

Hiperstimulacija jajnika

Uspjeh liječenja neplodnosti često se temelji na stimulaciji i indukciji ovulacije fertilitetnim lijekovima. Ti lijekovi u IVF postupcima (IVF-in vitro fertilizacija- izvantjelesna oplodnja) trebaju potaknuti sazrijevanje više folikula odnosno jajnih stanica (oocita). Veći broj zrelih jajnih stanica preduvjet su izvedbe svih uspješnih IVF tehnologija. To zorno pokazuju velika istraživanja na više stotina tisuća postupaka. Uspjeh ovisi o broju oocita i dobi žena, a izražava se kao stopa živorođene djece (LBR- live birth rate).

Broj oocita	Uspjeh IVF-a živorođenost LBR
1-3	15-17%
4-7	30%
8-12	42%
≥ 13	43%

LBR ≈ 8% niži od stope kliničkih trudnoća

sve svjetske studije

Današnji trend je IVF postupak sa 8 do 15 oocita jer time se omogućuje izdašno zamrzavanje viška zametaka ili oocita. Tako se postiže visok kumulativni uspjeh, tj. LBR od 60-70%. Broj dobivenih jajnih stanica ne ovisi samo o dozi gonadotropina za stimulaciju ovulacije (SO), već i o rezervi malih folikula u jajnicima koji su osjetljivi na poticaj za rast folikulostimulirajućim hormonom hipofize (FSH). Rezerva jajnika određuje se razinom antimullerovog hormona (AMH) i ukupnim brojem malih folikula (antral follicular count – AFC)

2-9 mm promjera, u oba jajnika. AFC se određuje modernim UZV strojevima (ultrazvučnim) visoke rezolucije.

Odgovor jajnika na SO u korelaciji je s biljezima rezerve jajnika, koji su pouzdan prediktor broja jajnih stanica. Kvaliteta oocita sukladna je dobi pacijentice.

Odgovor	Broj oocita	AMH pmol/L	AFC	Udio pacijentica
Nizak odgovor poor responder POR	≤3	6	6	16%
Normalan odgovor <ul style="list-style-type: none"> • suboptimalan • optimalan 	4-9	7-12	7-10	44%
	10-14	13-20	11-18	25%
Normoresponder NR				
Prenaglašen odgovor Highresponder HR	≥15	>20	>19	15%

U skupini pacijentica s očekivanim HR dominiraju one sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) ili su jajnici policistični, ali bez znakova hiperandrogenizma (PCOM – polycystic ovary morphology). Te pacijentice su u 60-70% prekomjerne tjelesne težine (BMI \geq 30), a još češće u njih bilježimo inzulinsku rezistenciju (IR).

Valja istaknuti da se napretkom UZV tehnologije postiže sve preciznija rezolucija, što sugerira promjenu kriterija kod vrednovanja AFC-a. Predlažu se stoga sljedeći nalazi AFC-a:

Pacijentice	Raniji kriterij	Novi kriterij
POR	<6	<12
PCOS	\geq 12 oba jajnika	\geq 25 jedan jajnik

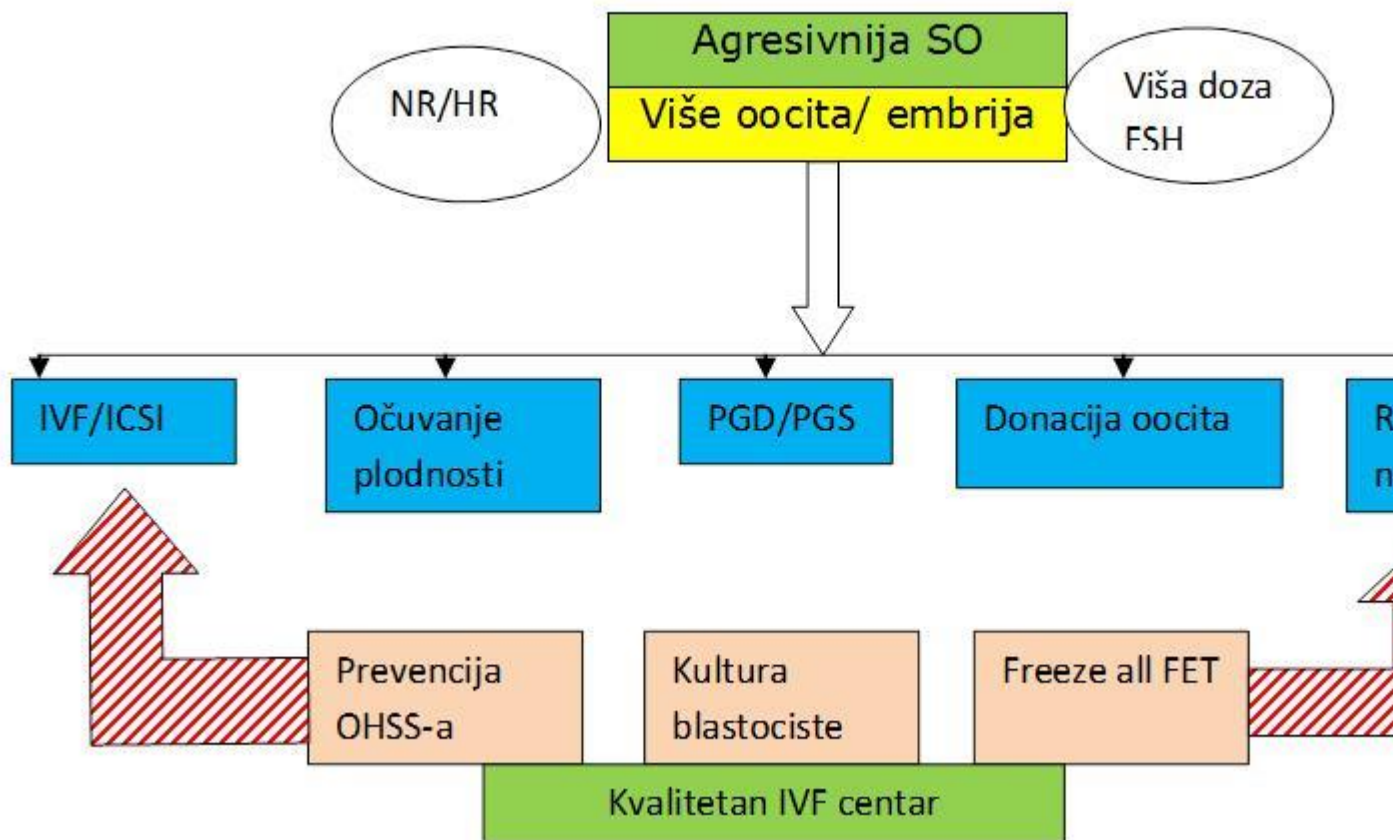
Svaki folikul ima svoj prag osjetljivosti na FSH, a u PCOS jajnika prag osjetljivosti je niži.

Brojni antralni folikuli u PCOS pacijentica proizvode visoku razinu AMH-a, a njihove su granulozne stanice u tome aktivnije nego u žena s normalnom folikularnom rezervom.

Pacijentice	AMH pmol/L
Normoresponders	10-20
PCOM	40-60
PCOS	50-60
<ul style="list-style-type: none"> • normalan ciklus • oligomenoreje • amenoreja 	70-80
	90-120

Kod ocijene PCOS-a treba ipak biti oprezan, jer 15% tih pacijentica ima razinu AMH-a nižu od 30 pmol/L. Više je studija nedavno dokazalo da se i u HR, te PCOS pacijentica, i uz brojne oocite u IVF postupku može očekivati razvoj 35% visokokvalitetnih embrija (top quality). To je podjednako kao i NR, tj. u optimalnoj populaciji.

Novija velika istraživanja utvrdila su da se sa više jajnih stanica postiže bolji uspjeh IVF/ICSI-ja. Uz takav pristup omogućena je kultura blastociste, bolja selekcija zametaka, više zamrzavanja i visok kumulativni LBR. Preduvjeti za takvo usmjerenje su mlađe i perspektivnije pacijentice (30-50% populacije), te agresivnija stimulacija ovulacije, uz poznavanje alata za prevenciju hiperstimulacije jajnika (OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome). Pojačana SO koristi se i u pacijentica koje iz elektivnih ili nekih medicinskih razloga čuvaju svoju plodnost (socijalno zamrzavanje oocita) ili daruju svoje jajne stanice.



Više zametaka želimo također zbog analize kromosoma trofoblasta blastociste i ranije neuspješnih postupaka (dob, nereceptivan endometriji, endometrioza i drugo) Više zametaka opravdava i omogućuje preimplantacijske genske analize (PGD/PGS). Navedene tehnologije mogu se izvesti samo u naprednom i kvalitetnom IVF centru.

Sve navedene tehnologije, kao i primjena agresivne SO bile bi neopravdane kada ne bi postojala mogućnost prevencije OHSS-a. Personalizirani odabir protokola za SO i poznavanje rizičnih čimbenika za hiperstimulaciju preduvjeti su za izvođenje modernog IVF-a.

Opisani principi izvedivi su samo u 30-50% pacijentica s dobrom rezervom jajnika (NR i HR).

Hiperstimulacija jajnika (OHSS)

Hiperstimulacija jajnika (ovarian hyperstimulation syndrome- OHSS) je ozbiljna komplikacija stimulacije ovulacije i IVF-a. Zabilježeni su i smrtni slučajevi, više ranije nego danas. Nizozemci su objavili smrtnost od 3/100000 IVF postupaka. Pojavnost OHSS-a u blažem obliku je 20 do 30%, a klinički značajna i teža hiperstimulacija se razvije u 2 do 4% pacijentica s IVF-om. Učestalost je veća, ali ne postoji uniformno referiranje, već se najčešće ističu samo hospitalizirane pacijentice s OHSS-om.

Spektar simptoma i znakova sastoji se od **povećanja jajnika, ascitisa, hemokoncentracije, hiperkoagulabilnosti i disbalansa elektrolita**. Rizične su komplikacije pleuralni izljev, venska tromboza (VTE) i otkazivanje bubrega. Najozbiljniji oblik venskih tromboza je plućna embolija (PE), a po život su opasne i arterijske tromboze (ATE). Izraženost promjena povezuje se s učinkom humanog chorionskog gonadotropina (HCG) na vazoaktivne supstance, tj. učinkom HCG-a kao maturacijskog okidača („štoperica“), ili uz rastući HCG u ranoj trudnoći. On povisuje VEGF (vascular endothelial growth

factor) i aktivnost njegovih receptora. Kofaktor je visoka razina preovulacijskog estradiola koji povisuje rizik tromboza.

Patofiziološke promjene u OHSS-u temelje se na arteriolarnoj vazodilataciji i povišenju kapilarne propusnosti što dovodi do ekstrasvazacije tekućina. Ta stanja potiče VEGF i lokalni vazoaktivni citokini (IGF, interleukini, angiotenzin II i dr.)

Izlijevanje tekućina stvara ascites, rjeđe hidrotoraks, što rezultira hipovolemijom i gubitkom balansa natrija i kalija (Na⁺/ K⁺).

Prema početku simptoma postoje dva oblika OHSS-a:

- **rani:** ≤10 dana poslije aspiracije oocita (AJS-aspiracija jajnih stanica)
- **kasni:** ≥ 10 dana nakon AJS-a.

Simptomi se mogu pojaviti već i dan nakon primjene HCG-a, mogu progredirati, a OHSS prijeći iz ranog u kasni oblik. Povećani jajnici i nakupljanje ascitesa distendiraju abdomen uz istovremenu hemokoncentraciju (porast hematokrita Hct). Klasifikacija OHSS-a nije striktna jer bolest može brzo napredovati mijenjajući stadije izraženosti, a time i rizik za pacijenticu.

Stadij OHSS-a	Kliničke promjene	Laboratorijski nalazi
Blagi- mild	Povećani jajnici Distenzija i nelagoda abdomena/dispnea	Uredni
Srednji- moderate	Srednje izraženi simptomi Ascites- na UZV-u	Hct>41% L=>15000/ml
Ozbiljan- severe	Opsežan ascites- hidrotorax Dispneja Oligurija/ povraćanje VTE Pad tlaka Porast tj. težine	Hct >55% L >25000/ml ↑ K ⁺ /↓Na ⁺ ↓jetreni enzimi
Kritičan	Anurija/zatajenje bubrega VTE/ATE Hydrotorax- opsežan RD sindrom Sepsa	daljnje pogoršanje nalaza

RD- respiratory distress; ATE- arterijske tromboze

Blaga i srednja OHSS se ne liječe, ali se prati moguća brža progresija.

Venske tromboembolije se pojavljuju i do 40 dana od embrio transfera, a ATE ranije, unutar 10-tak dana.

Rizik za VTE je u neplodnoj populaciji povišen zbog:

- **epimutacija**- dob, debljina pušenje
- **fertilitetni lijekovi** povišen estradiol (E2)
- **učinak HCG-a**
- **peritonejska** tekućina (ascites)→protrombotički
- povišen udio pacijentica s **PCOS-om** (20-30%).

Dodatni rizik za VTE imaju pacijentice sa PCOS-om zbog visceralne debljine i povišenog BMI, povišenog estradiola (E2) i testosterona, te hiperandrogenemije. Te žene često bilježe dislipidemiju i disfunkciju endotela krvnih žila. Više istraživanja je utvrdilo povezanost PCOS-a i tromboza u IVF postupcima u kojih je došlo do hiperstimulacije:

Parametar	Rizik za VTE u IVF-u	
PCOS	RR 4,8 (CI 1,7-13,4)	Hansen,2014.
OHSS i trudnoća I trim	RR 5,4 (2,1-13,7) jednoplodna RR 14,2 (2,4-62) multiple	Hansen,2014.
IVF trudnoća i OHSS	OR 9,8 (6,7-14,3) I trimestar	Rova,2012.
IVF trudnoća	OR 6,97 (2,21-21,9) PE	Henriksson,2013.

RR- relativni rizik; OR- odds ratio; PE- plućna embolija

Znači da je rizik za VTE najviši kod hiperstimulacije jajnika u IVF trudnoćama (I tromjesečje). Posebno u PCOS pacijentica gdje se peritonejska tekućina može drenirati i u ductus thoracicus. Tada su nerijetke VTE u vratu, ramenu i ruci, a povišen je rizik za cerebrovaskularni inzulat- CVI (ATE). OHSS bez trudnoće povisuje rizik za VTE dvostruko, a uz ranu trudnoću taj je rizik 5 do 10 puta viši nego u trudnoći opće populacije.

Stoga je prevencija OHSS-a ujedno i zaštita od rizika tromboze. Preporuka je:



NM -niskomolekularni

Prevenција OHSS-a

Hiperstimulaciju jajnika nije moguće u potpunosti otkloniti, ali je moguća značajna redukcija učestalosti pažljivom analizom rizičnih čimbenika. Demografske osobine pacijentica temelj su **primarne prevencije**

OHSS-a, a postupci tijekom SO za IVF liječenje čine **sekundarne preventivne mjere**. Sve mjere dio su personalizirane SO.

Primarna prevencija hipestimulacije

Osmisliti postupnik prema spoznajama o pacijentici i SO.

1. Rizični čimbenici za OHSS

a) Osobine pacijentice

- mlađa dob, obiteljski KV rizici
 - o <35 godina →60% OHSS-a
- niži BMI, trombofilije
- PCOS/PCOM, oligoamenoreje, hiperandrogenizam, IR
- nerazriješeni sterilitet, alergije u anamnezi

b) Biljezi rezerve jajnika

- AMH >24 pmol/L; značajni rizik AMH>40 pmol/L
 - AFC >25
- Rizične vrijednosti biljega povisuju rizik OHSS-a za 4-5x

c) Prijašnja iskustva s SO u IVF-u

- ranije OHSS, visok indeks osjetljivosti jajnika- broj oocita
- ranija doza FSH, protokol SO, razina estradiola, ishod

2. Karakteristike aktualne SO

- doza FSH, step-down – najniža učinkovita doza
- antagonisti GnRH u koterapiji
 - o 50% niži rizik OHSS-a
 - o mogućnost primjene agonist triggera (umjesto HCG-a)
- povišen rizik
 - o E2>4000 pg/ml (po nekima >3500 pg/ml)
 - o UZV: >13 folikula ≥ 11 mm
 - >20 folikula; >25 folikula (na -2, dan)
 - o oocita >15; >20

-2. dan je dan primjene ovulacijskog okidača

Sekundarna prevencija OHSS-a

To su mjere, intervencije koje poduzimamo kako bi značajno umanjili ili eliminirali utvrđeni rizik za OHSS. Učinkovitost tih intervencija označena je s A,B,C, gdje je s A istaknuta mjera temeljena na pouzdanim znanstvenim dokazima.

Intervencija za prevenciju OHSS-a	Snaga dokaza/grade
Agonist GnRH trigger (umjesto maturacijskog HCG-a) - dodatno niska doza HCG-a - intenzivna potpora žutom tijelu OR 0,15 (0,05-0,47) za OHSS	A
Protokoli s antagonistima GnRH OR 0,43 (0,33-0,57) za OHSS	A
Cabergolin 8 dana RR 0,38 (0,29-0,51)	A
Metformin u pacijentica s PCOS-om OR 0,27 (0,16-0,46)	A
Aspirin	B
Kalcij i.v. 4 dana od aspiracije (AJS)	B
Albumini i.v.- višekratno	C
Redukcija HCG bolusa (doza trigera)	C
SET single embryo transfer	B
Freeze all/ odustajanje od svežeg ET	B
Odgadjanje (coasting) HCG-a	C
Evakuacija ascitisa	B

OR iskazuje rizik uspoređen s kontrolnom skupinom

Valja naglasiti da niti jedan pristup prevenciji ne eliminira rizik OHSS-a potpuno. I uz najpouzdanije intervencije opisane su teže hiperstimulacije jajnika u ranoj, ali i kasnoj pojavnosti.

Krajnja i nepopularna mjera za prevenciju hiperstimulacije je odustajanje od daljnje SO i postupka. U nekim IVF centrima OHSS sprečavaju sa ranijom jednostranom aspiracijom folikula (obično 24 sata prije predviđenog vađenja oocita).

Kod odluke za freeze all (u IVF-u ili donacijskom programu) koristimo i višestruku prevenciju OHSS-a. Marker povoljnog učinka je pad estradiola u krvi, a klinički i UZV kontroliramo stanje pacijentice.

Liječenje

Liječenje OHSS-a treba biti individualizirano i ovisno o težini i progresiji bolesti. Srednje teški stadij može se liječiti ambulantno, dok se teži oblici hiperstimulacije hospitaliziraju.

Kriteriji za hospitalizaciju jesu: hematokrit >45%, masivni ascites, kompromitirano disanje i hemodinamska ravnoteža, oligurija te visok rizik ili pojava VTE.

Obavezno je redovito mjerenje opsega trbuha, tjelesne težine, laboratorijskih nalaza, diureze i UZV ocjena nakupljanja ascitesa. Kritični oblik OHSS-a liječi se u odjelu intenzivne njege uz monitoriranje. Posebna pažnja je za pleuralni ili perikardijalni izljev.

Liječenje i odabir lijekova (postupaka) ovisi o odluci za svježi ET, ili odustajanje od transfera i primjenu freeze all tehnologije. U teških OHSS-a, brze progresije bolesti i rane pojave ozbiljnih znakova, uvijek se preporučuje zamrzavanje svih zametaka (oocita). Tada su terapijske mogućnosti šire, a zaobilazi se nereceptivan endometrij.

Antikoagulatno liječenje

U svih teških oblika OHSS-a s ascitesom započinje se svakodnevno liječenje niskomolekularnim heparinom – NMH (ambulantno ili hospitalno). Heparin se daje do izliječenja ili do 12. tjedana trudnoće.

Agonisti dopamina

Utvrđeno je da agonisti dopamina inhibiraju aktivnost VEGF-a i njegovih receptora (VEGFR-2) što umanjuje propusnost stijenke malih žila. Cabergolin 0,5 mg dnevno kroz 8 do 10 dana značajno poboljšava simptome OHSS-a. Preporučljiva je i kombinacija:

Cabergolin 0,5 mg 8 dana + antagonist GnRH 2-3 dana

Literatura

ASRM Practice Committee: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. FertSteril, 2016.

Šimunić V i sur: Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost - Školska knjiga, Zagreb, 2012.

Humaidan P, SM Nelson, P Devroey i sur. Ovarian hyperstimulation syndrome Hum Repr 2016,31/9:1997;