



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 84

Μάρτιος 2026

Σε αντικατάσταση της Οδηγίας No 56/2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποιοι είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης και η συχνότητα του OHSS;
- Πώς τίθεται η διάγνωση του OHSS;
- Ποια είναι τα συνήθη συμπτώματα του OHSS;
- Πώς γίνεται η κλινική εξέταση και η διερεύνηση του OHSS;
- Πώς ταξινομείται η βαρύτητα του OHSS;
- Πώς γίνεται η αξιολόγηση των ασθενών με OHSS;
- Πότε είναι δυνατή η εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση και ποιες είναι οι θεραπευτικές επιλογές των ασθενών με OHSS;
- Πώς γίνεται η παρακολούθηση (follow-up) των εξωνοσοκομειακών ασθενών με OHSS;
- Πώς γίνεται η εισαγωγή ασθενών με OHSS στο νοσοκομείο;
- Πώς πρέπει γίνεται η ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση ασθενών με OHSS;
- Ποια είναι η συμπτωματική αγωγή για την αντιμετώπιση των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;
- Πώς επιτυγχάνεται η ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και οι επιπλοκές των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;
- Πότε έχει ένδειξη η χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με OHSS;
- Ποιοι είναι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την κύηση και OHSS;
- Πώς μπορεί να προληφθεί το OHSS;
- Επηρεάζει το πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών τον κίνδυνο για OHSS;
- Μπορεί η χορήγηση ασπιρίνης να μειώσει τον κίνδυνο για OHSS;
- Μπορεί η χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών να μειώσει τον κίνδυνο για OHSS;
- Μπορεί η πρακτική της απόσυρσης γοναδοτροπινών (coasting) να μειώσει τη συχνότητα του OHSS;
- Μπορεί η κρυσταλλοποίηση να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης OHSS;
- Μπορεί η χορήγηση αλβουμίνης να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS;
- Μπορεί η χορήγηση ασβεστίου να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS;
- Πώς πρέπει να γίνεται η τελική ωρίμανση των ωαρίων για να μειωθεί η πιθανότητα OHSS;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	2
III. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ OHSS & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ	3
IV. ΣΥΝΟΨΗ	16
V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	17

Επίπεδα Τεκμηρίωσης

1++ Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με πολύ χαμηλό κίνδυνο σφάλματος

1+ Καλά οργανωμένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με χαμηλό κίνδυνο σφάλματος

1- Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με υψηλό κίνδυνο σφάλματος

2++ Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών case-control ή κοορτής ή υψηλής ποιότητας μελέτες case-control ή μελέτες κοορτής με πολύ χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και υψηλή πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης

2+ Καλά οργανωμένες μελέτες case-control ή κοορτής με χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και μέτριες πιθανότητες αιτιολογικής συσχέτισης

2- Μελέτες case-control ή κοορτής με υψηλό κίνδυνο συγχυτικών παραγόντων και σφάλματος και σημαντική πιθανότητα η συσχέτιση να μην είναι αιτιολογική

3 Μη αναλυτικές μελέτες, όπως αναφορές περιπτώσεων, σειρές περιπτώσεων κ.α.

4 Απόψεις ειδικών (expert opinion)

Βαθμίδες Σύστασης

A Τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη επιπέδου τεκμηρίωσης 1++ και άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς, ή μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών 1+ άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

B Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2++ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

C Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2+ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

D Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 3 ή 4

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) είναι μια επιπλοκή των θεραπειών υπογονιμότητας που χρησιμοποιούν φαρμακευτική ωοθηκική διέγερση για την αύξηση του αριθμού των ωαρίων και επομένως και των διαθέσιμων εμβρύων κατά τη διάρκεια μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproduction Techniques - ART). Σε μια μειονότητα των γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία, η ωοθηκική απόκριση υπερβαίνει την αναμενόμενη, οδηγώντας σε κλινική κατάσταση με συγκεκριμένη παθοφυσιολογία. Το OHSS συνδέεται με σημαντική σωματική και ψυχοκοινωνική νοσηρότητα και έχει συσχετιστεί ακόμη και με θάνατο [1]. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις το OHSS είναι αυτοπεριοριζόμενο και απαιτεί απλή υποστήριξη και στενή παρακολούθηση εν αναμονή της επίλυσης του, ενώ συνήθως αυτοϊάται. Οι γυναίκες με πιο σοβαρό OHSS μπορεί να χρειαστούν νοσηλεία σε νοσοκομείο για να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα και να μειωθεί ο κίνδυνος περαιτέρω επιπλοκών. Έτσι, οι βασικές αρχές της διαχείρισης του OHSS περιλαμβάνουν την έγκαιρη αναγνώριση και την έγκαιρη αξιολόγηση και θεραπεία των γυναικών με μέτριο ή σοβαρό OHSS.

Η διερεύνηση του παθογενετικού μηχανισμού του OHSS έχει λάβει μεγάλο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές

φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωσή του [2,3]. Ωστόσο, η εφαρμογή αυτής της βασικής επιστημονικής γνώσης στην κλινική πρακτική έχει μέχρι σήμερα αποδειχθεί δύσκολη. Υπάρχουν λίγες υψηλής ποιότητας μελέτες που ασχολούνται με τη διαχείριση του OHSS και το θέμα παραμένει πολύ σημαντικό όχι μόνο για τους κλινικούς ιατρούς που ασχολούνται με τις μεθόδους ART, αλλά και για εκείνους που φροντίζουν τις ασθενείς που εισάγονται σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και σε γυναικολογικές κλινικές. Πολύ συχνά δε, ασθενείς με OHSS χρειάζεται να αντιμετωπιστούν από κλινικούς ιατρούς που δεν είναι ειδικοί γονιμότητας και που δεν ασχολούνται με τις μεθόδους ART.

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες στοχεύουν στην αναθεώρηση της βιβλιογραφίας και στην παροχή οδηγιών με βάση τεκμηριωμένα στοιχεία για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με OHSS.

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σε αρχική φάση ορίστηκαν τα ερευνητικά ερωτήματα (όπως περιγράφονται στην ενότητα «Ερωτήσεις που απαντώνται») και ακολούθησε η αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, και Cochrane Library για καθένα από αυτά, είτε για να αναζητηθούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιγραφικά, είτε να διερευνηθεί

η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των παρεμβάσεων, βασιζόμενοι σε υψηλής ποιότητας μελέτες (κατά προτεραιότητα συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, μελέτες κοόρτης, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μη αναλυτικές μελέτες, όπως αναφορές και σειρές περιπτώσεων, και γνώμες ειδικών).

III. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΗSS & ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η έκθεση των ωοθηκών στην ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις του ΟΗSS. Η έκθεση αυτή οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Ο κυρίαρχος μεταξύ αυτών είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) [4, 5, 6], ενώ πιθανότατα στην παθογένεση και τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμπλέκονται και μια ποικιλία κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-1β, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF-β) καθώς και το σύστημα ρενίνης - αγγιοτενσίνης [2, 7, 8, 9, 10].

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διόγκωση των ωοθηκών και μετατόπιση υγρών από το ενδοαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο λόγω παθολογικά αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση υγρών στην περιτοναϊκή, υπεζωκοτική και σπάνια στην περικαρδιακή κοιλότητα, με αποτέλεσμα την μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και την αιμοσυμπύκνωση. Οι γυναίκες με σοβαρό ΟΗSS παρουσιάζουν υποογκαιμία, με μια τυπική απώλεια 20% του υπολογιζόμενου όγκου αίματος στην οξεία φάση του ΟΗSS [11].

Παρά τον αυξανόμενο αριθμό κύκλων ART, αλλά και τις συντονισμένες προσπάθειες των υπεύθυνων φορέων σε Ευρώπη και ΗΠΑ, για υποχρεωτική καταγραφή για τις ήπιες και μέτριες περιπτώσεις του συνδρόμου, η πραγματική επίπτωση του ΟΗSS δεν είναι απόλυτα γνωστή. Επιπλέον, η έλλειψη ενός διεθνώς συμφωνημένου συστήματος ταξινόμησης, καθιστά δύσκολη τη σύγκριση δεδομένων από διαφορετικές Μονάδες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής [12].

➤ Πόσο συχνό είναι το σύνδρομο ΟΗSS;

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να παραμείνουν σε εγρήγορση για την πιθανότητα ΟΗSS σε όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ειδικά με γοναδοτροπίνες και

οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί ενυπόγραφα για τον κίνδυνο αυτό ανάλογα (βαθμίδα σύστασης D). Επίσης, πριν από την ωοθηκική διέγερση, χρειάζεται να γίνεται εκτίμηση κινδύνου των ασθενών για αυξημένη απάντηση (βαθμίδα σύστασης D), αλλά και καθορισμός της δόσης των γοναδοτροπινών βάσει των δεικτών της ωοθηκικής επάρκειας (AFC, AMH) (βαθμίδα σύστασης B).

Είναι γνωστό ότι η επίπτωση του ΟΗSS ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών τύπων θεραπείας γονιμότητας, με τις θεραπείες που συμπεριλαμβάνουν μεγαλύτερο βαθμό διέγερσης των ωοθηκών να συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο. Σε κύκλους IVF, έχει εκτιμηθεί ότι το ήπιο ΟΗSS εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των κύκλων, ενώ η συνδυασμένη επίπτωση μέτριου ή σοβαρού ΟΗSS κυμαίνεται από 1% έως 5% [13]. Δεδομένα από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι το ΟΗSS είναι η συνηθέστερη επιπλοκή της θεραπείας της IVF [14], με συχνότητα εμφάνισης μέτριου ή σοβαρού ΟΗSS το 2011 1,1%. Στα στατιστικά της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που παρουσιάστηκαν το 2018 στην ESHRE, σε συνολικό αριθμό 30728 κύκλων για την Ελλάδα (2015), καταγράφηκαν μόνο 13 περιπτώσεις ΟΗSS. Το ΟΗSS εμφανίζεται σπάνια μετά από πρόκληση ωοθυλακιορηξίας με χρήση κλομιφαίνης ή μετά από ανάπτυξη ενός μόνο ωοθυλακίου σε διέγερση με γοναδοτροπίνες. Επίσης σπάνια, το ΟΗSS μπορεί να εμφανιστεί αυτόματα, σε συνδυασμό με κύηση [15] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου είναι το προηγούμενο ιστορικό ΟΗSS, ο αυξημένος αριθμός ωοθυλακίων του άντρου (AFC > 24), τα υψηλά επίπεδα της αντιμυλλέρινης ορμόνης (AMH > 3,4 ng/mL), η μικρή ηλικία της ασθενούς, η μαύρη φυλή και ο τύπος της υπογονιμότητας, όπως ο σαλπγγικός παράγοντας, η ανωοθυλακιορρηξία, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η ανεξήγητη υπογονιμότητα [16]. Κατά τη διάρκεια δε της ωοθηκικής διέγερσης, παράγοντες κινδύνου αποτελούν >17 ωοθυλάκια >10 mm και τιμές οιστραδιόλης > 3500 pg/mL την ημέρα της τελικής ωρίμανσης (trigger), και ο αριθμός των ωαρίων >15 κατά την ωοληψία [13]. Τα στοιχεία δείχνουν μειωμένο κίνδυνο ΟΗSS σε κύκλους IVF που χρησιμοποιούν ανταγωνιστές της GnRH σε σύγκριση με κύκλους όπου χρησιμοποιούνται GnRH αγωνιστές για την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών. Ωστόσο, το ΟΗSS εξακολουθεί να συμβαίνει παρά τα προληπτικά αυτά μέτρα και μπορεί να συμβεί ακόμα και σε κύκλους εξωσωματικής που δεν πληρούν κανέ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Συνήθη συμπτώματα συνδρόμου ΟΗSS ανάλογα με τη βαρύτητα [19].

Μέτριο ΟΗSS
<ul style="list-style-type: none"> • Διάταση κοιλιάς • Κοιλιακό άλγος, ανάγκη για αναλγησία • Ναυτία ή/και έμετος • Διάρροια
Σοβαρό ΟΗSS
<ul style="list-style-type: none"> • Εικόνα μέτριου ΟΗSS + • Δυσκολία αναπνοής, δύσπνοια στην κατάκλιση • Μειωμένη διούρηση • Οίδημα άκρων • Ασκίτης
Κρίσιμο ΟΗSS
<ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένη αρτηριακή ή κεντρική φλεβική πίεση • Σοβαρή δύσπνοια εξαιτίας πλευριτικής / περικαρδιακής συλλογής υγρού • Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) • Γρήγορη αύξηση σωματικού βάρους (>1kg σε 24 ώρες) • Συγκοπή, αρρυθμίες • Σοβαρό κοιλιακό άλγος • Οιδήματα άκρων, ψυχρά / θερμά άκρα με ή χωρίς σφίξεις • Ανουρία ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια • Σήψη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Κλινική εξέταση και διερεύνηση ΟΗSS

Κλινική εξέταση	Παρακλινικός έλεγχος	Συμπληρωματικές εξετάσεις
<ul style="list-style-type: none"> • Υπολογισμός ισοζυγίου υγρών, εκτίμηση οιδήματος, καταγραφή σωματικού βάρους, πίεσης και καρδιακού και αναπνευστικού ρυθμού • Έλεγχος για ασκίτη, περιτοναϊσμό, ψηλαφητή μάζα • Έλεγχος για υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονία, πνευμονικό οίδημα 	<ul style="list-style-type: none"> • Γενική αίματος • CRP • Ουρία, κρεατινίνη και ηλεκτρολύτες (υπονατρίαμια, υπερκαλιαιμία) • Ωσμωτικότητα ορού (μειωμένη) • Ηπατικές δοκιμασίες (αύξηση ενζύμων και μείωση αλβουμίνης) • Έλεγχος πήκτικότητας (αύξηση ινωδογόνου, μείωση αντιθρομβίνης) • hCG • υπερηχογραφικός έλεγχος (μέγεθος ωοθηκών, παρουσία ασκίτη, χρήση doppler για έλεγχο συστροφής) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αέρια αίματος • D-dimers • Ηλεκτροκαρδιογράφημα / υπερηχογράφημα καρδιάς • Ακτινογραφία θώρακος • CTPA ή σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης

να κριτήριο «υψηλού κινδύνου» για την ανάπτυξη του συνδρόμου. Το αποτέλεσμα της εξωσωματικής επίσης μπορεί να επηρεάσει την επίπτωση του συνδρόμου, η οποία είναι υψηλότερη σε κύκλους όπου συμβαίνει τελικά σύλληψη, σε σύγκριση με κύκλους χωρίς σύλληψη και υψηλότερη ακόμη σε κύκλους που έχουν ως αποτέλεσμα πολύδυμη κύηση, υπογραμμίζοντας τον σημαντικό ρόλο της ενδογενούς παραγωγής της hCG (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πώς τίθεται η διάγνωση του ΟΗSS;

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τα συμπτώματα του ΟΗSS, καθώς η διάγνωση βασίζεται τόσο σε κλινικά κριτήρια όσο και σε εργαστηριακές και απεικονιστικές μεθόδους (βαθμίδα σύστασης D). Σε γυναίκες που παρουσιάζουν σοβαρό κοιλιακό άλγος ή πυρετό, θα πρέπει να γίνεται διαφοροδιάγνωση από άλλες αιτίες των συμπτωμάτων.

Η συμβουλευτική από ειδικούς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που έχουν εμπειρία στη διαχείριση του OHSS πρέπει να πραγματοποιείται (βαθμίδα σύστασης D).

Η διάγνωση του OHSS ξεκινά με την αξιολόγηση της κλινικής συμπτωματολογίας (Πίνακες 1 και 2). Η τυπική ασθενής παρουσιάζει κοιλιακή διάταση και δυσφορία μετά την ένεση που χρησιμοποιήθηκε για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης των ωοθυλακίων που χορηγήθηκε πριν από την ωοληψία. Μπορεί να υπάρχει ένα προηγούμενο ιστορικό OHSS, αλλά η απουσία ενός τέτοιου ιστορικού δεν αποκλείει τη διάγνωση. Ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης του OHSS σε σχέση με την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης, οι ασθενείς διαιρούνται σε δύο ομάδες: το πρώιμο και όψιμο OHSS.

Το πρώιμο OHSS εμφανίζεται συνήθως μέσα σε 7 ημέρες από το triggering και συνήθως συνδέεται με υπερβολική απάντηση των ωοθηκών. Το όψιμο OHSS που είναι πιο παρατεταμένο και σοβαρό από την πρώιμη μορφή του συνδρόμου, τυπικά εμφανίζεται 10 ή περισσότερες ημέρες μετά το triggering και είναι συνήθως αποτέλεσμα ενδογενούς αύξησης της hCG στα πλαίσια επίτευξης εγκυμοσύνης [17, 18] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Τα συμπτώματα του OHSS δεν είναι ειδικά και πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την εξαίρεση άλλων

σοβαρών νόσων που μπορεί να εμφανιστούν με παρόμοιο τρόπο, επειδή απαιτούν πολύ διαφορετική διαχείριση. Κάποια κοινή σημειολογία που διαπιστώνεται από τον κλινικό ιατρό μπορεί να είναι η αύξηση του σωματικού βάρους, η ταχυκαρδία, με ή χωρίς παρουσία ορθοστατικής υπότασης, η ταχύπνοια και η δύσπνοια. Η επιμελής αξιολόγηση από έμπειρο κλινικό ιατρό είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της σοβαρότητας και περιλαμβάνει πλήρεις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, ηλεκτρολυτών ορού, μέτρηση ούρων 24ώρου, κρεατινίνης ορού και ωσμωτικότητας, καθώς επίσης και απεικονιστικές εξετάσεις όπως το υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας ή/και διακολπικό υπερηχογράφημα [18].

Ο συνδυασμός αυξημένου αιματοκρίτη και μειωμένης ωσμωτικότητας ορού και συγκέντρωσης νατρίου είναι ενδεικτικά του OHSS [11]. Συνήθως το OHSS από μόνο του δεν συσχετίζεται με σοβαρό κοιλιακό πόνο, πυρετό ή σημεία περιτοναϊσμού. Η παρουσία αυτών των συμπτωμάτων θα πρέπει να οδηγήσει σε ενδελεχή κλινική εξέταση και διερεύνηση για να αποκλειστούν άλλες διαγνώσεις. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει πυελική φλεγμονή, σαλπιγγοωθηκικό απόστημα, σκωληκοειδίτιδα, συστροφή ωοθηκών ή ρήξη κύστης, διάτρηση του εντέρου και έκτοπη εγκυμοσύ-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Ταξινόμηση βαρύτητας OHSS

Βαθμός OHSS	Χαρακτηριστικά
Ήπιος	<ul style="list-style-type: none"> • Κοιλιακή διάταση • Ήπιο κοιλιακό άλγος • Μέγεθος ωοθήκης < 8 εκ.
Μέτριος	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτριο κοιλιακό άλγος • Ναυτία +/- έμετοι • Υπερηχογραφική ένδειξη ασκίτη • Μέγεθος ωοθήκης 8-12 εκ.
Σοβαρός	<ul style="list-style-type: none"> • Κλινικός ασκίτης (+/- υδροθώρακας) • Ολιγουρία (< 300ml/ημέρα ή < 30ml/ώρα) • Αμοσυμπύκνωση (Αιματοκρίτης > 45%) • Υπονατρία (Na < 135 mmol/L) • Υπερκαλιαιμία (K > 5 mmol/L) • Υπολευκωματιναιμία (albumin < 35 g/L) • Υπο-ωσμωτικότητα (< 282 mOsm/kg) • Μέγεθος ωοθήκης > 12 εκ.
Κρίσιμος	<ul style="list-style-type: none"> • Ασκίτης υπό τάση / υδροθώρακας • Αιματοκρίτης > 55% • Λευκά αιμοσφαίρια > 25.000/mL • Ολιγουρία ή ανουρία • Θρομβοεμβολικά επεισόδια • Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS)

νη [20]. Επομένως, το OHSS δεν πρέπει να είναι η «προεπιλεγμένη διάγνωση» για τις γυναίκες που παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος κατά τη διάρκεια ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πώς ταξινομείται η βαρύτητα του OHSS;

Η σοβαρότητα του OHSS θα πρέπει να βαθμολογείται σύμφωνα με ένα τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης (βαθμίδα σύστασης D).

Δεν υπάρχει σαφής συμφωνία μεταξύ των ερευνητών για την ταξινόμηση της σοβαρότητας του OHSS [21-23]. Το σχήμα του Πίνακα 3 βασίζεται στην ταξινόμηση του OHSS του Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Σπάνια, το OHSS μπορεί να σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), της αιμορραγίας από ρήξη των ωοθηκών και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων [1, 2, 24-26]. Ο ακριβής κίνδυνος θνησιμότητας από το OHSS είναι άγνωστος, επειδή δεν υπάρχει υποχρεωτική φόρμα καταγραφής για τέτοιες περιπτώσεις σε διεθνές επίπεδο. Έχουν αναφερθεί τρεις θάνατοι από OHSS σε 100.000 κύκλους IVF μεταξύ 1984 και 2008 στην Ολλανδία [1]. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι σε 209 περιπτώσεις σοβαρού ή κρίσιμου OHSS σε 73.492 κύκλους IVF που διεξήχθησαν μεταξύ 1987 και 1996 στο Ισραήλ [27]. Δεν αναφέρθηκε κανένας θάνατος από OHSS σε 119.000 κύκλους IVF κατά την περίοδο 2006-2008 στο Ηνωμένο Βασίλειο [28] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πώς γίνεται η αξιολόγηση ασθενών με OHSS;

Οι γυναίκες που εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά OHSS θα πρέπει να αξιολογούνται από κλινικό ιατρό εάν υπάρχει κάποια αμφιβολία σχετικά με τη διάγνωση ή εάν η βαρύτητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη από ήπια (βαθμίδα σύστασης D).

Ο στόχος της αρχικής αξιολόγησης είναι η διάγνωση και η αξιολόγηση της σοβαρότητας του OHSS. Οι γυναίκες με ήπια συμπτώματα OHSS μπορούν σε πρώτη φάση να αξιολογηθούν μέσω τηλεφώνου. Είναι σημαντικό για το προσωπικό που επικοινωνεί με τις γυναίκες μέσω τηλεφώνου να έχει σαφή εικόνα των συμπτωμάτων για να κρίνει τις γυναίκες που θα απαιτούν κλινική εξέταση. Σημαντικά σημεία που θα πρέπει να σημει-

ωθούν στο ιστορικό καθορίζονται στον Πίνακα 1. Θα πρέπει να γίνει ειδική έρευνα για σημαντικό κοιλιακό άλγος, δύσπνοια ή υποκειμενική εντύπωση μειωμένης παραγωγής ούρων γιατί αυτά τα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν σοβαρό OHSS και εμφάνιση συγκεκριμένων αναπνευστικών, νεφρικών ή άλλων επιπλοκών από τις ωοθήκες [25, 26, 29] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η κλινική αξιολόγηση υποδεικνύει την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις (Πίνακας 2) που θα διευκρινίσουν τη διάγνωση και τη σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πότε είναι δυνατή η εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των ασθενών με OHSS;

Η διαχείριση εξωτερικών ασθενών είναι κατάλληλη για γυναίκες με ήπιο ή μέτριο OHSS και σε εξαιρετικά επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις με σοβαρό OHSS (βαθμίδα σύστασης D).

Κάποιες αναδρομικές μελέτες [30-32] έχουν περιγράψει την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρό OHSS σε εξωτερική βάση. Σε σειρά 48 γυναικών με μέτριο έως σοβαρό OHSS που αντιμετωπίστηκε σε εξωτερικό ιατρείο με διακοπική εκκενωτική παρακέντηση και ενυδάτωση, ο μέσος αριθμός επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία ήταν $3,4 \pm 0,45$ με απαραίτητη τελικά νοσηλεία στο 8,4% των γυναικών [31]. Όμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν και σε αναδρομική σειρά 146 διακοπικών εκκενωτικών παρακεντήσεων σε εξωτερική βάση σε 96 γυναίκες με OHSS, χωρίς αναφερόμενες επιπλοκές που να σχετίζονται με τη διαδικασία [32]. Από αναδρομική σειρά 99 γυναικών με κίνδυνο για OHSS στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια [33]. Οι γυναίκες έλαμβαναν καθημερινή τηλεφωνική κλήση από ειδική νοσηλεύτρια και η παραπομπή τους σε γιατρό γινόταν όπου ήταν απαραίτητο. Οι γυναίκες παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο όρο 8 ημερών μετά την ωοληψία και καμία γυναίκα δεν είχε επιπλοκές που σχετίζονταν με το σύνδρομο. Παρακέντηση πραγματοποιήθηκε στο 7,1% των γυναικών, ενώ η εισαγωγή στο νοσοκομείο τελικά χρειάστηκε στο 4%, με μέσο όρο διάρκειας εισαγωγής 2 ημερών (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Ποιες είναι οι θεραπευτικές επιλογές για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των ασθενών με OHSS;

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση του OHSS θα πρέπει να ενημερω-

νονται κατάλληλα σχετικά με την παρακολούθηση του ισοζυγίου προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών. Επιπλέον, πρέπει να παρέχονται στοιχεία επικοινωνίας με ειδικό ιατρό για παροχή συμβουλευτικής (βαθμίδα σύστασης D).

Για αναλγησία μπορεί να χρησιμοποιηθεί παρακεταμόλη ή κωδεΐνη. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη πρέπει να αποφεύγονται, καθώς μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη νεφρική λειτουργία (βαθμίδα σύστασης D).

Οι γυναίκες με σοβαρό OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικευθεί, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου της ασθενούς και την επίτευξη κύησης (βαθμίδα σύστασης D).

Η παρακέντηση του ασκίτικού υγρού μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερικό ιατρείο υπό υπερχογραφική καθοδήγηση (βαθμίδα σύστασης D).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση ανταγωνιστών GnRH ή αγωνιστών ντοπαμίνης στη θεραπεία του ήδη εγκατεστημένου OHSS (βαθμίδα σύστασης D).

Στις ασθενείς με OHSS θα πρέπει να παρέχονται σαφείς προφορικές και γραπτές οδηγίες για το σύνδρομο. Δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες για την καθοδήγηση σχετικά με την πρόσληψη υγρών. Ωστόσο, αυτό που φαίνεται λογικό είναι να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν υγρά μόνο επί δίψας [34]. Συνιστάται η πρόσληψη τουλάχιστον 1 λίτρου την ημέρα. Η καταγραφή του ισοζυγίου προσλαμβανόμενων - αποβαλλόμενων από τους ίδιους τους ασθενείς μπορεί να βοηθήσει. Σε περίπτωση παραγωγής ούρων μικρότερης από 1000 mL ανά 24 ώρες ή θετικού ισοζυγίου υγρών, μεγαλύτερου από 1000 mL σε διάστημα 24 ωρών, θα πρέπει να επανεκτιμάται η βαρύτητα της κατάστασης (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Σειρές αναδρομικών περιπτώσεων περιγράφουν επιτυχή εκκενωτική παρακέντηση εξωτερικών ασθενών σε γυναίκες με σοβαρή μορφή OHSS [31-33].

Μια μελέτη παρατήρησης [35] έχει προτείνει ότι η χορήγηση GnRH ανταγωνιστή μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη υποχώρηση του συνδρόμου. Μικρές μελέτες παρατήρησης [36, 37] δείχνουν επίσης ότι οι αγωνιστές της ντοπαμίνης μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο στην θεραπεία του εγκατεστημένου OHSS.

➤ Πώς γίνεται η παρακολούθηση (follow-up) των εξωνοσοκομειακών ασθενών με OHSS;

Οι γυναίκες με OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να επανεξετάζονται επειγόντως εάν αναπτυχθούν συμπτώματα ή σημεία επιδείνωσης του συνδρόμου. Ελλείψει αυτών, επανεξέταση κάθε 2-3 ημέρες είναι επαρκής.

Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να επαναληφθούν αν θεωρηθεί ότι η σοβαρότητα του OHSS επιδεινώνεται. Ο αιματοκρίτης είναι ένας χρήσιμος οδηγός για το βαθμό ελάττωσης του ενδοαγγειακού όγκου (βαθμίδα σύστασης D).

Στην πλειοψηφία των γυναικών με OHSS, η κατάσταση είναι αυτοπεριοριζόμενη σε μια περίοδο 7-10 ημερών. Η ενδογενής αύξηση της hCG, αν επιτευχθεί κύηση, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση του OHSS (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Οι κλινικοί ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να προσέχουν για σημεία επιδείνωσης της βαρύτητας του OHSS (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Αυτά περιλαμβάνουν:

- αύξηση της κοιλιακής διάτασης και του πόνου
- δύσπνοια
- ταχυκαρδία ή υπόταση
- μειωμένη παραγωγή ούρων (μικρότερη από 1000 mL / 24 ώρες) ή θετικό ισοζύγιο υγρών (περισσότερο από 1000 mL / 24 ώρες)
- αύξηση βάρους και της κοιλιακής περιφέρειας
- αύξηση του αιματοκρίτη (> 45%) [38, 39]

➤ Πότε κρίνεται απαραίτητη η εισαγωγή ασθενών με OHSS στο νοσοκομείο;

Η εισαγωγή στο νοσοκομείο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες που:

- Δεν είναι σε θέση να επιτύχουν ικανοποιητικό έλεγχο του πόνου.
- Δεν μπορούν να διατηρήσουν επαρκή πρόσληψη υγρών λόγω ναυτίας.
- Παρουσιάζουν σημεία επιδείνωσης του OHSS παρά τους εξωνοσοκομειακούς θεραπευτικούς χειρισμούς.
- Δεν είναι σε θέση να προσέρχονται για τακτική παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία
- Έχουν OHSS κρίσιμης βαρύτητας (βαθμίδα σύστασης D).

Η αξία της εισαγωγής έγκειται στη δυνατότητα στενότερης παρακολούθησης, επειδή η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη, αλλά και ευκολότερης παρέμβασης. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας για τη φροντίδα των γυναικών με κρίσιμο OHSS, οι οποίες ενδέχεται να βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο για επιπλοκές ή που έχουν ήδη αναπτύξει επιπλοκές που μπορεί να απαιτούν εντατική θεραπεία.

Η ανάγκη παρακέντησης δεν είναι από μόνη της απόλυτος λόγος για εισαγωγή σε νοσοκομείο, αν και σε πολλά νοσοκομεία μπορεί να μην είναι εύκολη η πρόσβαση σε εκκενωτική παρακέντηση και αντικατάσταση όγκου σε επίπεδο εξωτερικών ιατρείων. Υπάρχουν δε και σχετικά πρωτόκολλα εφαρμογής στο πλαίσιο τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης [40] (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

➤ Ποιοι πρέπει να μεριμνούν για την αντιμετώπιση ασθενών με OHSS στο νοσοκομείο;

Θα πρέπει να αναζητηθεί κλινική βοήθεια από διάφορες ειδικότητες για τη φροντίδα γυναικών με κρίσιμο και σοβαρό OHSS που έχουν εμμένουσα αιμοσυμπύκνωση και αφυδάτωση. Ένας κλινικός ιατρός με εμπειρία στη διαχείριση του OHSS θα πρέπει να φέρει τη γενική ευθύνη της ασθενούς και το συντονισμό με τους υπόλοιπους ειδικούς. Επί ύπαρξης χαρακτηριστικών κρίσιμου OHSS υπάρχει ανάγκη για αυξημένη και εντατική φροντίδα (βαθμίδα σύστασης D).

Ασθενείς με σοβαρό OHSS, όπου η αφυδάτωση και η αιμοσυμπύκνωση παραμένουν παρά την επαρκή αναπλήρωση υγρών, μπορεί να χρειαστούν στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση, για την οποία απαιτείται η συνδρομή εντατικολόγων. Συγκεκριμένες επιπλοκές όπως τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, το ARDS και η νεφρική ανεπάρκεια απαιτούν συνδρομή από τις σχετικές ειδικότητες [38] (επίπεδο τεκμηρίωσης 4). Τα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα πρέπει να διατηρούν στενή επαφή με τις μονάδες επειγόντων περιστατικών, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη επιστημονική επάρκεια για τη φροντίδα των γυναικών που έχουν εισαχθεί λόγω του συνδρόμου.

➤ Πώς πρέπει γίνεται η ενδοноσοκομειακή παρακολούθηση ασθενών με OHSS;

Οι γυναίκες που νοσηλεύονται με OHSS, θα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα. Η συχνότερη αξιολόγηση απαιτείται για γυναίκες με κρίσιμο OHSS και για εκείνες με επιπλοκές από το σύνδρομο (βαθμίδα σύστασης D).

Η ενδοноσοκομειακή παρακολούθηση των ασθενών με OHSS στοχεύει στην παρακολούθηση των αλλαγών στη βαρύτητα της νόσου και στην ανίχνευση τυχόν επιπλοκών σε πρώιμο στάδιο, τόσο της νεφρικής όσο και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας [41]. Το σωματικό βάρος, η περίμετρος της κοιλιάς και το ισοζύγιο υγρών της ασθενούς θα πρέπει να μετριοούνται σε καθημερινή βάση, μαζί με πλήρη αιματολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει έλεγχο αιματοκρίτη, λευκών αιμοσφαιρίων, ηλεκτρολυτών ορού, ωσμωτικότητας και ηπατικών δοκιμασιών. Ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά, μπορεί να ζητηθούν αέρια αίματος, ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακα και άλλες απεικονιστικές μέθοδοι.

Η αύξηση της κοιλιακής περιμέτρου, η αύξηση βάρους, η ολιγουρία με θετικό ισοζύγιο και ο αυξημένος αιματοκρίτης αποτελούν σημεία επιδείνωσης του OHSS. Αντιθέτως, η διούρηση, η ομαλοποίηση του αιματοκρίτη, η μείωση της κοιλιακής περιμέτρου και του σωματικού βάρους, σηματοδοτούν την ύφεση του OHSS [38, 39]. Τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης έχει δειχθεί ότι συσχετίζονται με άλλους δείκτες του OHSS, όπως η κοιλιακή περίμετρος και το σωματικό βάρος, και μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην παρακολούθηση της σοβαρότητας του συνδρόμου [42] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Ποια είναι η συμπτωματική αγωγή για την αντιμετώπιση των ενδοноσοκομειακών ασθενών με OHSS;

Αναλγητικά και αντιεμετικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες με OHSS, αποφεύγοντας τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα φάρμακα που αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βαθμίδα σύστασης D).

Η ανακούφιση από κοιλιακό πόνο και ναυτία αποτελεί σημαντικό μέρος της υποστηρικτικής φροντίδας των γυναικών με OHSS. Η αναλγησία με παρακεταμόλη και οπιούχα, αν απαιτείται, είναι κατάλληλη, ενώ τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο τη νεφρική λειτουργία [29]. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο έντονος πόνος μπορεί να σηματοδοτεί μία επιπλοκή όπως συστροφή ή ρήξη των ωοθηκών, έκτοπη κύηση ή πυελική φλεγμονή (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Πώς επιτυγχάνεται η ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;**

Η αντικατάσταση των υγρών per os, καθοδηγούμενη από το αίσθημα δίψας, είναι η πιο ασφαλής προσέγγιση στη διόρθωση της μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου (βαθμίδα σύστασης D).

Γυναίκες με επίμονη αιμοσυμπύκνωση, παρά την αντικατάσταση όγκου με ενδοφλέβια κολλοειδή, μπορεί να χρειαστούν επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση (βαθμίδα σύστασης D).

Τα διουρητικά θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς εξαντλούν περαιτέρω τον ενδοαγγειακό όγκο, αλλά μπορεί να βοηθήσουν εάν η oligουρία επιμένει παρά την αποδεδειγμένα επαρκή αντικατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου και την παρακέντηση του ασκίτη (βαθμίδα σύστασης D).

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με το βέλτιστο τρόπο για τη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών σε γυναίκες με OHSS. Η απότομη προσπάθεια ενδοφλέβιας θεραπείας με κρυσταλλοειδή μπορεί να επιδεινώνει τον ασκίτη, λόγω της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας. Ως εκ τούτου, η στοματική οδός πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ενυδάτωση, όπου είναι εφικτό [34]. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αποτελεσματική χορήγηση αναλγησίας και αντιεμετικών προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής ισορροπία υγρών (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Οι έντονα αφυδατωμένες γυναίκες μπορεί να χρειαστούν αρχικά θεραπεία με ενδοφλέβια κρυσταλλοειδή για να διορθώσουν την ισορροπία υγρών, ακολουθούμενη από λήψη υγρών από το στόμα για τη διατήρηση της ενυδάτωσης. Η χρήση κολλοειδών διαλυμάτων έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα για την αρχική ενυδάτωση. Το διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης 25% μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διορθωτής του όγκου πλάσματος σε δόσεις 50-100 g, εγχύεται σε 4 ώρες και επαναλαμβάνεται ανά 4 έως 12 ώρες [38]. Αυστηρή καταγραφή του ισοζυγίου υγρών θα πρέπει να ακολουθείται για αυτούς τους ασθενείς (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η έντονη αιμοσυμπύκνωση ή η χαμηλή παραγωγή ούρων παρά την επαρκή αποκατάσταση από κολλοειδή, αποτελεί ένδειξη για την αναζήτηση βοήθειας από ειδικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η συνεχής καταγραφή της παραγωγής ούρων και η επεμβατική αιμοδυναμική παρακο-

λούθηση μπορεί να βοηθήσει στην ρύθμιση της χορήγησης υγρών με μεγαλύτερη ακρίβεια. Η oligουρία παρά την επαρκή αντικατάσταση υγρών μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να ανταποκριθεί σε εκκενωτική παρακέντηση [43]. Μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες [44, 45] περιγράφουν τη χρήση ενδοφλέβιας ντοπαμίνης ή από του στόματος δοκαρπαμίνης στη θεραπεία σοβαρού OHSS. Οι παρεμβάσεις αυτές που είναι περιορισμένης αξίας, λόγω έλλειψης επαρκών μελετών θα πρέπει να διεξάγονται μόνο υπό στενή παρακολούθηση από ειδικούς (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Τα διουρητικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών σε γυναίκες με OHSS, αλλά η χρήση τους ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της υποογκαιμίας, εάν τα διουρητικά χορηγούνται χωρίς προηγουμένως την διόρθωση της αφυδάτωσης. Ωστόσο, η προσεκτική χρήση των διουρητικών (π.χ. φουροσεμίδης) μπορεί να είναι κατάλληλη σε γυναίκες που συνεχίζουν να εμφανίζουν oligουρία, παρά την επαρκή αντικατάσταση υγρών, ιδιαίτερα εάν έχει γίνει εκκενωτική παρακέντηση του ασκίτη που μπορεί να συνέβαλε στην oligουρία ή/και ο Ht είναι <38% [38, 46] (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

➤ **Πώς επιτυγχάνεται η αντιμετώπιση του ασκίτη σε ασθενείς με OHSS;**

Η παρακέντηση ενδείκνυται σε:

- σοβαρή κοιλιακή διάταση και κοιλιακό άλγος λόγω ασκίτη
- δυσκολία στην αναπνοή που είναι δευτεροπαθής, λόγω ασκίτη και αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης
- oligουρία παρά την επαρκή αποκατάσταση του όγκου, δευτερογενής της αύξησης ενδοκοιλιακής πίεσης που προκαλεί μειωμένη νεφρική αιμάτωση (βαθμίδα σύστασης D).

Η παρακέντηση πρέπει να γίνεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση και μπορεί να πραγματοποιείται διακοιλιακά ή διακολπικά (βαθμίδα σύστασης C).

Η ενδοφλέβια θεραπεία με κολλοειδή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες στις οποίες αφαιρούνται μεγάλοι όγκοι υγρών με παρακέντηση (βαθμίδα σύστασης D).

Η παρακέντηση πρέπει να γίνεται με υπερηχογραφική καθοδήγηση για να αποφευχθεί ο

τραυματισμός στις αυξημένου μεγέθους και αγγείωσης ωοθήκες ή και άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων. Η παρακέντηση από την κοιλιακή χώρα επιτρέπει και την εισαγωγή ενός καθετήρα παροχέτευσης και αυτό μπορεί να ελαχιστοποιήσει την ανάγκη για επανάληψη της παρακέντησης (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία στη βιβλιογραφία όσον αφορά στη βέλτιστη ποσότητα ασκτικού υγρού που πρέπει να αφαιρεθεί, στο ρυθμό με τον οποίο πρέπει γίνεται η εκκένωση ή στην οδό προσπέλασης. Οι ασθενείς με OHSS είναι νεότερης ηλικιακής ομάδας και είναι πιθανό να προσαρμόζονται ευκολότερα στην απομάκρυνση μεγάλων όγκων ασκίτη από τους ηλικιωμένους ασθενείς με κακοήγη ασκίτη που μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές σε τέτοιες καταστάσεις [38, 47]. Σε μια σειρά 146 εκκενωτικών παρακεντήσεων που πραγματοποιήθηκαν για τη διαχείριση του OHSS σε 96 ασθενείς, ο μέσος όγκος υγρού που αφαιρέθηκε ήταν 2155 mL χωρίς καμία επιπλοκή [32], ενώ έχει περιγραφεί ακόμα και εκκένωση 7,5 λίτρων ασκίτη μέσα σε 3 ώρες και 45 συνολικών λίτρων σε σειριακές κοιλιακές παρακεντήσεις με υποστηρικτική αντικατάσταση υγρών χωρίς καμία επιπλοκή [48] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Έχει προταθεί ότι η πρώιμη παροχέτευση ασκίτη για τη μείωση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό OHSS μπορεί να προλάβει την πρόοδο της νόσου και να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή την κατάσταση [49] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πώς θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με OHSS;

Οι γυναίκες με σοβαρό ή κρίσιμο OHSS και εκείνες που νοσηλεύονται με OHSS θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH) (βαθμίδα σύστασης C). Η διάρκεια της χορήγησης XMBH θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και το αποτέλεσμα της θεραπείας (βαθμίδα σύστασης D).

Οι γυναίκες με μέτριο OHSS θα πρέπει να αξιολογούνται για προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση και επί ενδείξεων να συστήνεται χρήση αντιθρομβωτικών ελαστικών καλτσών ή XMBH (βαθμίδα σύστασης D).

Εκτός από τα συνηθισμένα συμπτώματα και σημεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων, θα πρέπει να

τίθεται η υποψία και σε γυναίκες με OHSS που εμφανίζουν ασυνήθιστα νευρολογικά συμπτώματα, ακόμη και αν τα παρουσιάζουν αρκετές εβδομάδες μετά την ύφεση του OHSS (βαθμίδα σύστασης D).

Το σοβαρό OHSS είναι μια δυνητικά θρομβογόνο κατάσταση λόγω της αιμοσυμπύκνωσης και της δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου. Η επίπτωση της θρόμβωσης εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,7% και 10% των περιπτώσεων του OHSS. Σε αναδρομική μελέτη 964.532 τοκετών στη Σουηδία κατά την περίοδο 1999-2008 η επίπτωση φλεβοθρόμβωσης κατά το πρώτο τρίμηνο στις μη-IVF εγκυμοσύνες ήταν 0,2 ανά 1000 γυναίκες, ενώ η επίπτωση στις εγκυμοσύνες με εξωσωματική γονιμοποίηση χωρίς OHSS ήταν 0,8 ανά 1000 γυναίκες σε σύγκριση με τα 16,8 συμβάντα φλεβοθρόμβωσης ανά 1000 γυναίκες για τις ασθενείς που εμφάνισαν OHSS (OR 99,7 95% CI 61,6 έως 161,1) [50] (επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες σχετικά με την αξία της θρομβοπροφύλαξης σε γυναίκες με σοβαρό OHSS. Ωστόσο, η επίπτωση αυτής της επιπλοκής και η πιθανώς απειλητική για τη ζωή φύση της επιπλοκής αυτής σημαίνει ότι η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με σοβαρό OHSS και εκείνες με παράγοντες κινδύνου όπως μειωμένη κινητικότητα, παχυσαρκία ή προϋπάρχουσα θρομβοφιλία. Οι αντιθρομβωτικές κάλτσες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που νοσηλεύονται με OHSS για τις οποίες η χημική θρομβοπροφύλαξη αντενδείκνυται, καθώς ενδέχεται να έχουν μειωμένη κινητικότητα [51] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Δεν υπάρχει συμφωνία για τη διάρκεια χορήγησης της θρομβοπροφύλαξης σε γυναίκες με OHSS. Αρκετές αναφορές περιπτώσεων περιγράφουν θρομβοεμβολικά επεισόδια που εμφανίζονται εβδομάδες μετά την ύφεση του OHSS, ιδιαίτερα σε σχέση με την εγκυμοσύνη. Η πλειονότητα των όψιμων αυτών επεισοδίων φαίνεται να εμφανίζονται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, σε γυναίκες με σοβαρό OHSS και επίτευξη κύησης, η XMBH πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου [51, 52] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η θρόμβωση στις γυναίκες με OHSS συχνά μπορεί να περιλαμβάνει και το αρτηριακό σύστημα. Συνεπώς, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για ασθενείς που παρουσιάζουν ασυνήθιστα συμπτώματα όπως ζάλη, απώλεια όρασης και πόνο στον αυχένα ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά την ύφεση του OHSS [52].

➤ **Πότε έχει ένδειξη η χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με OHSS;**

Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με OHSS εάν υπάρχει συστροφή ή ρήξη ωοθήκης ή έκτοπη κύηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο χειρουργό (βαθμίδα σύστασης D).

Ο κίνδυνος συστροφής ή ρήξης των ωοθηκών φαίνεται να είναι αυξημένος στις γυναίκες με OHSS, ιδιαίτερα επί επίτευξης εγκυμοσύνης [26, 53]. Η χρήση Doppler είναι χρήσιμη για τη διάγνωση και η αντιμετώπιση είναι λύση της συστροφής ωοθηκών με λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

➤ **Ποιοι είναι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την κύηση και OHSS;**

Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται ότι οι εγκυμοσύνες που επιπλέκονται από το OHSS μπορεί να εμφανίσουν αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού (βαθμίδα σύστασης C).

Δεν έχει φανεί από μελέτες αύξηση του κινδύνου αποβολής κατά την εμφάνιση κυήσεων από κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που επιπλέκονται με OHSS σε σύγκριση με κύκλους χωρίς OHSS [54-56], αν και ορισμένες αναφορές περιστατικών υποδεικνύουν αυξημένο ποσοστό απώλειας κύησης στις γυναίκες με πρόωμο, αλλά όχι όψιμο, OHSS [55].

Τα δεδομένα σχετικά με τις μεταγενέστερες επιπλοκές σε κυήσεις που επιπλέκονται με OHSS είναι περιορισμένα, με αναφορές για υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας (21,2% έναντι 9,2%) και προωρότητας (36% έναντι 10,7%) σε κυήσεις από IVF με OHSS σε σύγκριση με κυήσεις από IVF χωρίς OHSS [56], αλλά και αναφορές για αυξημένο κίνδυνο προωρότητας μόνο στις μονήρεις, αλλά όχι στις πολύδυμες κυήσεις, με OHSS συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου IVF κυήσεων χωρίς OHSS [57] (επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

➤ **Πώς μπορεί να προληφθεί το OHSS;**

Η πρόληψη του OHSS αποτελεί προτεραιότητα και καλή ιατρική πρακτική στην τρέχουσα πρακτική της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η πρόληψη μπορεί να βελτιστοποιηθεί αναγνωρίζοντας αρχικά

τους παράγοντες κινδύνου και εξατομικεύοντας τα σχήματα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, χρησιμοποιώντας την ελάχιστη απαιτούμενη δόση και διάρκεια θεραπείας με γοναδοτροπίνες, αλλά κυρίως με την επιλογή του πρωτοκόλλου και τέλος με την αναστολή χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης για τη τελική ωρίμανση των ωαρίων πριν την ωοληψία. Οι συστάσεις σχετικά με την πρόληψη παρέχονται στα επόμενα ερωτήματα.

➤ **Επηρεάζει το πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών τον κίνδυνο για OHSS;**

Το πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή συνιστάται για τις γυναίκες με αναμενόμενη υψηλή απάντηση στην ωοθηκική διέγερση, λόγω αυξημένης ασφάλειας και ισοδύναμης αποτελεσματικότητας (βαθμίδα σύστασης A).

Δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία ότι η χορήγηση κλομφαίνης ή λετροζόλης ανεξάρτητα, μειώνει τον κίνδυνο OHSS (βαθμίδα σύστασης C).

Μία μετα-ανάλυση της Cochrane έδειξε ότι τα πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστή σχετίζονται με μείωση της πιθανότητας OHSS οποιουδήποτε βαθμού (OR 0,61, 95% CI 0,51 έως 0,72, 36 τυχαιοποιημένες μελέτες, 7944 συμμετέχοντες) σε σχέση με τα πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στις πιθανότητες γέννησης ζώντος νεογνού ή αποβολής μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν κατά πλειοψηφία υπογόνιμα ζευγάρια ποικίλου ιστορικού, συμπεριλαμβανομένων και πτωχών αποκριτριών, αλλά και γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ενώ στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών είτε χορηγήθηκε hCG για τη τελική ωρίμανση των ωαρίων είτε δε διευκρινίστηκε η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε [58]. Τα ευρήματα αυτά μαζί με πιθανή αύξηση της ακύρωσης κύκλων λόγω πτωχής ωοθηκικής απόκρισης παρατηρήθηκαν από μία άλλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε μόνο γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [59]. Ο μηχανισμός θεωρείται ότι σχετίζεται με μείωση στα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης που παρατηρήθηκε στα πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστή. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη 1.050 ασθενών η επίπτωση του σοβαρού OHSS ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα GnRH ανταγωνιστή σε σύγκριση με την ομάδα του GnRH αγωνιστή (5,1% έναντι 8,9%)

χωρίς να υπάρχει διαφορά στη γέννηση ζώντων νεογνών ανάμεσα στις 2 ομάδες [60]. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται και από μικρότερες τυχαιοποιημένες μελέτες [61-64] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Σε μία άλλη μετα-ανάλυση Cochrane 5 τυχαιοποιημένων μελετών, εκ των οποίων στις 4 χρησιμοποιήθηκε κλομιφαίνη και στη μία λετροζόλη, βρέθηκε ότι η χρήση κλομιφαίνης ή λετροζόλης ίσως ελαττώνει την πιθανότητα ΟΗSS σε σχέση με τη χρήση μόνο γοναδοτροπινών (Peto OR 0,21, 95% CI 0,11 έως 0,41, 1067 συμμετέχοντες), χωρίς ένδειξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη πιθανότητα γέννησης ζώντων νεογνών. Από την άλλη, η χρήση κλομιφαίνης ή λετροζόλης φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα ακύρωσης του κύκλου αλλά και να μειώνει τη χρήση γοναδοτροπινών και τον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων. Είναι αξιοσημείωτο πως 4 από τις 5 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν συνέκριναν τη χρήση κλομιφαίνης σε πρωτόκολλο ανταγωνιστή GnRH με τη χρήση αποκλειστικά γοναδοτροπινών σε πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή. Επομένως, δεν είναι σαφές εάν η προσθήκη της κλομιφαίνης ως μέρος ενός πρωτοκόλλου διέγερσης με ανταγωνιστή GnRH μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΗSS, καθώς αυτή η μείωση του κινδύνου μπορεί να είναι αποτέλεσμα του διαφορετικού πρωτοκόλλου διέγερσης (επίπεδο τεκμηρίωσης 1-) [65].

➤ **Μπορεί η χορήγηση ασπιρίνης να μειώσει τον κίνδυνο για ΟΗSS;**

Δε συστήνεται η χορήγηση ασπιρίνης ως μέθοδος πρώτης γραμμής για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΟΗSS, καθώς υπάρχουν ανεπαρκή και αντικρουόμενα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης ασπιρίνης στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου (βαθμίδα σύστασης C).

Μία μετα-ανάλυση Cochrane συμπεριέλαβε μία μόνο μελέτη η οποία έδειξε ελάττωση του ΟΗSS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (5,6% έναντι 23,3%). Παρόλα αυτά, οι συγγραφείς δε μπόρεσαν να διενεργήσουν περαιτέρω ανάλυση λόγω ανεπαρκών αριθμητικών δεδομένων [66]. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χρήση της ασπιρίνης για την πρόληψη του ΟΗSS, οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη μόνη ή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη από την πρώτη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου, όταν έγινε η εξωσωματική γονιμοποίηση ως την επόμενη έμμηνο ρύση,

το αρνητικό τεστ κύησης ή την υπερηχογραφική ανίχνευση εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας είχαν χαμηλότερη επίπτωση σοβαρού ΟΗSS (1,7% έναντι 6,5%) [67, 68]. Σε μία ακόμη τυχαιοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΟΗSS, η χρήση ασπιρίνης για 5 ημέρες μετά την πρόκληση για ωρίμανση των ωαρίων με hCG φάνηκε να υστερεί και ως προς την εμφάνιση πρώιμου ΟΗSS οποιουδήποτε βαθμού (90,2% έναντι 80,4%, P = 0.044), αλλά και ως προς την εμφάνιση μέτριου ή σοβαρού ΟΗSS (45,1% έναντι 25,0%, P = 0.002) σε σύγκριση με τη χορήγηση λετροζόλης για το ίδιο χρονικό διάστημα μετά από χορήγηση hCG [69]. Τέλος, σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε μόνο γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου συνοδεύονταν από παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης μέτριου ή σοβαρού ΟΗSS (34,9% έναντι 30,5%, P = 0.494) [70] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1-).

➤ **Μπορεί η χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) να μειώσει τον κίνδυνο για ΟΗSS;**

Η χορήγηση μετφορμίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση του κινδύνου ΟΗSS σε ασθενείς με PCOS που λαμβάνουν πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή (βαθμίδα σύστασης A). Δε συστήνεται η χορήγηση μετφορμίνης με αποκλειστικό στόχο τη μείωση του κινδύνου ΟΗSS σε ασθενείς με PCOS που λαμβάνουν πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή λόγω ανεπάρκειας δεδομένων.

Η μετφορμίνη είναι ένα φάρμακο ευαίσθητοποιητικό της ινσουλίνης που έχει μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς με PCOS και μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης ΟΗSS σε ασθενείς με PCOS χωρίς διαφορές στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, στα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών και στις αυτόματες αποβολές μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν μετφορμίνη σε σχέση με αυτούς που δε λαμβάνουν [71, 72]. Μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση Cochrane που συμπεριέλαβε γυναίκες με PCOS έδειξε πως η χορήγηση μετφορμίνης ίσως ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΗSS συγκριτικά με τη μη χορήγηση μετφορμίνης ή τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (RR 0,46, 95% CI 0,29 έως 0,72, 11 τυχαιοποιημένες μελέτες, 1091 συμμετέχοντες). Η πλειονότητα των συμπεριλαμβανόμενων μελετών χρησιμοποίησε hCG για την πρόκληση τελικής carbegoline

ωρίμανσης ωαρίων ή δε περιέγραψε τη μέθοδο πρόκλησης τελικής ωρίμανσης. Επίσης, σε 9 από τις 11 μελέτες χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο μακράς διαρκείας GnRH αγωνιστή ενώ σε μόλις 2 χορηγήθηκε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή. Σε ανάλυση υπο-ομάδων στην ίδια μετα-ανάλυση, βρέθηκε πως η μετφορμίνη ίσως μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης OHSS όταν χρησιμοποιείται πρωτόκολλο μακράς διαρκείας GnRH αγωνιστή (RR 0,40, 95% CI 0,26 έως 0,60, 9 τυχαιοποιημένες μελέτες, 898 συμμετέχοντες), ενώ τα δεδομένα ήταν ανεπαρκή για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την περίπτωση χρήσης πρωτοκόλλου GnRH ανταγωνιστή [13, 73, 74] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μία μεταγενέστερη μετα-ανάλυση χωρίς όμως να πραγματοποιεί τις προαναφερόμενες αναλύσεις υποομάδων [75].

➤ **Μπορεί η πρακτική της απόσυρσης γοναδοτροπινών (coasting) να μειώσει τη συχνότητα του OHSS;**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για σύσταση χρήσης του coasting στην πρόληψη του OHSS (βαθμίδα σύστασης C).

Η αρχή πίσω από την απόσυρση των γοναδοτροπινών είναι η μείωση του αριθμού των μικρών θυλακίων και της δεξαμενής των κοκκιωδών κυττάρων με απόπτωση ως αποτέλεσμα της παρακράτησης της διέγερσης από γοναδοτροπίνες. Κατά τη διάρκεια του coasting, τα επίπεδα οιστραδιόλης αρχικά αυξάνονται και στη συνέχεια πέφτουν, υποδηλώνοντας ότι τα κυρίαρχα ωοθυλάκια είναι ικανά να συνεχίσουν να αναπτύσσονται παρά την έλλειψη διέγερσης εξωγενούς γοναδοτροπίνης, ενώ τα ενδιάμεσου μεγέθους μεταβαίνουν σε ατρησία. Ο αριθμός των υποδοχέων LH / hCG στα υπόλοιπα κοκκώδη κύτταρα μειώνεται, μειώνοντας έτσι την ποσότητα ωχρινοποίησης και της ενεργοποίησης των αγγειοδραστικών διεγερτικών παραγόντων, όπως ο VEGF.

Η πρακτική του coasting συγκριτικά με κρυσταλλική [76], χορήγηση αλβουμίνης [77] ή με αναρρόφηση ωοθυλακίων [78], δεν έχει φανεί να υπερέχει έναντι των άλλων μεθόδων στη μείωση του κινδύνου για OHSS, γεγονός που υποστηρίζεται και από μετά-ανάλυση της Cochrane [79]. Η τελευταία έδειξε επίσης ότι η πρακτική του coasting ίσως ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης OHSS σε σχέση με ομάδα ελέγχου χωρίς

coasting (OR 0,11, 95% CI 0,05 έως 0,24, 2 τυχαιοποιημένες μελέτες, 207 συμμετέχοντες) με ανεπαρκή δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη γέννηση ζώντος νεογνού [79]. Καθώς τα δεδομένα προέρχονται από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες μικρού δείγματος και είναι χαμηλής βεβαιότητας, δε μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την πρακτική αυτή (επίπεδο τεκμηρίωσης 1-).

Τα ευρήματα σχετικά με τις πιθανές παρεμβάσεις για την πρόληψη του OHSS συνόψισαν δύο συστηματικές ανασκοπήσεις. Η μία, που αφορούσε μόνο ανασκοπήσεις Cochrane δημοσιευμένες έως και το 2016, ανέδειξε πως τα υψηλότερης (μέτριας) βεβαιότητας στοιχεία αφορούσαν τη χρήση μετφορμίνης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και τη χρήση πρωτοκόλλων GnRH ανταγωνιστή [80]. Μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση επεσήμανε τη χρήση πρωτοκόλλων GnRH ανταγωνιστή και την πρόκληση ωρίμανσης των ωαρίων με GnRH αγωνιστή ως τις παρεμβάσεις με τα στοιχεία υψηλότερης (μέτριας) βεβαιότητας [81] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

➤ **Μπορεί η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης στο χρονικό στάδιο της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων να μειώσει το κίνδυνο εκδήλωσης OHSS;**

Η έναρξη χορήγησης αγωνιστών ντοπαμίνης την ημέρα της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων και για διάστημα κάποιων ημερών, φαίνεται πως μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης μετρίου και σοβαρού βαθμού OHSS (βαθμίδα σύστασης A).

Όπως αναλύθηκε πιο πάνω, η παθοφυσιολογία του OHSS είναι αποτέλεσμα της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας ωοθηκικών και περιτοναϊκών τριχοειδών αγγείων, λόγω της υπερέκκρισης του παράγοντα VEGF από τις ωοθήκες. Έχει φανεί πως η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης, όπως η carbegoline, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS, καθώς μειώνει την έκκριση του παράγοντα VEGF, τη νεοαγγειογένεση και τη διαπερατότητα των αγγείων [82, 83].

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, όπου συμπεριλήφθηκαν μελέτες με διάφορες μεθόδους τελικής ωρίμανσης των ωαρίων, φάνηκε πως οι αγωνιστές ντοπαμίνης πιθανώς προλαμβάνουν αποτελεσματικά το μέτριας ή σοβαρό OHSS συγκριτικά με εικονικό φάρμακο ή τη μη

παρέμβαση (10 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, OR 0,32, 95% CI 0,23 έως 0,44, 1.202 συμμετέχοντες) [83] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Με τα παραπάνω δεδομένα συμφωνεί και πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύου, οι μελέτες της οποίας χρησιμοποίησαν hCG για τη τελική ωρίμανση των ωαρίων. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση από του στόματος carbegoline, για 8 συνεχόμενες μέρες από την ημέρα του triggering με hCG, είναι πιθανά μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη του μετρίου και σοβαρού OHSS [82]. Δεν φάνηκε να υπάρχουν επιπτώσεις στα ποσοστά των κήσεων, των αποβολών και των ζώντων νεογνών με τη χορήγηση carbegoline, [82, 83]. Από την τελευταία μελέτη, φάνηκε επίσης ότι η carbegoline, ίσως δεν προλαμβάνει αποτελεσματικά το OHSS σε γυναίκες με PCOS (13 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες), αλλά απαιτείται περαιτέρω βιβλιογραφία για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου ερωτήματος. Όσον αφορά στους υπόλοιπους αγωνιστές ντοπαμίνης, κιναολίδη και βρωμοκρππίνη, η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη του OHSS φαίνεται να είναι αμφιλεγόμενη [82, 83].

➤ **Μπορεί η κρυσυντήρηση να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης OHSS;**

Η στρατηγική freeze-all (κατάψυξη όλων των εμβρύων) ίσως μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης μετρίου και σοβαρού όψιμου OHSS και είναι εφαρμόσιμη τόσο στα πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή όσο και ανταγωνιστή (βαθμίδα σύστασης Β).

Η προγραμματισμένη κρυσυντήρηση όλων των εμβρύων (freeze-all) και η μετάθεση της εμβρυομεταφοράς σε δεύτερο χρόνο μπορεί να εφαρμοστεί για να αποφευχθεί η ενδογενής παραγωγή hCG, η οποία ενδέχεται να επιδεινώσει τα συμπτώματα και τη διάρκεια του όψιμου OHSS. Από την πιο πρόσφατη σχετική ανασκόπηση Cochrane φάνηκε πως η στρατηγική freeze-all σχετίζεται με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης μετρίου και σοβαρού OHSS (6 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, OR 0,26, 95% CI 0,17 έως 0,39, 4.478 γυναίκες), σε σύγκριση με την άμεση μεταφορά «φρέσκων» εμβρύων, όταν η τελική ωρίμανση ωαρίων γίνεται με hCG. Δεν βρέθηκε διαφορά σε ποσοστά ζώντων νεογνών, κλινικής εγκυμοσύνης, και αποβολών μεταξύ freeze-all και μεταφοράς «φρέσκων» εμβρύων [84] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Ωστόσο, η πολυκεντρική κλινική μελέτη που δημοσιεύτηκε μεταγενέστερα (E-freeze trial), έδειξε πως η πιθανότητα εμφάνισης του OHSS σε περίπτωση εκλεκτικής κρυσυντήρησης ωαρίων είναι παρόμοια με την μεταφορά «φρέσκων» εμβρύων (RR 0,44, 99% CI: 0,15 έως 1,30). Ωστόσο, η μελέτη ήταν χαμηλής ισχύος και βρήκε ότι η κρυσυντήρηση ίσως προλαμβάνει το σοβαρό OHSS [85].

➤ **Μπορεί η χορήγηση αλβουμίνης να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS;**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση αλβουμίνης μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS (βαθμίδα σύστασης C).

Η αλβουμίνη έχει χαμηλό μοριακό βάρος με μέση ημισίαια ζωή 20 ημέρες. Καθώς αυξάνει τον όγκο του πλάσματος, ενδέχεται να ανταγωνίζεται τη δράση της αγγειοτενσίνης II στην αγγειακή διαπερατότητα. Επιπλέον, η αλβουμίνη μπορεί να δεσμεύει αγγειοδραστικές ουσίες που σχετίζονται με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως και τον παράγοντα VEGF. Τα δεδομένα στην βιβλιογραφία δεν επαρκούν για να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα της αλβουμίνης στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης του OHSS [86]. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, η μετα-ανάλυση δικτύου τυχαιοποιημένων μελετών του 2022, αμφισβητεί την αποτελεσματικότητα της αλβουμίνης στην πρόληψη του μετρίου και σοβαρού OHSS [82].

➤ **Μπορεί η χορήγηση ασβεστίου να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS;**

Τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας της χορήγησης ασβεστίου στη μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης OHSS (βαθμίδα σύστασης C).

Σύμφωνα με την πρόσφατη μετα-ανάλυση δικτύου, η χορήγηση ασβεστίου την ημέρα της τελικής ωρίμανσης ωαρίων και για κάποιες μέρες μετά, ίσως προλαμβάνει το μέτριο και σοβαρό OHSS χωρίς να μειώνει τα ποσοστά των κήσεων [82, 87].

Από μία άλλη συστηματική ανασκόπηση φάνηκε πως ίσως η χορήγηση ασβεστίου και η χορήγηση carbegoline, έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στην μείωση της επίπτωσης του OHSS (2 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες; OR 1,83,

95% CI 0,88 to 3,81, 230 γυναίκες – χαμηλής ή πολύ χαμηλής βεβαιότητας δεδομένα) [83] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1-). Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα πριν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη χρήση του ασβετίου ως μέθοδο πρόληψης εμφάνισης OHSS.

➤ **Πώς πρέπει να γίνεται η τελική ωρίμανση των ωαρίων για να μειωθεί η πιθανότητα OHSS;**

Για την τελική ωρίμανση ωοκυττάρων συνιστάται η χορήγηση GnRH αγωνιστή σε γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο OHSS μετά πρωτόκολλο διέγερσης με GnRH ανταγωνιστή (βαθμίδα σύστασης Α).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγηση μειωμένης δόσης hCG κατά τη τελική ωρίμανση για τη πρόληψη του OHSS (βαθμίδα σύστασης C).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν τη χορήγηση χαμηλής δόσης hCG μετά από τελική ωρίμανση με GnRH αγωνιστή με στόχο το φρέσκο κύκλο ως παρόμοιας ασφάλειας με τη στρατηγική freeze-all μετά από τελική ωρίμανση με GnRH αγωνιστή σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για OHSS που λαμβάνουν πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή (βαθμίδα σύστασης C).

Η χρήση GnRH αγωνιστή έχει φανεί να υπερέχει της χρήσης hCG για την τελική ωρίμανση αυτόλογων ωαρίων σε φρέσκους κύκλους ή ωαρίων από δότριες μετά από πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή όσον αφορά στον κίνδυνο μέτριου ή σοβαρού OHSS σύμφωνα με μετα-ανάλυση της Cochrane [88] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+). Όμως, η χρήση του GnRH αγωνιστή φάνηκε να μειώνει σημαντικά τα ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών και συνεχιζόμενων κυήσεων, αλλά και να αυξάνει τα ποσοστά πρώιμων αποβολών σε σχέση με τη χρήση hCG στην περίπτωση φρέσκων κύκλων με αυτόλογα ωάρια. Τα ποσοστά γέννησης ζώντων νεογνών δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στην περίπτωση των ωαρίων από δότριες (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Παρ' όλα αυτά δεν έχει διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στο OHSS αν χρησιμοποιηθεί μειωμένη δόση hCG σε πρωτόκολλα ανταγωνιστή για την τελική ωρίμανση [89]. Επίσης, μια αναδρομική κοόρτια μελέτη σε γυναίκες με κίνδυνο

για OHSS που έλαβαν πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε OHSS, κλινικές εγκυμοσύνες και γεννήσεις ζώντων νεογνών μεταξύ triggering με GnRH αγωνιστή και χορήγησης 1500 IU hCG αμέσως μετά την ωοληψία και freeze-all στρατηγικής [90] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2-). Μία μεταγενέστερη τυχαίοποιημένη μελέτη σε γυναίκες με κίνδυνο για OHSS που έλαβαν πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή επίσης δεν εντόπισε σημαντική διαφορά σε OHSS, κλινικές εγκυμοσύνες και γεννήσεις ζώντων νεογνών μεταξύ της στρατηγικής της εντατικοποιημένης υποστήριξης ωχρινικής φάσης με 1500 IU hCG τη μέρα της ωοληψίας, 2 mg οιστραδιόλη από στόματος 2 φορές τη μέρα και 200 mg κολπικής προγεστερόνης 3 φορές τη μέρα με στόχο την προσπάθεια για φρέσκο κύκλο μετά από triggering με GnRH αγωνιστή και της στρατηγικής freeze-all μετά από triggering με GnRH αγωνιστή. Ωστόσο, εμφανίστηκαν περισσότερα μέτρια ή σοβαρά OHSS στην ομάδα χορήγησης της hCG ($p < 0.01$) και η μελέτη δεν είχε επαρκή ισχύ για μέτριο ή σοβαρό OHSS [91] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1-).

Τα παραπάνω προσπάθησε να εκτιμήσει με διαφορετική μεθοδολογία και μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Αυτή εξέτασε την επίπτωση (pooled incidence) σοβαρού OHSS σε γυναίκες υψηλού κινδύνου όταν χρησιμοποιείται η ενεργοποίηση με GnRH αγωνιστή για την τελική ωρίμανση των ωαρίων στα πλαίσια διαφορετικών στρατηγικών. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι μειώνεται σημαντικά η επίπτωση όταν χρησιμοποιείται η ενεργοποίηση με GnRH αγωνιστή για την τελική ωρίμανση των ωαρίων στο πλαίσιο στρατηγικής freeze-all και αποφεύγοντας τη χρήση hCG για υποστήριξη της ωχρινικής φάσης. Αντίθετα, η πιθανότητα εμφάνισης δεν ελαττώνεται στα ίδια επίπεδα όταν η hCG χορηγείται είτε ταυτόχρονα με GnRH αγωνιστή (διπλή ενεργοποίηση – “dual trigger”) είτε κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης μετά την ενεργοποίηση με GnRH αγωνιστή είτε ταυτόχρονα και στα δύο χρονικά σημεία [92]. Βέβαια, η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δε συνέκρινε τις ανωτέρω στρατηγικές άμεσα μεταξύ τους.

IV. ΣΥΝΟΨΗ

- Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) είναι μια επιπλοκή στις θεραπείες υπογονιμότητας που χρησιμοποιούν φαρμακευτική ωοθηκική διέγερση για την αύξηση του αριθμού των ωαρίων κατά τη διάρκεια μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- Το OHSS χαρακτηρίζεται από διόγκωση των ωοθηκών και μετατόπιση υγρών από τον ενδοαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο, λόγω αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας.
- Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακή διάταση, κοιλιακό άλγος με ανάγκη για αναλγησία, ναυτία ή/και έμετο, δύσπνοια στην κατάκλιση, μειωμένη διούρηση και οίδημα άκρων.
- Η σοβαρότητα του OHSS θα πρέπει να βαθμολογείται σύμφωνα με ένα τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης.
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά OHSS, θα πρέπει να αξιολογούνται από κλινικό ιατρό για το εάν υπάρχει κάποια αμφιβολία σχετικά με τη διάγνωση ή εάν η βαρύτητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη από ήπια.
- Το πρωτόκολλο με GnRH ανταγωνιστή συνιστάται για τις γυναίκες με αναμενόμενη υψηλή απάντηση στην ωοθηκική διέγερση.
- Στο πρωτόκολλο με GnRH ανταγωνιστή και αυξημένη πιθανότητα για OHSS, για την τελική ωρίμανση των ωαρίων συνιστάται η χορήγηση GnRH αγωνιστή.
- Η στρατηγική freeze-all (κατάψυξη όλων των ωοκυττάρων) συνιστάται για τη μείωση του κινδύνου όψιμου OHSS και είναι εφαρμόσιμη τόσο στα πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή όσο και ανταγωνιστή.
- Η έναρξη χορήγησης αγωνιστών ντοπαμίνης (cabergoline) την ημέρα της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων και για διάστημα κάποιων ημερών, φαίνεται πως μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης μετρίου και σοβαρού βαθμού OHSS.
- Η χορήγηση μετορμίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση του κινδύνου OHSS σε ασθενείς με PCOS που λαμβάνουν πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή, αλλά τα στοιχεία για χρήση σε πρωτόκολλο ανταγωνιστή είναι ανεπαρκή.
- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης, της απόσυρσης γοναδοτροπινών, της αλβουμίνης, και του ασβεστίου στην πρόληψη του συνδρόμου.
- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χορήγηση μειωμένης δόσης hCG κατά τη τελική ωρίμανση για τη πρόληψη του OHSS ούτε επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν πως η χορήγηση χαμηλής δόσης hCG για υποστήριξη της ωχρινικής φάσης μετά από ωρίμανση με GnRH αγωνιστή με στόχο το φρέσκο κύκλο είναι παρόμοιας ασφάλειας με τη στρατηγική freeze-all μετά από τελική ωρίμανση με GnRH αγωνιστή σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για OHSS που λαμβάνουν πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή.
- Η διαχείριση εξωτερικών ασθενών είναι κατάλληλη για γυναίκες με ήπιο ή μέτριο OHSS και σε εξαιρετικά επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις με σοβαρό OHSS.
- Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση του OHSS θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα σχετικά με την παρακολούθηση του ισοζυγίου προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών.
- Οι γυναίκες με σοβαρό OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.
- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση ανταγωνιστών GnRH ή αγωνιστών ντοπαμίνης στη θεραπεία του ήδη εγκατεστημένου OHSS.
- Οι γυναίκες με OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση, θα πρέπει να επανεξετάζονται επείγοντως εάν αναπτυχθούν συμπτώματα ή σημεία επιδείνωσης του συνδρόμου. Ελλείψει αυτών, η επανεξέταση κάθε 2-3 ημέρες είναι επαρκής.
- Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να επαναληφθούν αν θεωρηθεί ότι η σοβαρότητα του OHSS επιδεινώνεται. Ο αιματοκρίτης είναι ένας χρήσιμος οδηγός για το βαθμό ελάττωσης του ενδοαγγειακού όγκου.
- Η εισαγωγή στο νοσοκομείο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες βάσει προκαθορισμένων πρωτοκόλλων κάθε κλινικής.
- Θα πρέπει να αναζητηθεί πολυεπιστημονική βοήθεια για τη φροντίδα γυναικών με σοβαρό ή κρίσιμο OHSS που έχουν εμμένουσα αιμοστυκνωση και αφυδάτωση. Ένας κλινικός ιατρός με εμπειρία στη διαχείριση του OHSS θα πρέπει να φέρει τη γενική ευθύνη της ασθενούς και το συντονισμό με τους υπόλοιπους ειδικούς.
- Αναλγητικά και αντιεμετικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες με OHSS, αποφεύγοντας τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και

τα φάρμακα που αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη.

- Η αντικατάσταση των υγρών per os, καθοδηγούμενη από τη δίψα, είναι η πιο ασφαλής προσέγγιση στη διόρθωση της μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου.
- Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με OHSS εάν υπάρχει συστροφή ή ρήξη ωοθήκης ή έκτοπη κύηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο χειρουργό.

Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας

Συριστατίδης Χαράλαμπος, Αθήνα

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Παπαπάνου Μιχαήλ

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Γεώργιος Αντωνάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Πάτρα

Αντώνιος Μακρυγιαννάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Ηράκλειο

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008. *Hum Reprod* 2010;25:1782–6.
2. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:883–96.
3. Ata B, Tulandi T. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome and strategies for its prevention and treatment. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009;4:299–311.
4. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74:429–38. Level III.
5. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A, et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Invest* 1998;102:1978–85.
6. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keek C, Weich HA, et al. 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* 1995;80:1967–71.
7. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999;71:482–9.
8. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Abramov Y, Schenker JJ, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:66–71.
9. Delbaere A, Bergmann PJM, Gervy-Decoster C, Deschodt-Lanckman M, de Maertelaer V, Staroukine M, et al. Increased angiotensin II in ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of early pregnancy and ovarian gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1997;67: 1038–45.
10. Morris RS, Wong IL, Kirkman E, Gentschein E, Paulson RJ. Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1995;10: 1355–8.
11. Evbuomwan IO, Davison JM, Murdoch AP. Coexistent hemoconcentration and hypoosmolality during superovulation and in severe ovarian hyperstimulation syndrome: a volume homeostasis paradox. *Fertil Steril* 2000;74:67–72.
12. Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005. *Fertil Steril* 2014;101:366–78.e14.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634-1647.
14. Kawwass JF, Kissin DM, Kulkarni AD, Creanga AA, Session DR, Callaghan WM, et al.; National ART Surveillance System (NASS) Group. Safety of assisted reproductive technology in the United States, 2000–2011. *JAMA* 2015;313:88–90.
15. Srivev S, Barathan S. Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:158–61.
16. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, Englert Y, Delbeke L, Darcis L, Gordts S, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod*;8(9):1353-60.

17. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:901–7.
18. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod*. 2016;31(9):1997–2004.
19. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:32.
20. Memarzadeh MT. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with perforated duodenal ulcer. *Hum Reprod* 2010;25:808–9.
21. Golan A, Ronel R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430–40.
22. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249–61.
23. Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:132–8.
24. Zosmer A, Katz Z, Lancet M, Konichezky S, Schwartz-Shoham Z. Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:524–6.
25. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999;71:645–51.
26. Al Omari W, Ghazal-Aswad S, Sidky IH, Al Bassam MK. Ovarian salvage in bilaterally complicated severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2011;96:e77–9.
27. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An ‘epidemic’ of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999;14:2181–3.
28. Human Fertilisation and Embryology Authority [http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
29. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jové I, Vanrell JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:348–51.
30. Shrivastav P, Nadkarni P, Craft I. Day care management of severe ovarian hyperstimulation syndrome avoids hospitalization and morbidity. *Hum Reprod* 1994;9:812–4.
31. Lincoln SR, Opsahl MS, Blauer KL, Black SH, Schulman JD. Aggressive outpatient treatment of ovarian hyper stimulation syndrome with ascites using transvaginal culdocentesis and intravenous albumin minimizes hospitalization. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:159–63.
32. Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;92:1953–9.
33. Shukla U, Deval B, Hamoda H, Savvas M, Narvekar N. A programme of outpatient surveillance for women at risk of severe OHSS following IVF: a prospective follow-up review of 99 cases. *Hum Fertil (Camb)* 2011;14 Suppl 1:7.
34. Evbuomwan I. The role of osmoregulation in the pathophysiology and management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16:162–7.
35. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Tarlatzi TB, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:69.
36. Rollene NL, Amols MH, Hudson SB, Coddington CC. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertil Steril* 2009;92:1169.e15–17.
37. Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, Raine-Fenning N. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16:168–74.
38. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–93.
39. Fábregues F, Balasch J, Manau D, Jiménez W, Arroyo V, Creus M, et al. Haematocrit, leukocyte and platelet counts and the severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2406–10.
40. White DA, Pye C, Ridsdale K, Dimairo M, Mooney C, Wright J, et al. Outpatient paracentesis for the management of ovarian hyperstimulation syndrome: study protocol for the STOP-OHSS randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(1):e076434.
41. Abbara A, Patel B, Parekh I, Garg A, Jayasena CN, Comminos AN, Dhillon WS. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) requiring Intensive Care Unit (ICU) admission between 1996-2020 in England, Wales, and Northern Ireland. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1060173.
42. Nowicka MA, Fritz-Rdzanek A, Grzybowski W, Walecka I, Niemiec KT, Jakimiuk AJ. C-reactive protein as the indicator of severity in ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:399–403.
43. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, Wolman I, Many A, Lessing JB, et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004;104:321–6.

44. Ferraretti AP, Gianaroli L, Diotallevi L, Festi C, Trounson A. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:180-3.
45. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Fujiwara H, Takamizawa S, et al. Treatment for ovarian hyper stimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:281-6.
46. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9:77-96.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Ascites in Ovarian Cancer Patients. Scientific Impact Paper No. 45. London: RCOG; 2014.
48. Ozgun MT, Batukan C, Oner G, Uludag S, Aygen EM, Sahin Y. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:656-8.
49. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1392-8.
50. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;97:95-100.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Greentop Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
52. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;19:471-82.
53. Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:19-27.
54. Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG* 2000;107:943-6.
55. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20:636-41.
56. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparois A, Noizet A, Gamerre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2011;95:1629-32.
57. Haas J, Yinon Y, Meridor K, Hershko-Klement A, Orvieto R, Schiff E, et al. Is severe ovarian hyperstimulation syndrome associated with adverse pregnancy outcome? Evidence from a large case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210 Suppl 1:S329-30.
58. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 29;4(4):CD001750.
59. Kadoura S, Alhalabi M, Nattouf AH. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):4456.
60. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2016.
61. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:29-32.
62. Qiao J, Lu G, Zhang HW, Chen H, Ma C, Olofsson JI, et al. A randomized controlled trial of the GnRH antagonist ganirelix in Chinese normal responders: high efficacy and pregnancy rates. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28:800-4.
63. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:1490-8.
64. Borges E Jr, Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A Jr. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA Assist Reprod* 2016;20:8-12.
65. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD008528.
66. Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD004832.
67. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Masobrio M, Holte JG, et al. Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2008;90:1685-91.
68. Varnagy A, Bodis J, Manfai Z, Wilhelm F, Busznyak C, Koppán M. Low-dose aspirin therapy to prevent

- ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:2281-4.
69. Mai Q, Hu X, Yang G, Luo Y, Huang K, Yuan Y, Zhou C. Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1):42.e1-42.e10.
70. Namavar Jahromi B, Zolghadri J, Rahmani E, Alipour S, Anvar Z, Zarei A, Keramati P. Effect of low-dose aspirin on the development of ovarian hyperstimulation syndrome and outcomes of assisted reproductive techniques in the women with PCOS, a randomized double-blinded clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Mar;58(2):255-260.
71. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013; 120:267-76.
72. Huang X, Wang P, Tal R, Lv F, Li Y, Zhang X. A systematic review and metaanalysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:111-6.
73. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD006105.
74. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009.
75. Magzoub R, Kheirelseid EAH, Perks C, Lewis S. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;271:38-62.
76. Gera PS, Tatpati LL, Allemand MC, Wentworth MA, Coddington CC. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. *Fertil Steril* 2010;94:173-8.
77. Chen CD, Chao KH, Yang JH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Comparison of coasting and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:86-90.
78. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999;14:1421-5.
79. D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD002811.
80. Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD012103.
81. Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, Caserta D, Humaidan P. Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):67.
82. Wu D, Shi H, Yu Y, Yu T, Zhai J. Comparison of the Effectiveness of Various Medicines in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:808517.
83. Tang H, Mourad SM, Wang A, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):CD008605.
84. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD011184.
85. Maheshwari A, Bell JL, Bhide P, Brison D, Child T, Chong HY, et al. Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Hum Reprod.* 2022;37(3):476-487.
86. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* 2011;95(1):188-96, 196.e1-3.
87. Fouda UM, Elshaer HS, Youssef GG, Hanafy A, Mehrem WM, Youssef MA, et al. Cabergoline versus calcium infusion in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomised controlled study. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(1):122-126.
88. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd008046.
89. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHα trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stim-

- ulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013;28: 2511-2521.
90. Karacan M, Erdem E, Usta A, Arvas A, Cebi Z, Camlibel T. Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering with concomitant administration of low doses of human chorionic gonadotropin or a freeze-all strategy in high responders. *Saudi Med J* 2017;38: 586-591.
91. Santos-Ribeiro S, Mackens S, Popovic-Todorovic B, Racca A, Polyzos NP, Van Landuyt L, et al. The freeze-all strategy versus agonist triggering with low-dose hCG for luteal phase support in IVF/ICSI for high responders: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2808-2818.
92. Ioannidou PG, Bosdou JK, Lainas GT, Lainas TG, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. How frequent is severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist triggering in high-risk women? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(3):635-650.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.