

# Sindromul de hiperstimulare ovariană

## Abstract

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most serious consequence of ovulation induction and in vitro fertilisation (IVF), potentially resulting in death in its extreme manifestation. How best to manage this condition has been the subject of considerable study, with primary emphasis on risk recognition before commencing the IVF stimulation sequence. The exact etiology of OHSS remains unknown. The aim of this guideline is to provide clinicians with up-to-date information about the diagnosis and treatment of OHSS, based upon the best available evidence. This guideline covers outpatient management, criteria for hospital admission and basic inpatient management. Intensive care management of OHSS is not covered in detail. OHSS is an exaggerated response to ovulation induction with FSH and HCG. OHSS is a self-limiting disorder with a broad spectrum of clinical manifestations related to increased capillary permeability and fluid retention mediated by many inflammatory mediators including vascular endothelium growth factor. The pathophysiology of OHSS is characterized by increased capillary permeability, leading to leakage of fluid from the vascular compartment, with third space fluid accumulation and intravascular dehydration. The role of this guideline is to outline the risk factors, clinical features and appropriate management of severe OHSS.

**Keywords:** Ovarian hyperstimulation, risk factors, polycystic ovaries syndrome

## Rezumat

Sindromul de hiperstimulare ovariană reprezintă cea mai gravă complicație a stimulării ovariene și a procedurilor de fertilizare in vitro, putând evolua până la decesul pacientei. Managementul acestei situații a reprezentat subiectul a numeroase studii, accentul fiind pus pe identificarea pacientelor la risc pentru dezvoltarea sindromului de hiperstimulare ovariană. Etiologia acestui sindrom rămâne necunoscută. Ținta acestui protocol este de a oferi clinicianului informații utile pentru diagnostic și tratament. Acest ghid cuprinde criteriile pentru internare și managementul terapeutic intraspitalicesc. Terapia intensiva a sindromului de hiperstimulare nu este pe deplin standardizată. Sindromul reprezintă un răspuns extrem la stimularea ovariană cu FSH și HCG și este o afecțiune cu caracter autolimitant. Simptomatologia este atribuită permeabilității capilare crescute și a retenției hidrice, ce sunt mediate de markeri inflamatorii, precum factorul de creștere endotelială. Fiziopatologic se caracterizează prin creșterea permeabilității capilare ce determină trecerea de lichid din spațiul vascular cu acumularea în spațiul extravascular. Obiectivul acestui protocol îl reprezintă evidențierea factorilor de risc, a aspectelor clinice și a tratamentului sindromului sever de hiperstimulare ovariană.

**Cuvinte-cheie:** hiperstimulare ovariană, factori de risc, sindromul ovarelor polichistice

**Alina Onofriescu<sup>1</sup>,  
A. Luca<sup>2</sup>,  
A. Borș<sup>3</sup>,  
Irina Dumitrașcu<sup>2</sup>,  
M. Onofriescu<sup>2</sup>**

1. Clinica de Diabet și Boli de Nutriție, doctorand, UMF Iași  
2. Clinica I Obstetrică-Ginecologie Iași, UMF Iași  
3. Clinica de Fertilitate OMNI Iași

Sindromul de hiperstimulare ovariană (OHSS) reprezintă un răspuns exagerat la inducția ovulației cu gonadotrofine și hCG. OHSS este un fenomen autolimitant cu un spectru larg de manifestări clinice legate de creșterea permeabilității capilare și retenția lichidiană, mediată de numeroși mediatori inflamatori, inclusiv VEGF.

În ciuda amplelor cercetări conduse până în prezent, fiziopatologia sindromului rămâne neclară. Variabilele strâns corelate cu OHSS sunt fracția beta a gonadotrofinei corionice umane (b-hCG), nivelul estradiolului seric (E2), numărul de foliculi, vascular endothelium growth factor (VEGF), interleukina 6 (IL-6), sistemul renină-angiotensină ovarian și prostaglandinele. Deși nivelurile crescute de E2 se asociază frecvent cu un risc crescut de OHSS, s-a raportat instalarea sindromului și la niveluri foarte scăzute ale E2 seric.

## Incidența OHSS

Pacientele trebuie informate că formele ușoare de OHSS sunt frecvente, afectând până la 33% din ciclurile de IVF și că 3-8% din cicluri se complică cu forme moderate sau severe de OHSS.

## Clasificarea OHSS

Sunt descrise în literatură două forme clinice principale ale OHSS, prin momentul instalării. OHSS precoce este corelat cu răspunsul ovarian la stimulare și reprezintă un efect acut al administrării de hCG exogen, instalându-se de obicei în primele 9 zile de la recoltarea ovocitelor. OHSS tardiv apare după intervalul de 10 zile și nu este legat atât de răspunsul ovarian, cât de hCG endogen produs de embrionii implantați sau de administrarea hCG pentru susținerea fazei luteale.

## Predictia riscului de OHSS: identificarea pacientelor cu risc înalt

Identificarea pacientelor cu risc înalt este critică în prevenția și managementul OHSS, permițând ajustarea protocolului de stimulare și alte măsuri profilactice. Factorii predictivi pot fi clasificați în două categorii: factori de risc primari care determină selectarea unui grup de paciente cu risc crescut și factori de risc secundari care apar în timpul tratamentului, când paciente fără factori predispozanți prezintă un răspuns excesiv la tratament.

## Factori de risc primari

Factorii care cresc probabilitatea unui răspuns excesiv la stimularea ovariană includ: vârsta tânără, paciente slabe, istoric de răspuns intens la gonadotrofine, antecedente de OHSS, sindromul ovarelor polichistice (PCOS) sau caracteristici de PCOS izolate.

Femeile cu PCOS prezintă o incidență crescută a OHSS după stimulare cu gonadotrofine comparativ cu pacientele cu infertilitate anovulatorie de altă etiologie, datorită numărului mare de foliculi recrutați.

Markeri hormonalni sunt investigați ca potențiali predictorii ai răspunsului ovarian, hormonul anti-Mullerian (AMH) fiind un candidat promițător. AMH este exprimat în celulele granuloase ale foliculilor preantrali și antrali mici, dând astfel măsura rezervei ovariene. Primele studii arată că AMH este un bun predictor al răspunsului ovarian, putând diferenția respondenții normali (peste 4 ovocite) la tratamentul de stimulare ovariană cu o rată de succes de 98% (folosind un nivel de cut-off de 1.26 ng/mL AMH). Aceleași studii arată că AMH are o acuratețe predictivă mai mare decât vârsta, nivelul FSH, inhibina B - individual sau combinate. Alt avantaj oferit de AMH îl constituie variabilitatea redusă în cursul unui ciclu sau de la un ciclu la altul, permițând evaluarea în orice moment al ciclului menstrual.

Alt factor de risc primar este prezența pe un ovar a mai mult de 12 foliculi antrali cu diametrul între 2-9 mm la evaluarea ecografică ("antral follicle count" - AFC). AFC >14 poate prezice hiperrăspunsul la tratamentul FIV cu o sensibilitate de 0.82 și specificitate de 0.89.

## Factori de risc secundari

Un număr de parametri ai răspunsului ovarian au fost evaluați din punctul de vedere al capacității de predicție a OHSS: valoarea absolută sau rata de creștere a E2, numărul și mărirea foliculilor, numărul de ovocite colectate. Nici unul nu a fost demonstrat ca factor predictiv independent. Combinarea lor a avut de asemenea un succes limitat. Utilizarea nivelurilor de VEGF în predicția OHSS a furnizat rezultate contradictorii.

## Diagnosticul OHSS

Medicul trebuie să fie la curent cu simptomele și semnele OHSS, diagnosticul fiind în esență pus pe criterii clinice. Este de obicei un diagnostic facil, dat fiind istoricul de stimulare ovariană, urmat de simptomatologia tipică: distensie abdominală, dureri abdominale, grețuri, vărsături. Nu trebuie neglijat însă diagnosticul diferențial cu complicațiile chisturilor ovariene (torsione, hemoragie), infecțiile pelvine, hemoragia intraabdominală, sarcina ectopică, apendicita.

### Clasificarea severității OHSS

1. OHSS ușor: balonare abdominală; dureri abdominale ușoare; dimensiunea ovarelor de obicei <8 cmc.
2. OHSS moderat: dureri abdominale moderate; grețuri ± vărsături; ascită evidențiată ecografic; dimensiunea ovarelor 8-12 cmc.
3. OHSS sever; ascită evidentă clinic (ocazional hidrotorax); oligurie; hipoproteinemie; hemoconcentrație (Ht >45%); dimensiunea ovarelor >12 cmc.
4. OHSS critic; ascită sub tensiune sau hidrotorax important; hematocrit >55%; globule albe >25 000/mm<sup>3</sup>; oligo-

anurie; tromboembolism; sindrom de detresă respiratorie acută.

\* Dimensiunile ovarelor pot să nu fie corelate cu severitatea OHSS în cazurile de reproducere asistată, datorită efectului aspirației foliculare.

## Profilaxia OHSS - cea mai bună strategie terapeutică

Cheia prevenției OHSS stă în experiența utilizării inductorilor de ovulație și în recunoașterea factorilor de risc pentru apariția OHSS. Regimurile de inducție trebuie atent individualizate și monitorizate, utilizând dozele și durata minimă de gonadotrofine necesare pentru atingerea scopului terapeutic. Identificarea precoce a factorilor de risc și managementul clinic atent al pacientelor supuse unui protocol de stimulare ovariană pot reduce semnificativ incidența formelor severe de OHSS.

Strategiile de prevenție se pot grupa în:

- **profilaxia primară** - evaluarea pacientelor și încadrarea lor în categoria de "poor/normal/high responders" cu individualizarea protocoalelor de stimulare;

- **profilaxia secundară** - utilizată în prezența unor factori de risc care survin unui răspuns excesiv la stimularea ovariană - implică oprirea, amânarea sau modificarea unor elemente ale protocolului de stimulare cu scopul de a evita OHSS la paciente care au trecut la categoria de risc înalt pe parcursul tratamentului.

## Profilaxia primară

### 1. Reducerea dozelor de gonadotrofine

a. Reducerea dozei în ciclurile la care se recurge la inseminarea intrauterină (IUI)

Cel mai frecvent sunt utilizate așa-numitele protocoale cu creșterea în etape a dozelor ("low-dose step-up protocols") care permit recrutarea monofoliculară cu scăderea riscului de OHSS și de sarcină multiplă. O altă metodă este „stimularea ovariană limitată” ce implică stimularea foliculului dominant numai până la atingerea dimensiunii de 12 mm la paciente cu OHSS în antecedente.

b. Reducerea duratei de expunere în ciclurile IVF/ICSI. Nu există un consens asupra criteriilor (dimensiune foliculii, nivelul estradiolului plasmatic - E2) de oprire a tratamentului cu FSH și declanșare a ovulației.

### 2. Protocoalele cu antagonist GnRH

S-a constatat o incidență mai redusă a hiperstimulării ovariene în cazul utilizării protocoalelor cu antagonist GnRH decât în cazul protocoalelor cu agonisti GnRH.

3. **Evitarea utilizării hCG pentru susținerea fazei luteale.** Această susținere se poate face prin administrare de progesteron în loc de hCG, rata de sarcini obținute fiind similară, dar cu scăderea la jumătate a riscului de OHSS.

4. **Maturarea *in vitro*** a ovocitelor scade incidența OHSS la pacientele la risc, dar nu este utilizată pe scară largă datorită unei rate de succes mai reduse comparativ cu tehnicile standard de IVF.

5. **Antidiabeticile orale.** Medicamentele care cresc sensibilitatea la insulină au fost utilizate pentru corectarea dezechilibrelor hormonale și metabolice în cazul pacientelor cu PCOS. Metforminul este o variantă ieftină și cu un profil de

siguranță bun; administrarea lui, deși nu a ameliorat ovulația la aceste paciente în trialuri clinice, a scăzut semnificativ incidența hiperstimulării.

## Profilaxia secundară

**1. Coasting-ul** implică oprirea stimulării cu gonadotrofine și amânarea administrării hCG până când nivelul E2 staționează sau scade semnificativ. Deși nu există dovezi științifice suficiente de puternice care să susțină reducerea incidenței OHSS și nici un consens asupra strategiilor de coasting, rămâne o metodă de primă linie la pacientele cu un răspuns excesiv la stimularea ovariană, studiile retrospective arătând o reducere semnificativă a ratei formelor severe de OHSS.

**2. Reducerea dozei trigger de hCG** de la 10000 UI (standard) la 5000 UI, la 3000 UI și recent chiar la 1500 UI la pacientele cu risc crescut de OHSS este recomandată fără influențarea semnificativă a ratei de succes.

**3. Crioconservarea tuturor embrionilor** nu previne apariția OHSS precoce, declanșat de administrarea hCG, dar previne formele severe de OHSS tardiv apărute după instalarea unei sarcini. Rata de succes după transferul embrionilor decongeleți este foarte mare și recomandarea este de declanșare a ovulației cu agoniști, recoltare de ovocite, obținere și înghețare de embrioni și transfer de embrioni pe ciclul natural sau pe ciclul artificial.

**4. Anularea ciclului de stimulare** și a administrării hCG este singura metodă care previne în totalitate apariția OHSS precoce (deși, în anumite cazuri, dacă nu a fost utilizat un protocol de tip agonist, poate apărea un peak de LH urmat de ovulație și concepție spontane, cu instalarea unui OHSS tardiv). Majoritatea clinicienilor sunt reticenți la această metodă, în principal din cauza implicațiilor financiare și psihologice asupra pacientelor.

### 5. Agenți alternativi de declanșare a ovulației

a. GnRH agoniști - declanșarea ovulației prin administrarea unui agonist GnRH reduce spectaculos incidența OHSS, dar trebuie asociată cu o susținere intensivă a fazei luteale sau cu crioconservarea embrionilor, datorită ratei scăzute de sarcini. Acest aspect nu mai constituie o problemă dacă ciclul este destinat donării de ovocite.

b. LH recombinant - s-a sugerat că declanșarea ovulației cu LH recombinant ar fi mai aproape de mecanismul fiziologic, reducând în același timp riscurile de OHSS datorate administrării hCG, dar rata redusă de sarcini și raportul crescut cost-beneficiu limitează utilizarea sa clinică pe scară largă.

### 6. Alte strategii posibile de prevenție a OHSS

a. Agoniștii dopaminergici. Există dovezi asupra existenței unei componente dopaminergice în controlul eliberării LH la pacientele cu PCOS, iar pretratamentul cu cabergolină (agonist dopaminergic) înainte de inducția ovulației reduce răspunsul ovarian la FSH, făcând acest tratament o potențială măsură de profilaxie primară a OHSS la acest grup de paciente. Acționând asupra receptorilor VEGF implicați în hiperpermeabilitatea vasculară, se sugerează un rol potențial și în prevenția secundară a OHSS.

b. Administrarea i.v. de albumină și HES (Hydroxyethyl Starch).

c. Glucocorticoizii și derivații lor sintetici au un efect inhibitor asupra expresiei genei VEGF la nivelul musculaturii netede vas-

culare. Inhibă vasodilatația și creșterea permeabilității capilare, diminuând răspunsul inflamator și formarea edemelor. Sunt necesare studii suplimentare care să determine protocoalele optime de administrare și efectele activității antiangiogenice asupra dezvoltării normale a endometrului în timpul sarcinii.

d. Aspirina în doze mici (100 mg/zi) poate reduce incidența și severitatea OHSS interferând cu activarea plachetară care eliberează mediatorii vasoactivi (histamina, serotonina, platelet-derived growth factor).

## 7. Strategii nerecomandate

**a. Aspirația foliculară.** Aspirația celulelor granuloase de pe unul din ovare a fost propusă ca mijloc de a induce o hemoragie intraovariană și de a limita producția de mediatorii ai OHSS, permițând continuarea evoluției concomitente a ovarului controlateral. În ciuda succesului acestei metode în mâinile anumitor cercetători, neajunsurile acestei metode sunt mari și includ: costuri, disconfort pentru paciente și necesitatea crescută de proceduri invazive sub anestezie.

**b. Inhibitorii de aromatază.** Trialurile clinice studiind inhibitorii de aromatază în stimularea ovariană din IVF s-au concentrat pe capacitatea lor de a amplifica răspunsul la „poor-responders”. Nu există trialuri mari care să evalueze impactul inhibitorilor de aromatază asupra OHSS la femeile cu infertilitate anovulatorie asociată cu PCOS. Astfel, deși efectul antiestrogenic al acestor agenți pare promițător în reducerea riscului de OHSS, ei nu pot fi recomandați în practica clinică uzuală.

## Tratamentul și conduita ambulatorie

Clinicile de reproducere umană asistată trebuie să aibă protocoale care să stabilească atât conduita inițială, cât și situațiile care necesită îngrijiri intraspitalicești. Ele trebuie să fie accesibile medicilor implicați, precum și departamentelor zonale de ginecologie și primiri urgențe.

Trebuie evitate eforturile fizice intense și contactul sexual pentru a preveni lezarea/torsiunea ovarelor hiperstimulate.

Trebuie continuat suportul luteal cu progesteron, nefiind însă recomandat suportul cu hCG.

Evaluarea pacientei implică examenul clinic, ecografia pelvină pentru aprecierea dimensiunilor ovarelor și a prezenței ascitei, probe de laborator utile în evaluarea severității sindromului. Reevalarea la 2-3 zile este suficientă.

Este necesară evaluarea în regim de urgență dacă pacienta acuză accentuarea durerii, a distensiei abdominale, dispnee și reducerea diurezei. Dacă sarcina se instalează, este necesară o monitorizare prelungită, dacă nu, poate fi anticipată o rezoluție a sindromului la momentul sângerării de privație.

## Tratamentul intraspitalicesc

Necesită internare pacientele cu OHSS sever, precum și cele cu OHSS moderat la care medicația orală nu poate realiza controlul durerii și al grețurilor. De asemenea, internarea trebuie luată în considerare la cazurile care nu pot beneficia de o monitorizare ambulatorie corectă până la debutul rezoluției afecțiunii. Paciente trebuie menținute sub observație până la rezoluția simptomatologiei.

Asistența pacientelor cu OHSS trebuie să fie multidisciplinară în cazul pacientelor cu formă critică sau severă de OHSS care prezintă hemoconcentrație și deshidratare persistente. Semnele de OHSS critic impun luarea în consi-



derare a internării în secția de terapie intensivă. Un medic cu experiență în managementul OHSS va coordona îngrijirile, furnizând informații personalului mai puțin familiarizat cu această patologie.

### Tratamentul simptomatic

Analgizia va fi asigurată cu paracetamol și, în caz de necesitate, cu opiacee cu administrare orală/parentală. Antiinflamatoarele nonsteroidiene nu sunt recomandate, putând compromite funcția renală în cazurile de OHSS sever.

Antiemeticele vor fi utilizate luând în calcul posibilitatea prezenței unei sarcini.

### Monitorizarea pacientelor internate cu OHSS

Monitorizarea va fi zilnică, mai frecventă chiar în cazul formelor critice.

Anamneza și examenul clinic vor aprecia: durerea; dispneea; gradul de hidratare; greutatea; aparat cardiovascular: puls, TA; circumferința abdominală, distensia abdominală, prezența ascitei.

Investigații: hemograma completă; uree, creatinină, ionogramă, probe funcționale hepatice; probe de coagulare; ecografie pelvină (ascită, mărimea ovarelor); Rx toracică sau ecografie (în prezența simptomelor respiratorii); ECG și ecocardiografie (dacă se suspicionează efuziunea pericardică).

**Managementul balanței hidrice.** Cea mai fiziologică abordare este ca volumul de lichide ingerat să fie dictat de senzația de sete. Diureticele trebuie evitate, ele accentuând depleția volumului intravascular. Pot fi utilizate, sub atentă monitorizare hemodinamică, în caz că oliguria persistă în ciuda unei expansiuni voleme corecte și a unei presiuni intraabdominale normale.

Paracenteza trebuie luată în considerare la pacientele cu disconfort important datorat distensiei abdominale sau la cele la care oliguria persistă în ciuda expansiunii voleme adecvate. Paracenteza va fi efectuată sub control ecografic pentru a evita puncționarea accidentală a ovarelor bine vascularizate și destinate de chisturile luteale mari. La pacientele la care s-a evacuat o cantitate mare de ascită trebuie evaluată necesitatea compensării voleme cu soluții macromoleculare.

### Profilaxia bolii tromboembolice

Screening-ul pentru trombofilie nu se face de rutină tuturor pacientelor care beneficiază de reproducere asistată, dar poate fi util în cazurile cu istoric personal sau familial de tromboză.

Profilaxia tromboembolismului va fi administrată tuturor pacientelor internate cu OHSS. Profilaxia va fi continuată cel puțin până la externare, eventual mai mult, în funcție de factorii de risc ai pacientei.

**Tratamentul chirurgical** este rezervat cazurilor cu torsiune anexială sau patologii concomitente care necesită tratament chirurgical; va fi realizat de un chirurg cu experiență după o evaluare riguroasă.

**OHSS și sarcina.** Pacientele trebuie asigurate că o eventuală sarcină obținută poate continua normal în ciuda OHSS și că nu există dovezi privind un risc crescut de apariție a unor malformații congenitale.

**Probleme psihologice.** Pentru cuplurile deja confruntate cu stresul infertilității, OHSS apărut ca o complicație a tratamentului reprezintă o provocare suplimentară care necesită consiliere suplimentară. Cuplului i se va explica evoluția în general favorabilă a sindromului. Va fi adoptată o atitudine optimistă pe parcursul tratamentului. Nașterea unui copil va face uitată simptomatologia.

### Concluzii

OHSS este cea mai severă complicație a inducției ovulatorii și a IVF, cu risc vital în cazurile cele mai severe. O atenție deosebită trebuie acordată recunoașterii riscului înainte debutului secvenței de stimulare pentru IVF. OHSS este o condiție care poate fi prevenită, iar implementarea strategiilor de profilaxie bazate pe evidențe științifice ar trebui să ne ajute să-i reducem semnificativ incidența.

Studiile clinice recente în prevenirea OHSS au furnizat rezultate încurajatoare. Progresul înțelegerii fiziopatologiei OHSS și apariția unor teste predictive mai fidele ar trebui să faciliteze protocoale de tratament IVF mai individualizate, destinate să producă răspunsul ovarian optim pentru fiecare pacientă și să minimizeze incidența OHSS. ■

### Bibliografie

- Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou E.G. - Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician - *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):389-400.
- Gera P.S., Tatpati L.L., Allemand M.C., Wentworth M.A., Coddington C.C. - Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome - *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):173-8.
- Alvarez A., Marti-Bonmati L., Novella-Maestre E., Sanz R., Gomez R., Fernandez-Sanchez M., et al. Dopamine agonist Cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction - *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2931-7.
- Soares S.R., Gómez R., Simón C., García-Velasco J.A., Pellicer A. - Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome - *Hum Reprod Update*. 2008 Jul-Aug;14(4):321-33.
- Várnagy A., Bódis J., Mánfai Z., Wilhelm F., Busznyák C., Koppán M. - Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome - *Fertil Steril*. 2010 May 1;93(7):2281-4.
- La Marca A., Giulini S., Tirelli A., Bertucci E., Marsella T., Xella S., et al. - Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology - *Hum Reprod* 2007; 22:766-71.
- Gnoth C., Schuring A.N., Friol K., Tigges J., Mallmann P., Godehardt E. - Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program - *Hum Reprod* 2008; 23:1359-65.
- Kwee J., Elting M.E., Schats R., McDonnell J., Lambalk C.B. - Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization - *Reprod Biomed Online* 2007;5:9.
- Costello M.F., Chapman M., Conway U. - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome - *Hum Reprod* 2006;21:1387-99.
- García-Velasco J.A. - How to avoid ovarian hyperstimulation syndrome: a new indication for dopamine agonists - *Reprod Biomed Online* 2009; 18 (Suppl 2):71-5.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome - Green-top Guideline No. 5, Sept. 2006.
- Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Management of Severe OHSS in HDU - The Royal Children's Hospital Melbourne, Australia; Clinical Practice Guidelines; Last Updated 12-Jan-2006.
- Sills E.S., McLoughlin L.J., Genton M.G., Walsh D.J., Coull G.D., Walsh A.P. - Ovarian hyperstimulation syndrome and prophylactic human embryo cryopreservation: analysis of reproductive outcome following thawed embryo transfer - *J Ovarian Res*. 2008 Nov 6;1(1):7.
- Delvigne A., Rozenberg S. - Systematic review of data concerning etiopathology of ovarian hyperstimulation syndrome - *Int J Fertil Womens Med*. 2002 Sep-Oct;47(5):211-26.
- Delvigne A., Rozenberg S. - Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review - *Hum Reprod Update*. 2002 Nov-Dec;8(6):559-77.
- Delvigne A., Rozenberg S. - Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). - *Hum Reprod Update*. 2003 Jan-Feb;9(1):77-96.
- A. Onofriescu, A. Luca, A. Bors, M. Holcov, M. Onofriescu, C. Vulpoi. Principles of Diagnosis and Management in the Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Current Health Sciences Journal*, vol. 38, no.4, pp.211-126, octomber-december 2012.