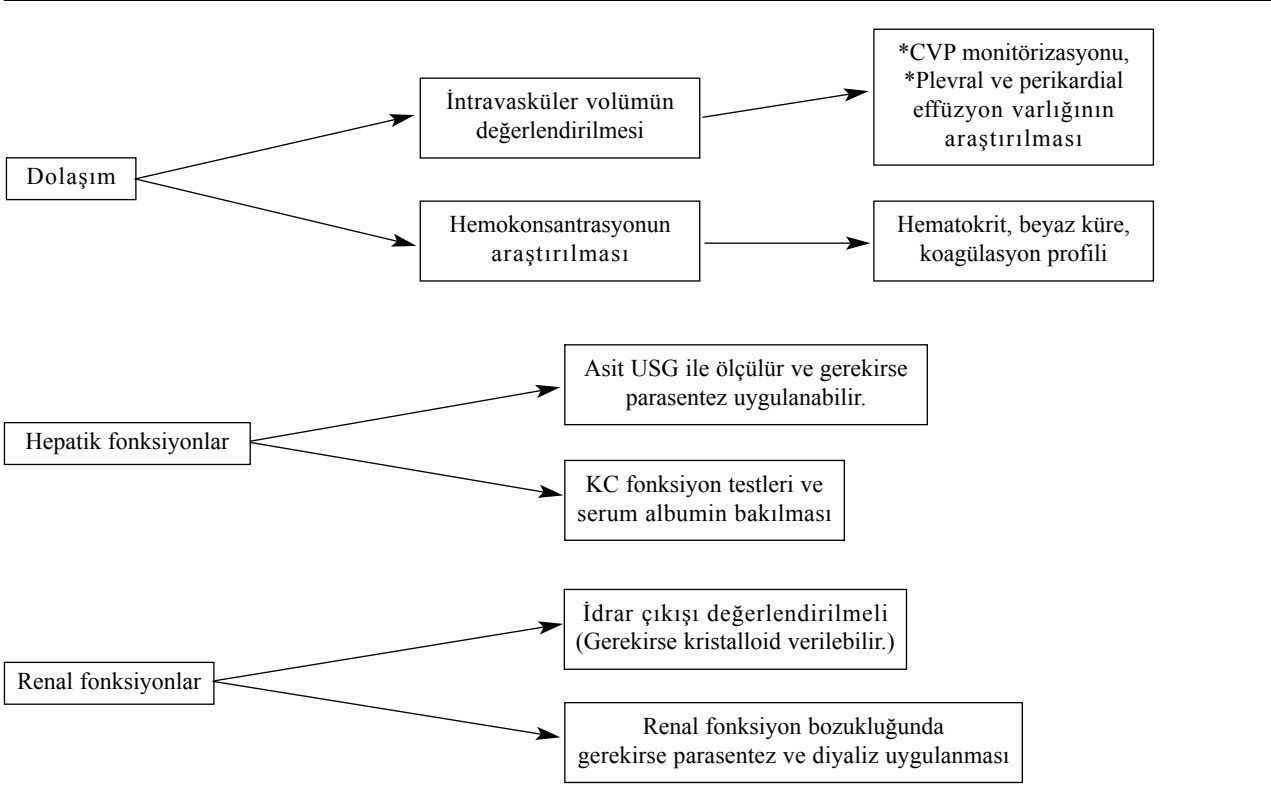
Sık karşılaşılan hafif OHSS'de bekle gör tedavisinin uygulanması mümkündür. Ancak bu durum, hekim ile hastayı ağır formunun gelişimi açısından alarmla geçirmelidir. Hastanın vücut ağırlığı belirlenmeli, bol sıvı alması söylenmelidir. Kiloda belirgin artış, abdominal distansiyon, bulan-tı ve kusma gibi semptomlar hospitalizasyon gerektirir. Bu hastalar genellikle en yakın hastaneye başvuru ve OHSS hakkında yeterli bilgi sahibi olmayan hekimlerle karşılaşabilirler (4). Bu yüzden OHSS semptomlarını içeren formlar basılıp hastalara verilmeli, bu semptomlar geliştiğinde ne yapacakları öğretilmelidir. Formlarda aynı zamanda telefon numaraları da bulunmalıdır (9). Gebeliğin gelişmediği sikluslarda orta derecede OHSS'nin menstruasyonla birlikte azalması beklenmektedir. Bununla birlikte ovarian kistler iki ay yada daha uzun süre devam edebilmektedirler.

Oral sıvı alamayanlarda IV infüzyon gereklidir.

Luteal destek gerekiyorsa progesteron verilebilir. Subkutan heparin 5000 IU ve varis çorabı derin ven trombozu riskini azaltmaktadır. Analjezi gerektiğinde parasetamol (kodeinli veya kodeinsiz) ve çok şiddetli ağrılarda petidin kullanılabilir. Her ne kadar indometazin ile iyi sonuçlar alınsa da diklofenak potasyum gibi NSAİ ilaçlardan kaçınılmalıdır. Çünkü bu tür ajanlar böbrek kan akımında azalmaya yol açarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Metoklopramid antiemetik olarak kullanılabilir.

Ağır asitin eşlik ettiği solunum, dolaşım ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ağır OHSS'yi gösterir ve yoğun bakım gerektirir. İntravasküler volüm; CVP, böbrek fonksiyon testleri, hastanın aldığı çıkardığı sıvı miktarları ve hemokonsantrasyonun değerlendirilmesi ile monitörize edilir. Hemokonsantrasyon hematokrit (intravasküler volüm kaybı ve kan viskozitesini yansıtır) ile değerlendirilir (Tablo 3). Hematokrit > %45 ise tehlike işaretidir ve > %55 olduğunda hayatı tehdit eden bir durum söz konusudur. Beyaz kürenin > 40000/ml olması da benzer şekilde değerlendirilebilir. Vücut ağırlığı, serum üre, kreatinin, elektrolitler, albumin, KCFT, koagülasyon profilinin periyodik olarak monitörize edilmesi gerekir.

Normal CVP'nin sağlanmasında intravasküler volümün korunması için koloid infüzyonu gerekir. Human albumin (50-100gr tekrarlayan dozlarda) ve her ne kadar anaflaktik reaksiyon ve dekstrana bağlı ARDS bildirilmişse de IV dekstran veya dihidroksietil nişasta arasında seçim yapılabilir (9). Tavşan modelinde IV albuminin serum onkotik basıncını arttırmasına rağmen ağır OHSS'den korumadığını (17) gösteren çalışmaların yanısıra, koruduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (18,19). Kristaloit (genellikle normal salin) rehidrasyon için uygulanır. İdrar çıkışı azalırsa CVP takibiyle rehidrasyon yapılmalı, USG eşliğinde abdominal parasentez yapılabilir (Tablo 3). Yoğun asit, oligüri, yüksek serum kreatinin, düşük kreatinin klirens değerleri, medikal tedaviye yanıt vermeyen hemokonsantrasyonda semptomatik rahatlama için parasentez uygulanabilir (9). Asitin kontinü ototransfüzyon sistemi eksojen albumin olmadan sirkülasyondaki plazma volümünü arttırır ve ağır

**Tablo 3.** Orta ve ağır OHSS'de yaklaşım**Tablo 4.** OHSS'den korunma (9)

- Tedavi öncesi USG ile overlerin değerlendirilmesi (Polikistik over görünümü ?)
- Gonadotropinlerin uygulanmasında dikkatli olmak. Polikistik over sendromunda dikkatli kullanmak (düşük doz basamaklı artım protokolü).
- GnRHa kullanımında dikkatli olmak
  - E<sub>2</sub> konsantrasyonundan ziyade USG kullanımı önerilmektedir
  - LH içermeyen bir gonadotropin preparatı kullanılıp kullanılmadığı not edilmelidir
- hCG kullanımı ve dozu azaltılmalı
  - hCG'nin ovulatuvar dozu kullanılmalı (tartışmalı)
  - Luteal fazda hCG yerine progesteron kullanılmalı
- Tüm foliküller aspire edilmeli
- Embriyo transferinde kriyoprezervasyon kullanılmalı (ET ertelenebilir).

OHSS'den geriye dönüşü sağlıyor gibi gözükmemektedir (20). Şiddetli oligüri ve böbrek yetmezliği bunlara rağmen devam ediyorsa genellikle dializ gerekebilir.

Dispne geliştiğinde torasentez yapılarak rahatlama sağlanmakta, perikardial effüzyon perikardial tamponada neden olursa acilen tedavi edilmeli yoksa ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu hastalar kardiyak USG eşliğinde kardiyolojik açıdan dikkatlice değerlendirilmelidir.

Ovarian torsiyon, over kist rüptürü, ektopik gebelik ve şiddetli kanamalar olmadıkça cerrahi tedaviden kaçınılmalıdır. Diüretikler kontrendikedir. Antikoagülan tedavi

koagülasyon profili bozuk olan ve tromboemboli bulguları gösteren hastalarda uygulanmalıdır.

Elektif zigot kriyoprezervasyonun IVF tedavisindeki hastalarda OHSS riskinden koruduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hatta kriyoprezervasyonun gebelik ve canlı doğum oranlarını etkilemediği iddia edilmektedir (21) (Tablo 4).

Foliküler sıvının aspirasyonu ile OHSS'den korunulmadığını savunan çalışmalar mevcuttur. Çok sayıda büyük foliküller ve boş foliküller sendromu OHSS yönünden uyarıcı olmalıdır (22).

Oosit aspirasyonu sırasında IV albuminin ağır OHSS'nin ortaya çıkmasına karşı etkin profilaktik bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada kültüre edilmiş insan lüteinize hücrelerinde VEGF mRNA ekspresyonu human albumin ile artmaktadır ve maksimum ekspresyon granüloza hücre kültürlerinde hCG enjeksiyonu günü serum E2 > 2000pg/ml olanlarda görülmektedir (8).

Özet olarak, OHSS için risk taşıyan hastanın ayırımını yapıp, ovarian stimülasyonda yeni gonadotropin preparatlarının etkilerini akılda tutmakla hekim tehlikeden sakınacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. 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* 1999; 71(5): 808-14.
2. Pellicer A, Albert C, Mercader A et al. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1 beta, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71(3): 482-9.
3. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 645-51.
4. Rutkowski A, Dubinsky I. Ovarian hyperstimulation syndrome: imperatives for the emergency physician. *J Emerg Med* 1999; 17(4): 669-72.
5. Schenker JG. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85(1): 13-20.
6. Daniel Y, Geva E, Amit A, Baram A, et al. Levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 are increased in women with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71(5): 896-901.
7. Chen CD, Wu MY, Chen HF, Chen SU, et al. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascites and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72(2): 286-92.
8. Doldi N, Destefani A, Gessi A, Grossi D, Ferrari A. Human albumin enhances expression of vascular endothelial growth factor in cultured human luteinizing granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14(5): 1157-59.
9. Balen AH, Jacobs HS. Complications of ovarian stimulation: the ovarian hyperstimulation syndrome. In: *Infertility in practice*. Churchill Livingstone 1997: 313-23.
10. Chen CD, Wu MY, Chen HF, Chen SU, et al. Relationships of serum pro-inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor with liver dysfunction in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 66-71.
11. Morris RS, Paulson RJ. Increased angiotensin-converting enzyme activity in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71(3):562-3.
12. Enskog A, Nilsson L, Brannstrom M. Peripheral blood concentrations of inhibin B are elevated during gonadotrophin stimulation in patients who later develop ovarian OHSS and inhibin A concentrations are elevated after OHSS onset. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 532-8.
13. Rabinerson D, Shalev J, Royburt M, Ben-Rafael Z, et al. Severe unilateral hydrothorax as the only manifestation of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49(2): 140-2.
14. Lesny P, Maguiness SD, Hay DM, Robinson J, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome and benign intracranial hypertension in pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer: case report. *Hum Reprod* 1999; 14(8): 1953-5.
15. Rad NA, Helmerhost FM. OHSS and cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod* 1999; 71(4): 645-51.
16. Urman B, Gürkan T. Ovulasyon induksiyonu: Ovarian hiperstimulasyon sendromu. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Editörler: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T. Güneş kitabevi Ankara 1996. 1271-73.
17. Orvieto R, Abir R, Kaplan B, Bar-Hava I, et al. The role of intravenous albumin in the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. A pilot experimental study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26(2): 98-9.
18. Orvieto R, Ben-Rafael Z. Albumin in the prevention of severe OHSS: reply. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1664-65.
19. Hillensjo T, Wikland M, Wood M. Albumin in the prevention of severe OHSS. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1664-65.
20. Koike T, Araki S, Minakami H, Ogawa S, et al. Clinical efficacy of peritoneovenous shunting for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 113-7.
21. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, et al. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1457-60.
22. Evbuomwan IO, Fenwick JD, Shiels R, Herbert M, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome following salvage of empty follicle syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14(7): 1707-9.