

# Prevenција ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma

---

Franulić, Daniela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:177084>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-06-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Daniela Franulić**

**Prevenција ovarijskog hiperstimulacijskog  
sindroma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode, Petrova 13, Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc.Mire Kasuma, te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## **POPIS I POJAŠNJENJE KRATICA**

**AFC**- broj antralnih folikula,*prema engl.antral follicle count*

**AMH**-anti-Müllerov hormon

**Dp-r2**-dopaminski receptor 2

**E2**-estradiol

**EUFA**-rana jednostrana aspiracija folikula,*prema engl.early unilateral follicular aspiration*

**FSH**-folikularno stimulirajući hormon

**GnRH**-hormon koji otpušta gonadotropine,*prema engl.gonadotropin releasing hormone*

**hCG**-humani korionski gonadotropin,*prema engl.human chorionic gonadotropin*

**ITM**-indeks tjelesne mase

**IVF**-in vitro oplodnja,*prema engl.in vitro fertilisation*

**LH**-luteinizirajući hormon

**MPO**-medicinski pomognuta oplodnja

**OHSS**-ovarijski hiperstimulacijski sindrom,sindrom hiperstimulacije jajnika,*prema engl.ovarian hyperstimulation syndrome*

**PCOS**-sindrom policističnih jajnika,*prema engl.polycystic ovary syndrome*

**sFlt-1**-topiva fms-u slična tirozin kinaza 1,*prema engl.soluble fms-like tyrosin kinase 1*

**TSH**-hormon koji stimulira štitnjaču,*prema engl.thyroid stimulating hormone*

**VE**-vaskularni endotelni,*prema engl.vascular endothelial*

**VEGF**-vaskularni endotelni faktor rasta,*prema engl.vascular endothelial growth factor*

**VEGFR**-receptor za vaskularni endotelni faktor rasta,*prema engl.vascular endothelial growth factor receptor*

# SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Sažetak</b> .....   | <b>V</b>  |
| <b>Summary</b> .....   | <b>VI</b> |
| <b>1.Uvod</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>2.Epidemiologija,patofiziologija,klasifikacija i klinička slika ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma(OHSS)</b> ..... | <b>2</b>  |
| <b>3.Primarna prevencija OHSS</b> .....  | <b>6</b>  |
| 3.1.Primarni rizični čimbenici.....  | 6         |
| 3.1.1.Prethodni OHSS .....   | 6         |
| 3.1.2.Sindrom policističnih jajnika( <i>polycystic ovary syndrome</i> ,PCOS).....  | 6         |
| 3.1.3. Broj antralnih folikula( <i>antral follicle count</i> ,AFC).....  | 8         |
| 3.1.4. Anti-Müllerov hormon(AMH).....  | 9         |
| 3.1.5.Dob i indeks tjelesne mase(ITM).....   | 9         |
| 3.1.6.Genotip receptora za folikularno stimulirajući hormon(FSH) .....   | 10        |
| 3.1.7.Sklonost alergiji.....   | 10        |
| 3.2.Sekundarni rizični čimbenici.....  | 11        |
| 3.2.1.Razina serumskog estradiola(E2).....   | 11        |
| 3.2.2.Broj stimuliranih folikula i aspiriranih oocita.....   | 11        |
| 3.2.3.Humani korionski gonadotropin(hCG) i trudnoća.....   | 11        |
| 3.2.4.Protokoli indukcije ovulacije.....   | 12        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4.Sekundarna prevencija OHSS</b> .....           | <b>14</b> |
| 4.1.Standardne mjere.....                           | 14        |
| 4.1.1.Odustajanje od stimulacije (cancelling).....  | 14        |
| 4.1.2.Privremeni prekid stimulacije(coasting).....  | 14        |
| 4.1.3.Promjena stimulacijskog protokola.....        | 15        |
| 4.1.4.Lutealna potpora gestagenima.....             | 15        |
| 4.1.5.Rana jednostrana aspiracija folikula.....     | 16        |
| 4.1.6.Krioprezervacija zametaka.....                | 16        |
| 4.1.7.Konverzija na IVF.....                        | 17        |
| 4.2.Novije strategije.....                          | 17        |
| 4.2.1.Agonisti dopaminskih receptora.....           | 17        |
| 4.2.2.Metformin.....                                | 19        |
| 4.2.3.In vitro maturacija oocita.....               | 19        |
| 4.2.4.Prirodni inhibitori ili antagonisti VEGF..... | 19        |
| 4.2.5.Letrozol u luteinskoj fazi.....               | 20        |
| <b>5.Zaključak</b> .....                            | <b>21</b> |
| <b>6.Zahvale</b> .....                              | <b>22</b> |
| <b>7.Literatura</b> .....                           | <b>23</b> |
| <b>8.Životopis</b> .....                            | <b>29</b> |

Sažetak

## **Prevenција ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma**

**Daniela Franulić**

Ovarijski hiperstimulacijski sindrom (OHSS) je najopasnija jatrogena komplikacija nakon stimulacije ovulacije gonadotropinima u postupku medicinski pomognute oplodnje, koja se javlja u luteinskoj fazi ciklusa ili tijekom rane trudnoće. Karakteriziran je povećanjem jajnika, gastrointestinalnim simptomima, transudacijom tekućine iz intravaskularnog prostora te hemokoncentracijom. Teži oblici prezentiraju se tromboembolijom, respiratornim distresom, te zatajenjem jetre i bubrega. Rizik za nastanak sindroma povećan je kod primjene većih doza gonadotropina, a glavni okidač je humani korionski gonadotropin.

Postoje učinkovite strategije kojima se može smanjiti pojavnost ove opasne komplikacije. U prevenciji sindroma primarna je strategija prepoznavanje rizičnih skupina bolesnica te individualna prilagodba protokola stimulacije ovulacije po izboru vrste i doze gonadotropina ovisno o rizičnim čimbenicima koji su prisutni. Anamnestički podatak o OHSS u prethodnim ciklusima, mlađa dob i niža tjelesna masa pacijentice, sindrom policističnih jajnika, alergije, broj antralnih folikula, razina anti-Müllerova hormona i genotip receptora za folikularno stimulirajući hormon (FSH) primarni su rizični čimbenici, a potrebno ih je identificirati prije započinjanja stimulacije ovulacije. Sekundarni rizični čimbenici prepoznaju se za vrijeme stimulacije, a uključuju povišenu razinu serumskog estradiola, broj stimuliranih folikula i aspiriranih jajnih stanica te humani korionski gonadotropin i protokole indukcije ovulacije većim dozama gonadotropina. Mjere sekundarne prevencije primjenjuju se tijekom stimulacije ovulacije u slučajevima prisutnih prijetućih simptoma hiperstimulacije, a uključuju privremeni prekid stimulacije, modifikacije stimulacijskih protokola, potporu žutog tijela gestagenima, jednostranu aspiraciju folikula, krioprezervaciju zametaka te potpuni prijelaz na izvantjelesnu oplodnju, dok se odustajanje od stimulacije sve manje koristi zbog emocionalnih i financijskih razloga. Novije preventivne strategije koje su se pokazale uspješnim uključuju primjenu agonista dopaminskih receptora u niskim dozama, metformin kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika, *in vitro* maturaciju jajnih stanica i letrozol u luteinskoj fazi, dok se antagonisti vaskularnog endotelnog faktora rasta ne koriste zbog ozbiljnih nuspojava. Na kraju, preventivne strategije potrebno je usavršavati i kombinirati kako bi djelovale povoljno na ishod trudnoće i preventivno na nastanak hiperstimulacijskoga sindroma.

*Ključne riječi: Sindrom hiperstimulacije jajnika, Prevenција, Rizični čimbenici, Stimulacija ovulacije, Medicinski pomognuta oplodnja*

## Summary

### **Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome**

**Daniela Franulić**

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most dangerous iatrogenic complication of ovarian stimulation following the administration of gonadotropins in the procedure of assisted reproductive technology, occurring during the luteal phase or early pregnancy. It is characterized by ovarian enlargement, gastrointestinal symptoms, fluid shift to the third space and hemoconcentration. Severe cases present with thromboembolism, respiratory distress, liver dysfunction and renal failure. The risk of the syndrome is higher with elevated gonadotropin dosages, and the main trigger is human chorionic gonadotropin.

There are efficient strategies which can lower the incidence of this dangerous complication. In the prevention of the syndrome, the primary strategy is identification of patients at risk and an individual adjustment of the appropriate stimulation protocol with the choice of type and dose of gonadotropins, depending on the risk factors present. The history of OHSS in previous cycles, the patient's age and body mass, polycystic ovary syndrome, allergies, antral follicle count, antimüllerian hormone and follicle stimulating hormone receptor polymorphism are primary risk factors, and they should be identified before the beginning of stimulation of ovulation. Secondary risk factors are recognized during the stimulation and include serum estradiol levels, number of stimulated follicles and aspirated oocytes, human chorionic gonadotropin and stimulation protocols performed with elevated gonadotropin dosages. Secondary preventive measures are applied during the stimulation of ovulation in case threatening symptoms for developing hyperstimulation syndrome occur, and include coasting, modification in stimulation protocol, gestagens for luteal phase support, unilateral follicular aspiration, embryo cryopreservation and conversion to in vitro fertilization, while cycle cancellation is less popular because of emotional and financial impact on a patient. New preventive strategies which appeared to have a good preventive effect include administration of low doses of dopamine-receptor agonists, administration of metformin in patients with polycystic ovary syndrome, *in vitro* maturation of oocytes and letrozole in luteal phase, while vascular endothelial growth factor antagonists are not used because of its serious side effects. Finally, further improvement and combination of these strategies is needed to achieve both desirable pregnancy rates and preventive effect on development of ovarian hyperstimulation syndrome.

**Key words:** *Ovarian hyperstimulation syndrome, Prevention, Risk factors, Ovarian stimulation, assisted reproductive technology*



## 1.UVOD

Ovarijski hiperstimulacijski sindrom(OHSS) je najozbiljnija i potencijalno smrtonosna jatrogena komplikacija indukcije ovulacije u postupku medicinski pomognute oplodnje(MPO)koja se pojavljuje u luteinskoj fazi ciklusa ili u ranoj trudnoći ,kao pretjerani odgovor jajnika na stimulaciju visokim dozama gonadotropina ili ponekad klomifen citratom(Kasum M,Orešković S 2011).Može se klinički manifestirati od blage abdominalne nelagodnosti do ozbiljne ,životno ugrožavajuće bolesti,koja se prezentira tromboembolijom,respiratornim distresom,te zatajenjem jetre i bubrega. Karakteristične su obostrane ,multiple ,folikularne i luteinske ciste jajnika i transudacija tekućine iz intravaskularnog prostora s formiranjem ascitesa i pleuralnog izljeva(Whelan J,Vlahos NF 2000;Aflatoonian A et al.2005).

Pojavnost teškog oblika je 0.2-1 % od ukupnih ciklusa medicinski pomognute oplodnje. Iako ne postoji ni jedna preventivna ili farmakološka intervencija koja bi u potpunosti spriječila pojavu ovoga sindroma,postoje učinkovite strategije kojima se može smanjiti incidencija i težina bolesti.Kako bi preventivne mjere bile što uspješnije,poželjno je poznavanje etiologije i patogeneze bolesti. Najprihvatljivija hipoteza u nastanku hiperstimulacije jajnika govori da se pod utjecajem humanog korionskog gonadotropina(hCG),koji se smatra glavnim okidačem, stvara vaskularni endotelni faktor rasta(VEGF) kao glavni medijator vaskularne propusnosti,posljedica koje je prijelaz intravaskularne tekućine u ekstravaskularni prostor,stvaranje ascitesa i pleuralnog izljeva,a u težim slučajevima hemokoncentracija i ostale popratne tegobe uz prijeteću vitalnu ugroženost(Whelan J,Vlahos NF 2000).U prevenciji ovoga sindroma primarne mjere uključuju prepoznavanje bolesnica pod povećanim rizikom te prilagodbu protokola indukcije ovulacije,a provode se prije početka stimulacije,dok se mjere sekundarne prevencije primjenjuju tijekom stimulacije ovulacije(Al-Shawaf T,Grundzikas JG 2003).

Ovaj diplomski rad detaljan je pregled do sada objavljenih spoznaja o najučinkovitijim strategijama primarne i sekundarne prevencije ove jatrogene komplikacije medicinski pomognute oplodnje.

## 2.PATOFIZIOLOGIJA,KLASIFIKACIJA,EPIDEMIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA OVARIJSKOG HIPERSTIMULACIJSKOG SINDROMA(OHSS)

Premda temeljni uzrok sindroma nije potpuno razjašnjen,mnoge studije pokazale su kako je egzogeni humani korionski gonadotropin( hCG) okidač te ima ključnu ulogu u nastanku bolesti(McClure et al.,1992;Al-Shawaf T,Grundzikas JG,2003;Soares SR et al.,2008;Gomez R et al,2010).Nadalje,postoje 2 oblika OHSS prema vremenu nastanka.Rani OHSS kao posljedica indukcije ovulacije hCG-om,nastaje 3 do 7 dana nakon primjene hCG ,i kasni OHSS koji nastaje 12-17 dana nakon injekcije hCG-a,te je posljedica endogenog hCG iz trofoblasta.Kod kasnog OHSS dolazi do spontanog oporavka nakon prekida trudnoće,ili nakon desetog tjedna trudnoće ,kad je razina hCG u padu,što govori u prilog hipotezi da hCG ima ulogu u patogenezi sindroma.Jednako tako,kasni oblik uglavnom ima težu kliničku sliku i teže je predvidiv na osnovu rizičnih čimbenika nego rani oblik(Rizk B,Falcone T 2011).

Jednako tako ,postoji i spontani OHSS koji se pojavljuje u višeploidnoj trudnoći,a može se pojaviti i kod pacijentica s hipotireozom kod kojih postoji ukrižena reaktivnost receptora za folikularno stimulirajući hormon(FSH) na hCG i hormon koji stimulira štitnjaču(TSH)(Kasum M 2010).

Najprihvatljivija hipoteza u nastanku hiperstimulacije jajnika,koju u svojem radu spominju Soares i suradnici, govori da se pod utjecajem hCG stvara vaskularni endotelni faktor rasta(VEGF) kao glavni medijator vaskularne propusnosti,posljedica koje je prijelaz intravaskularne tekućine u ekstravaskularni prostor,stvaranje ascitesa i pleuralnog izljeva,a u težim slučajevima hemokoncentracija i ostale popratne tegobe uz prijeteću vitalnu ugroženost.Stvaraju se i 2 vrste specifičnih receptora na koje se VEGF veže,a to su VEGFR-1 i VEGFR-2 na endotelnim stanicama.Nakon interakcije VEGF i receptora VEGFR-2 javlja se pojačana angiogeneza i razdvajanje endotelnih stanica ,što rezultira pojačanom vaskularnom propusnošću.

Tome doprinosi i porast adhezijske molekule VE-kadherina koja ima ulogu u degradaciji sveza između endotelnih stanica,a nastaje kao posljedica djelovanja hCG i VEGF.Suprotno tome,VEGFR-1 receptori su topivi u serumu i vezanjem VEGF na

te receptore dolazi do smanjenja propusnosti,pa se smatra da su ti receptori endogeni modulatori kod rizičnih bolesnica(Soares SR et al.,2008).

Najnovija i široko prihvaćena klasifikacija hiperstimulacije ,koju su sastavili Rizk i Aboulghar, sastoji se od dvije kategorije,umjerene i teške ,a povezuje kliničku sliku s liječenjem i prognozom bolesti.Ova podjela izostavljuje simptome blažeg oblika jer oni ne zahtijevaju posebno liječenje,a to su,prema Golanu i suradnicima, mučnina,povraćanje,proljevanje,uvećanje trbuha i blago povećanje jajnika(Golan A et al.,1989).Prema Rizku i Aboulgharu,umjereni stadij bolesti karakteriziran je bolnim i napetim trbuhom te ultrazvučno utvrđenim ascitesom.Teški oblik je podijeljen na stadije A,B i C.

U stadiju A nalazi se otežano disanje,oligurija,mučnina,ascites,hidrotoraks i povećani jajnici,u stadiju B ti su simptomi još izraženiji uz povišen hematokrit,kreatinin i jetrene probe,a u stadiju C prisutan je respiratorni distres,zatajenje bubrega te sklonost venskoj trombozi(Rizk B, Aboulghar MA 1999).

Nakon poticanja ovulacije klomifen citratom pojavnost je 13,5% u blagom obliku ,a 8 % u umjerenom ,dok se rijetko opaža u teškom obliku.Kod poticanja ovulacije humanim menopauzalnim gonadotropinima pojavnost je od 8 do 23% u blažem obliku,a u najtežem obliku 2 do 10%,dok je u umjerenom obliku manje od 7%.Kod primjene pročišćenih gonadotropina blaži oblik je prisutan u 20-33% ,najteži oblik u manje od 2%,a umjereni oblik od 3% do 6% od ukupnog broja pacijentica(Delvigne A,Rosenberg S,2002).

U početnoj fazi OHSS povećava se veličina jajnika što dovodi do nelagode u trbuhu.Nakon toga,jajnici se ispune cistama(slika 1.) i to često dovodi do boli u trbuhu,mučnine i povraćanja.Ovi simptomi najteži su između sedmog i desetog dana nakon administracije hCG.Većina kliničke slike rezultat je povećane vaskularne permeabilnosti.Prvi znak OHSS-a je prisutnost male količine ascitesa,ponekad vidljivog samo vaginalnim ultrazvukom,pa ga je teško razlikovati od krvarenja koje se često pojavljuje kao posljedica aspiracije jajnih stanica.U težim oblicima,ascites je klinički vidljiv,obično 7 dana nakon primjene hCG.Sadrži visoku koncentraciju proteina i eritrocita, te stoga dovodi do smanjenja intravaskularnog volumena,

hipoalbuminemije, aktivacije vazokonstriktornog i antinatriuretskog sustava, te ponekad do vulvarnog ili čak generaliziranog edema.

Od kardiovaskularnih posljedica javljaju se hipotenzija, hipovolemija, smanjen centralni venski tlak, tahikardija, hemokoncentracija i hiperkoagulabilnost. Hipovolemija može dovesti do kliničke slike oligurije i posljedično, do elektrolitnog disbalansa zbog resorpcije natrija i vode. Također, može doći i do oštećenja pluća zbog pleuralnog izljeva, zatajenja jetre, hipoksije, te najteže komplikacije, tromboembolije (Aflatoonian A, Bidgoli TK 2005).

Tromboza u OHSS najčešće je venska i zahvaća gornje udove i vrat, dok arterijska tromboza najčešće zahvaća intracerebralne arterije (Kasum M et al. 2014).

Kao posljedice nakon preboljelog OHSS, neki autori (Gidley-Baird A et al. 1986; Aboulghar MA et al. 1997) navode smanjene stope zanošenja, zbog smanjene kvalitete jajnih stanica i smanjene receptivnosti endometrija kao posljedice poremećenog omjera progesterona i estradiola. Nadalje, visoke koncentracije citokina povezane su sa nastankom preeklampsije, te su Dulitzky i suradnici objavili kako je 86,6 % pacijentica hospitaliziranih zbog teškog oblika OHSS bilo pozitivno na markere trombofilije, što bi moglo biti faktor rizika za lošiji ishod trudnoće (pobačaj, preeklampsija, insuficijencija placente) (Dulitzky M. et al, 2002).



Slika 1. OHSS na ultrazvuku. Vidi se povećan jajnik ispunjen cistama.

Preuzeto sa <http://www.fssc.com.au/wp-content/uploads/2013/02/over-hyper-stimulation-syndrome-fssc-photo1.jpg>

### 3.PRIMARNA PREVENCIJA OHSS

Mjere primarne prevencije podrazumijevaju prepoznavanje rizičnih skupina bolesnica, odnosno predviđanje sindroma hiperstimulacije. Rizični čimbenici podijeljeni su na one koji se prepoznaju prije uvođenja stimulacije, primarne, i one koji se uočavaju za vrijeme indukcije ovulacije, sekundarne rizične čimbenike, a prema njima se kasnije individualno prilagođava stimulacijski protokol indukcije ovulacije odabirom doze i vrste gonadotropina.

#### 3.1.Primarni rizični čimbenici

U njih se ubrajaju ranije epizode hiperstimulacije, sindrom policističnih ovarija(PCOS), broj antralnih folikula(AFC), anti-Müllerov hormon(AMH), dob bolesnice, indeks tjelesne mase(ITM), genotip FSH receptora, te sklonost alergiji(Whelan J,Vlahos NF 2000).

##### 3.1.1.Prethodni OHSS

U načelu, pacijentice koje su ranije tijekom indukcije ovulacije imale sindrom hiperstimulacije jajnika sklonije su ponovnom razvoju ovoga sindroma u bilo kojem od narednih ciklusa stimulacije. Predlaže se kako je poželjnije u budućim ciklusima davati što nižu dozu folikularno stimulirajućeg hormona(FSH) u početku(El Sheikh MM et al.2001), jer se pokazalo da je primjena rekombinantnog FSH u niskodozažnom protokolu rezultirala 20 postotnim postizanjem trudnoće bez razvoja OHSS(Aboulghar A et al. 2000). Jednako tako, kod ovih pacijentica potrebno je redovito pratiti stanje ultrazvukom i mjeriti serumski estradiol(E2) radi prevencije nastanka OHSS (Kasum M, Orešković S 2011).

##### 3.1.2.Sindrom policističnih ovarija(PCOS)

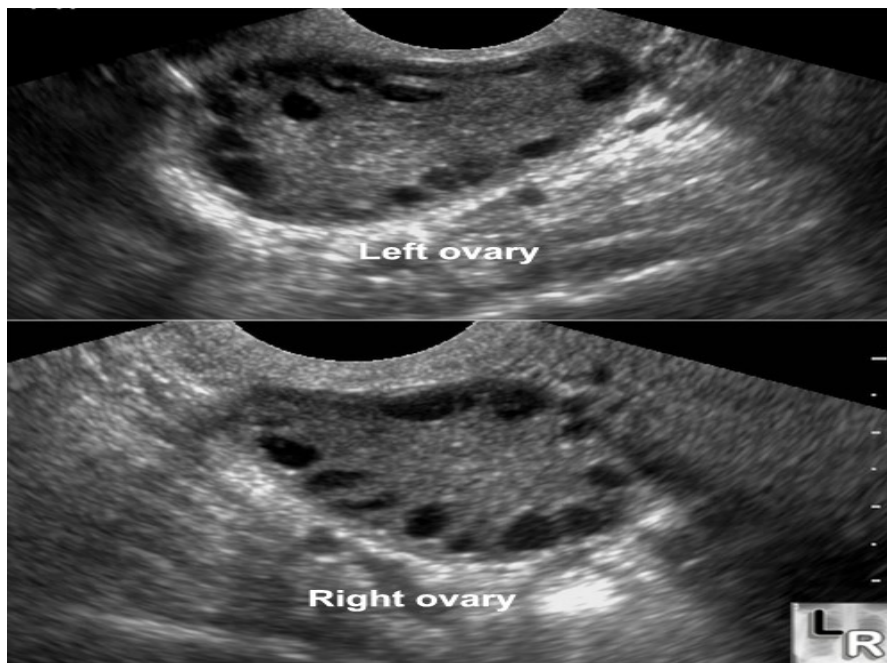
Policistični ovariji pokazali su se značajnijim predisponirajućim čimbenikom za razvoj OHSS. U jednom sistemskom pregledu literature(Tummon I et al,2005) utvrđen je omjer šansi od 6,8, s intervalom pouzdanosti od 4,9 -9,6, što znači da žene sa PCOS imaju 6,8 puta veću šansu za razvoj OHSS od žena koje nemaju PCOS, te je taj rezultat statistički značajan. Nadalje, čini se da su žene sa PCOS osjetljivije na

gonadotropine, jer poremećen omjer endogenih gonadotropina dovodi do sazrijevanja većeg broja folikula, koji odgovaraju na egzogenu stimulaciju.

Fulghesu i suradnici pokazali su da su pacijentice sa hiperinzulinemičnim oblikom PCOS pod većim rizikom, vjerojatno zbog indirektnog djelovanja inzulina na sazrijevanje većeg broja folikula do faze kad pokazuju odgovor na luteinizirajući hormon(LH) i hCG(Fulghesu AM et al,1997).

Uz to, Agrawal i suradnici povezuju povećanu vaskularizaciju u hipertekalnoj stromi policističnih jajnika sa povećanjem produkcije VEGF-a , koji je glavni medijator nastanka OHSS(Agrawal R et al. 1998).

Zbog toga, bitno je prepoznati pacijentice sa sindromom policističnih jajnika prije započinjanja stimulacije ovulacije, odnosno prepoznati na ultrazvuku nalaz karakterističan za PCOS, poput „ogrlice od perli“(slika 2.). Potvrđeno je kako se u ovih pacijentica teški oblik OHSS može spriječiti stimulacijom ovulacije protokolom niskih doza gonadotropina, u usporedbi sa klasičnim protokolom(Tummon I et al.2005).

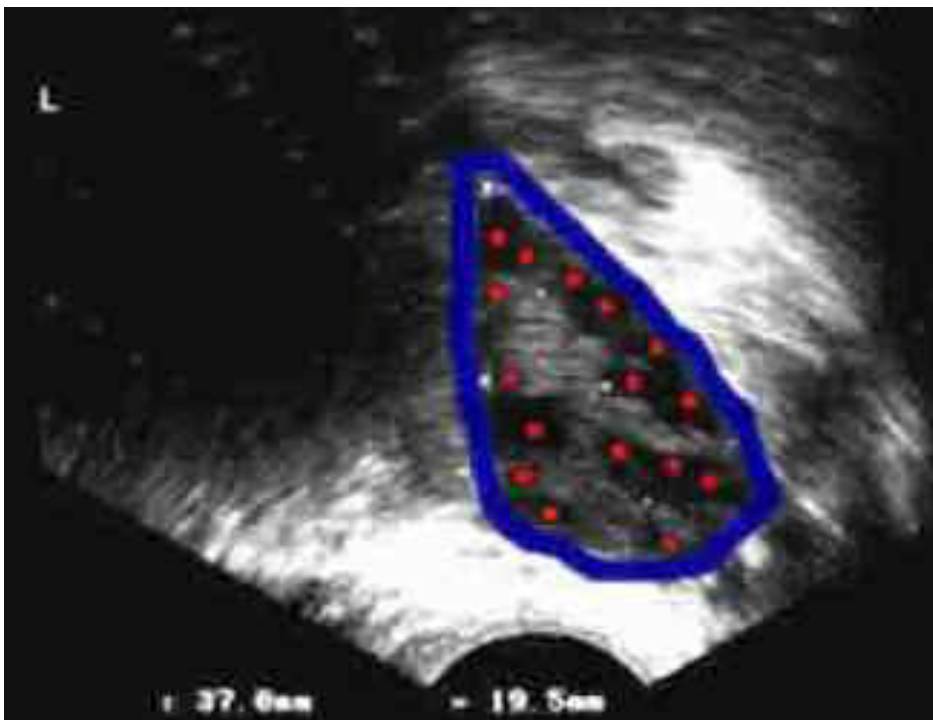


Slika 2. Prikaz policističnih jajnika na ultrazvuku. Vidi se nalaz „poput ogrlice od perli“.

Preuzeto sa <http://www.learningradiology.com/archives06/COW%20190-Stein-Leventhal%20Ovaries/steinleventhalcorrect.htm>

### 3.1.3. Broj antralnih folikula (antral follicle count-AFC)

U jednoj prospektivnoj, randomiziranoj studiji, Kwee i suradnici pokazali su da je rizik za nastanak hiperstimulacijskog sindroma jajnika nakon indukcije ovulacije povećan ako se transvaginalnim ultrazvukom u svakom jajniku u ranoj folikularnoj fazi nađe više od 14 antralnih folikula veličine 2 do 10 milimetara (Slika 3). Specifičnost ove metode je 89%, a senzitivnost 82%, što znači da 82% žena koje razviju OHSS imaju više od 14 antralnih folikula u svakom jajniku na ultrazvuku, a 89% žena koje nemaju AFC veći od 14 neće razviti OHSS. Radi prevencije, kod pacijentica pod rizikom ( $AFC > 14$ ) potrebno je primijeniti protokol indukcije ovulacije nižim dozama gonadotropina (Kwee J et al. 2007).



Slika 3. Prikaz jajnika u folikularnoj fazi transvaginalnim ultrazvukom. Vide se brojni antralni folikuli (crveno, ovdje ih se vidi 16). Radi se o policističnom jajniku, te kod ovakvog nalaza treba izabrati protokol stimulacije sa nižim dozama gonadotropina, jer je moguć pretjerani odgovor na stimulaciju i razvoj OHSS.

Preuzeto sa <http://www.advancedfertility.com/antrafollicles.htm>



### 3.1.4. Anti-Müllerov hormon (AMH)

Fiçicioglu i suradnici pokazali su da je razina anti-Müllerovog hormona (AMH) u serumu pouzdani pokazatelj ovarijske rezerve i odgovora jajnika na hiperstimulaciju (Fiçicioglu C. et al. 2006). U istraživanju koje su proveli La Marca i suradnici, pacijentice s najmanjom razinom AMH imale su slabi odgovor na stimulaciju, dok su one sa razinom AMH u najvišoj kvartili prekinule stimulaciju zbog povišenog rizika za OHSS (La Marca A et al. 2007).

Nadalje, Cook i suradnici zabilježili su izrazito povišenu razinu AMH u serumu kod žena sa PCOS, a kako je odnos razina AMH i estradiola (E2) obrnuto proporcionalan, smatra se da AMH ima ulogu u poremećenoj folikulogenezi kod PCOS modulacijom sinteze E2 u jajniku (Cook CL et al. 2002).

Pokazana je izrazita pozitivna korelacija između razine AMH i broja antralnih folikula manjih od 12 mm u promjeru (Durlinger AL et al. 2002). Oba ova parametra su pouzdani u procjeni preosjetljivosti jajnika na hiperstimulaciju.

Razina AMH u serumu pokazala se kao pouzdan marker odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropinima, te je signifikantniji prognostički čimbenik za nastanak OHSS nego dob pacijentice i ITM; kod vrijednosti AMH iznad 3,3 ng/mL (24 pmol/L) povišen je rizik za nastanak OHSS. Koristi se kao prognostički marker na temelju kojeg se određuje protokol stimulacije umjerenijim dozama gonadotropina. Specifičnost ove metode je 81,3%, a senzitivnost 90,5%, što znači da će 90,5% pacijentica koje imaju razinu AMH iznad 3,3 ng/mL u serumu imati povišen rizik za razvoj OHSS (Lee TH et al., 2008).

### 3.1.5. Dob i indeks tjelesne mase pacijentice

Prema nekoliko istraživanja (Delvigne A, Rozenberg S, 2002.; Enskog A et al. 1999) kod mlađih bolesnica čeće nastaje OHSS nego kod starijih, vjerojatno zbog veće gustoće folikula i receptora za gonadotropine sa posljedičnim jačim odgovorom na stimulaciju gonadotropinima.

Povezanost manje tjelesne mase i nastanka sindroma utvrđuje Navot sa suradnicima u svojoj studiji (Navot D et al. 1988), no u drugim istraživanjima to nije bilo potvrđeno (Enskog A et al. 1999; Delvigne A, Rosenberg S 2002). Unatoč tome što indeks tjelesne mase nije pouzdan marker predviđanja sindroma, čini se da niža tjelesna masa ipak predstavlja određen rizik u nastanku hiperstimulacije pa je to potrebno uzeti u obzir prilikom odabira protokola indukcije ovulacije.

### 3.1.6. Genotip receptora za folikularno stimulirajući hormon (FSH)

Prema sustavnom pregledu literature koji su objavili Lussiana i suradnici, nađene su višestruke genske varijacije i mutacije u strukturi gena za receptor za FSH u rijetkim slučajevima spontanoga OHSS. U većini slučajeva aktivacija gena za receptor za FSH uzrokuje pretjerani odgovor jajnika na FSH iz cirkulacije ili čak križnu reakciju receptora za FSH na hCG ili na hormon koji stimulira štitnjaču (TSH), što dovodi do predispozicije za razvoj OHSS. Međutim, ukoliko se te mutacije inaktiviraju s ciljem smanjivanja mogućnosti za OHSS, može doći do amenoreje, neplodnosti i gubitka funkcije jajnika (Lussiana C et al. 2008).

Prema studiji koju su proveli Daelemans i suradnici, prisutnost polimorfizma ili mutacije FSH receptora pokazala se kao koristan čimbenik u procjeni težine simptoma bolesti među bolesnicama u kojih je već nastupio OHSS, ali se na temelju toga ne može predvidjeti koje će pacijentice razviti jatrogeni OHSS (Daelemans C. et al., 2004).

### 3.1.7. Sklonost alergiji

Patofiziološke promjene koje se nalaze u jajniku za vrijeme OHSS slične su pretjeranom upalnom odgovoru sa djelovanjem imunomodulirajućih citokina. Zbog toga je pretpostavljeno da razlike u imunološkoj osjetljivosti mogu biti prediktor OHSS. Enskog i suradnici proveli su prospektivnu studiju koja je uključivala 18 slučajeva teškog OHSS, gdje je signifikantno veći broj pacijentica koje su razvile teški oblik sindroma bio sa alergijom (56%) u usporedbi sa kontrolnom skupinom (21%) (Enskog A et al. 1999). Međutim, ove rezultate trebalo bi potvrditi na većoj kohorti.

### 3.2.Sekundarni rizični čimbenici

Skupinu sekundarnih rizičnih faktora predstavljaju razina serumskog estradiola(E2),broj stimuliranih folikula i aspiriranih oocita,humani korionski gonadotropin(hCG) i trudnoća,te protokoli indukcije ovulacije.Primjećuju se za vrijeme indukcije ovulacije.

#### 3.2.1.Razina serumskog estradiola(E2)

Iako je srednja razina estradiola( E2) gotovo uvijek značajno veća nakon stimulacije i primjene hCG-a kod pacijentica koje razviju OHSS,ovaj hormonski parametar ima nisku prediktivnu vrijednost jer je teški oblik OHSS zapažen(Shimon I.et al.,2001) i kod pacijentica sa niskom razinom E2,od 29 do 475 pg/mL.Ipak,prema Lee-ju i suradnicima smatra se kako je gornja granica razine serumskog E2 za sigurnu primjenu hCG 3000pg/mL,te je bitno odrediti E2 kako bi se otkrila većina pacijentica pod rizikom za OHSS(Lee TH et al. 2008).

#### 3.2.2.Broj stimuliranih folikula i aspiriranih oocita

Prema Enskog i suradnicima, rizik za OHSS je povećan kod velikog broja i veće veličine preovulacijskih folikula na dan primjene hCG-a(Enskog A et al.1999). Jednako tako ,broj aspiriranih oocita,prema Verwoerdu i suradnicima veći od 24,pozitivno korelira sa nastankom OHSS(Verwoerd GR et al.2008).

#### 3.2.3.HCG i trudnoća

Humani korionski gonadotropin(hCG) se smatra glavnim pokretačem u nastanku OHSS. Jednako kao i egzogeni hCG,i endogeni hCG iz trudnoće može potaknuti razvoj OHSS.Budući da se koristi u standardnoj metodi kao vanjski okidač ovulacije i stimulator žutog tijela,preporuka je da se kod visokorizičnih pacijentica smanji doza hCG sa uobičajenih 10,000 IU na 5,000 IU (Whelan J,Vlahos N,2000).

U jednoj multicentričnoj dvostruko slijepoj studiji(The European Recombinant LH Study Group,2001) gdje se uspoređivao učinak luteinizirajućeg hormona( LH) i hCG na stimulaciju ovulacije od pacijentica koje su dobile jednokratnu dozu od 30000 IU rekombinantnoga LH niti jedna pacijentica nije razvila OHSS.Također,rezultati te

studije pokazali su da je jednokratna doza rhLH jednako učinkovita u poticanju sazrijevanja folikula i procesa luteinizacije kao i doza od 5000 IU hCG. Aboulghar i Mansour u svojem radu opisali su da je primjena rekombinantnoga LH dovela do signifikantnog smanjenja pojave OHSS u usporedbi sa primjenom hCG, vjerojatno jer hCG djeluje duže od LH (Aboulghar MA, Mansour RT 2003). Međutim, unatoč njegovom preventivnom učinku, rekombinantni LH se ne koristi kao standardna metoda indukcije ovulacije zbog niskih stopa zanošenja. Umjesto toga, s dobrim preventivnim učinkom jer se ne koristi hCG, sve se više koristi kombinacija agonista hormona koji otpuštaju gonadotropine u protokolu antagonista hormona koji otpuštaju gonadotropine, o čemu će više biti riječi u narednim poglavljima.

#### 3.2.4. Protokoli indukcije ovulacije

Agonisti hormona koji otpuštaju gonadotropine (Gonadotropin releasing hormone, GnRH) u kombinaciji sa gonadotropinima pridonose porastu pojavnosti OHSS zbog pojačanog otpuštanja gonadotropina iz hipofize u početku i posljedično većeg broja folikula koji odgovaraju pretjerano na stimulaciju. S druge strane, ukoliko se koriste kao okidač ovulacije umjesto hCG u protokolu GnRH antagonista s gonadotropinima, smanjuju incidenciju hiperstimulacije (Humaidan P et al. 2009).

GnRH antagonisti djeluju tako da se kompetitivno i reverzibilno vežu za receptore za GnRH u hipofizi, što sprečava prijevremeno djelovanje endogenog LH i ovulacije, tako da se ovulacija može potaknuti GnRH agonistom, koji će se vezati za receptor na hipofizi umjesto GnRH antagonista i potaknuti ovulaciju. Tako se izbjegava primjena humanog korionskog gonadotropina (hCG) te time i smanjuje rizik za OHSS. Dakle, ukoliko se nakon prepoznavanja pacijentice pod rizikom za OHSS primijeni protokol stimulacije ovulacije GnRH antagonista sa gonadotropinima, radi se o mjeri primarne prevencije OHSS. Ukoliko je započeta indukcija ovulacije hCG-om i primjete se prijeteći simptomi za OHSS, i prelazi se na protokol GnRH antagonista, radi se o mjeri sekundarne prevencije (Griesinger G 2010).

U sistemskom pregledu literature, Youssef i suradnici uspoređivali su učinkovitost i sigurnost GnRH agonista i hCG-a za poticanje konačnog sazrijevanja oocite u postupku medicinski pomognute oplodnje kod žena koje su koristile protokol GnRH antagonista (Youssef MA et al. 2014). Analizirali su se rezultati 17 randomiziranih kontrolnih pokusa, što je uključivalo ukupno 1847 žena. Od toga je 13 pokusa analiziralo autologne cikluse, a 4 ih je analiziralo cikluse sa donorskim jajnim stanicama.

U autolognim ciklusima, GnRH agonisti bili su povezani sa nižim stopama porođaja u usporedbi sa hCG-om, odnosno šansa za rađanje živog djeteta korištenjem hCG-a bila je 31%, dok je za agoniste GnRH ta šansa bila između 12 i 24%. Nadalje, GnRH agonisti pokazali su se uspješnijima u prevenciji svih oblika OHSS, odnosno šansa za OHSS bila je između 0 i 2%, dok je kod primjene hCG-a bila 5%.

U ciklusima sa donorskim jajnim stanicama, nije bilo razlike u stopama porođaja, a incidencija OHSS bila je značajno niža kod primjene GnRH agonista.

Dakle, smatra se kako je primjena GnRH agonista preporučljiva u ciklusima donorskih jajnih stanica i kod zamrzavanja jajnih stanica, prvenstveno zbog manjeg negativnog učinka na ishod trudnoće uz uspješan preventivski učinak na OHSS.

## 4. SEKUNDARNA PREVENCIJA OHSS

Mjere sekundarne prevencije primjenjuju se tijekom stimulacije ovulacije u slučajevima prisutnih parametara i prijetućih simptoma bolesti.

### 4.1. Standardne mjere

#### 4.1.1. Odustajanje od stimulacije (cancelling)

Potpuni prekid daljnje stimulacije gonadotropinima i davanja hCG u tom ciklusu najstarija je i najdjelotvornija preventivna mjera. Smatra se da je gornja granica E2 kod koje se odustaje od stimulacije 4000 pg/mL. Međutim, ova metoda je sve manje popularna zbog financijskih, emocionalnih i psiholoških razloga, i koristi se u svega 11% slučajeva (Aflatoonian A, Bidgoli TK 2005).

#### 4.1.2. Privremeni prekid stimulacije (coasting)

Prema Aboulgharu i suradnicima, prolazno zaustavljanje stimulacije primjenjuje se u slučajevima pojave više intermedijarnih folikula promjera 12-15 mm uz relativno povišen estradiol (E2). Rani prekid podrazumijeva 1 do 2 dana bez gonadotropina do pada razine E2, nakon čega se nastavlja s gonadotropinima. Kasni prekid primjenjuje se češće nego rani, traje od 1 do 3 dana i koristi se kad su dominantni folikuli veći od 15 mm uz razinu E2 veću od 3000 pg/mL (Aboulghar A et al. 2000). Prednosti ove preventivne strategije su višestruke. Prvo, ne odustaje se od stimulacije. Drugo, za razliku od krioprezervacije zametaka omogućen je transfer svježih embrija, a uz to nije potrebna nikakva dodatna procedura ili uvođenje terapije, za razliku od na primjer rane jednostrane aspiracije folikula (Egbase P et al. 1999). Zbog toga većina liječnika koristi ovu preventivnu metodu. Međutim, Waldenstrom i suradnici prijavili su slučajeve teškog oblika OHSS kod 20% pacijentica unatoč primjeni ove metode (Waldenstrom et al. 1999). Nadalje, prema Arslanu i suradnicima, smatra se da je atrezija folikula koja se pojavljuje kod produljenog prekida stimulacije (više od 3 dana) povezana sa slabijim ishodom medicinski pomognute oplodnje (Arslan M et al., 2005).

#### 4.1.3.Promjena stimulacijskog protokola

Poznato je da su niskodozirani protokoli s postupnim povisivanjem („step-up“) ili smanjivanjem („step-down“) doze povezani sa smanjenjem rizika za nastanak OHSS.

Kako se hCG standardno primjenjuje za sazrijevanje oocite i indukciju ovulacije,u slučajevima prijeteće hiperstimulacije prema Whelanu i Vlahosu preporučuje se smanjiti dozu urinarnog na 2500 IU do 5000 IU u odnosu na standardnih 10000 IU ,ili rekombinantnog hCG na 250 mikrograma, jer se to pokazalo kao učinkovita preventivna mjera bez nepovoljnog djelovanja na stopu zanošenja(Whelan J,Vlahos NF 2000).

U slučajevima visokodozirane stimulacije gonadotropinima trebalo bi obratiti pozornost na odabir umjerenije stimulacije kako bi se uklonio rizik hiperstimulacije.

Kao što je već spomenuto,osim hCG,kao okidači ovulacije mogu se koristiti GnRH agonisti,nativni GnRH i rekombinantni(r) LH.Međutim,GnRH agonisti se mogu koristiti samo u protokolu nakon primjene GnRH antagonista,te smanjuju pojavu hiperstimulacije,no uz nešto niže stope zanošenja,dok se (r)LH ne koristi zbog niskih stopa zanošenja.

#### 4.1.4.Lutealna potpora gestagenima

Budući da se posljedično ovarijskoj stimulaciji razvije više folikula,veća je i serumska koncentracija steroida ,te dolazi do insuficijencije lutealne faze kao posljedice promijenjenog hormonskoga statusa.Zbog toga se često prakticira suplementacija lutealne faze kako bi se poboljšale stope impantacije embrija,te šanse za uspješnu trudnoću i porođaj.U suplementaciji lutealne faze rutinski se koriste progesteron i hCG.Vaginalna primjena progesterona jednako je učinkovita kao i intramuskularna primjena ,više puta dnevno.U jednoj retrospektivnoj studiji koju su proveli McClure i suradnici,bilo je opaženo 12% pacijentica u grupi koja je primala hCG za suplementaciju koje su razvile teški oblik OHSS,u usporedbi sa pacijenticama koje su primale progesteron od kojih niti jedna nije razvila OHSS.Zbog toga što hCG može dovesti do egzacerbacije OHSS,progesteron se smatra boljim izborom za suplementaciju lutealne faze i kao preventivna mjera hiperstimulacije (McClure N,et al.,1992).Međutim,kod primjene GnRH agonista u protokolu GnRH

antagonista, potpora žutog tijela gestagenima nije dovoljna, zbog čega dolazi do veće stope pobačaja nego kod indukcije ovulacije hCG-om. Stoga su Humaidan i suradnici proveli randomizirani kontrolirani pokus u kojem su davali uz gestagene i 1500 IU hCG-a za potporu žutog tijela. Ispostavilo se da su stope poroda bile veće a pobačaja manje, dok je incidencija OHSS bila 2% u usporedbi sa 0% bez hCG. Zbog toga, preporučuju se daljnja istraživanja radi pronalaska doze hCG koja bi imala povoljan učinak na održavanje trudnoće a da ne predstavlja rizik za nastanak OHSS (Humaidan P et al. 2010).

#### 4.1.5. Rana jednostrana aspiracija folikula

Rana jednostrana aspiracija jajnika (early unilateral follicular aspiration-EUFA) smatra se učinkovitom preventivskom metodom težeg stadija bolesti, zbog izazivanja krvarenja u zrnatom sloju jajnika i posljedično, smanjenja količine medijatora, što su u svojem radu opisali Vrtovec i Tomažević. Izvodi se na jednom jajniku oko 10 sati nakon davanja hCG. No, zbog svoje invazivne prirode i relativne djelotvornosti ova metoda se koristi rjeđe od privremenog prekida stimulacije (Vrtovec HM, Tomažević T, 1995).

#### 4.1.6. Krioprezervacija zametaka

Zamrzavanje svih zametaka ili elektivni transfer blastociste petog dana s krioprezervacijom ostalih embrija sprječava pojavu kasnog oblika OHSS, ali nema utjecaja na rani oblik, koji je ovisan o egzogenom hCG. U istraživanju koje su proveli Sills i suradnici pokazalo se da zamrzavanje zametaka te kasnije odmrzavanje nema nepovoljno djelovanje na kvalitetu embrija kao ni na ishod trudnoće (Sills ES et al., 2008). Transfer samo jedne blastociste bio je predložen kao metoda koja bi smanjila učestalost višeplođnih trudnoća a time i rizik za razvoj kasnijeg oblika OHSS. Prema De Neubourgu i suradnicima, primjenom te metode stopa višeplođnih trudnoća smanjila se sa 33% na 11.7%, no incidencija OHSS bila je jednaka u jednoplođnim i višeplođnim trudnoćama, što znači da se smanjenjem broja transferiranih embrija ne može spriječiti OHSS (De Neubourg D et al., 2004).



#### 4.1.7.Konverzija na IVF

Ukoliko se kod indukcije ovulacije pojave znakovi prijetećeg sindroma hiperstimulacije prelazi se na aspiraciju svih folikula i postupak in vitro fertilizacije(IVF).Ova je metoda učinkovita u prevenciji teškog oblika OHSS(Corbett S et al 2014).

#### 4.2.Novije strategije

Novije metode sekundarne prevencije OHSS su agonisti dopaminskih receptora 2(Dp-r2),metformin,in vitro maturacija oocita,antagonisti VEGF i inhibitor aromataze Letrozol.

##### 4.2.1.Agonisti dopaminskih receptora 2(Dp-r2)

Nedavno je utvrđena povezanost snižene koncentracije enzima ključnog za sintezu dopamina tirozin hidrosilaze i incidencije sindroma hiperstimulacije.Na temelju toga pretpostavljeno je da je nedostatak dopamina tijekom indukcije ovulacije s gonadotropinima i humanim korionskim gonadotropinom(hCG) odgovoran za povećanu propusnost krvnih žila.Pokazalo se da primjena visokih doza agonista dopaminskih receptora 2 dovodi do aktivacije tih receptora nakon čega dolazi do poticanja internalizacije receptora za vaskularni endotelni faktor rasta-2(VEGFR-2) na endotelnim stanicama.To čini VEGFR-2 nedostupnim za VEGF ,te ne dolazi do pojačane angiogeneze i vaskularne propusnosti.Budući da veće doze,koje se primjenjuju u liječenju prolaktinoma, utječu i na angiogenu komponentu,preporuča se primjena nižih doza,koje se koriste u liječenju hiperprolaktinemije, kako bi se spriječila samo povećana vaskularna propusnost ,bez zahvaćanja angiogeneze ovisne o VEGFR-2,koja je potrebna za formiranje žutog tijela i razvoj trudnoće.Smatra se da se primjenom nižih doza agonista dopamina i posljedičnom aktivacijom dopaminskih receptora 2 inducira djelomični prekid na specifičnom mjestu fosforilacije VEGFR-2,što rezultira smanjenom vaskularnom propusnošću.

Utvrđeno je da primjena kabergolina,agonista dopaminskih receptora 2,u niskim dozama zadržava mogućnost smanjivanja propusnosti krvnih žila bez nepovoljnog djelovanja na angiogenezu.Endogeno stvaranje prolaktina, koje predstavlja marker aktivnosti dopaminskih receptora je sniženo pri davanju ovoga lijeka,što znači da dolazi do aktivacije receptora.Blokiranje vaskularne hiperpermeabilnosti kod primjene kabergolina dokazano je u pokusima na životinjama,ali je primjećeno i slično djelovanje kod bolesnica pri liječenju neplodnosti(Gomez R et al.2006).

Carizza i suradnici potvrdili su u svojoj studiji povoljna djelovanja kabergolina,bez djelovanja na reproduktivnu angiogenezu,te je kabergolin predložen kao profilaksa sindroma hiperstimulacije kod žena koje su pod visokim rizikom za OHSS u postupku izvantjelesne oplodnje.Kabergolin se davao u dozi od 0,5 mg na dan preventivski kroz 1 do 3 tjedna počevši od dana primjene hCG(Carizza C et al.2008).Prema meta-analizi 4 randomizirana istraživanja,koju koja su obuhvaćala skupinu od 570 žena,Youssef i suradnici dokazali su statistički značajno smanjenje pojavnosti sindroma hiperstimulacije u skupini žena koje su koristile kabergolin,s apsolutnim smanjenjem rizika za 12 %.Ipak,slučajevi teškog oblika sindroma nisu bili statistički značajno smanjeni ,što ukazuje na to da je primjena dopaminskog agonista kabergolina učinkovita u prevenciji pojave ranog umjerenog OHSS,no u prevenciji teškog oblika bolesti nije(Youssef MA et al.,2010).

U randomiziranoj,dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji o primjeni dopaminskog agonista kvinagolida ,koju su proveli Busso i suradnici,u dozama od 50 do 200 mikrograma od početka primjene hCG-a do tri tjedna ,pokazana je znakovito manja pojavnost ranog oblika hiperstimulacije nego u kontrolnoj skupini,bez nepoželjnog učinka na ishod trudnoće.U vezi s dozom,kvinagolid može izazvati smetnje probavnog i živčanog sustava(Busso C.et al.2010).

Zaključno,dopaminski agonisti pokazali su signifikantnu učinkovitost(9.41%) u prevenciji ranog i umjerenog oblika OHSS u usporedbi s placebo(21.45%).Preporučuje se početak uzimanja na dan primjene hCG ili nekoliko sati prije.Indikacije za korištenje dopaminskih agonista su visok rizik za OHSS ,jednako kao i pacijentice sa anamnezom OHSS u prethodnim ciklusima ,čak i ako nemaju prisutnih prijetućih simptoma za nastanak OHSS.(Kasum M et al.2014).

#### 4.2.2. Metformin

U jednoj randomiziranoj ,dvostruko slijepoj i placebo kontroliranoj studiji koju su proveli Tang i suradnici, utvrđeno je da se primjenom metformina kod žena s policističnim jajnicima tijekom indukcije ovulacije nalazi statistički značajno smanjenje pojavnosti OHSS u odnosu na kontrolnu skupinu. Čini se da je mehanizam djelovanja metformina redukcija ovarijske rezerve, što je dokazano smanjenjem razine serumskog AMH, i smanjenje razine inzulina, te posljedično i razine VEGF ovisnoga o inzulinu (Tang T et al., 2006).

Metformin također smanjuje razinu androgena i estrogena u serumu.

Nadalje, u drugoj studiji, koju su objavili Khattab i suradnici predlaže se primjena metformina kao sigurnog i jeftinog lijeka u prevenciji OHSS i kod neplodnih žena bez policističnih jajnika (Khattab S. et al., 2006).

#### 4.2.3. In vitro maturacija jajnih stanica

Ova metoda podrazumijeva sazrijevanje jajnih stanica u stadiju germinalnog mjehurića, s inkubacijom od 1 do 2 dana. Budući da ne zahtijeva poticanje ovulacije gonadotropinima niti hCG-om, gotovo je sigurna metoda prevencije OHSS. Međutim, ne koristi se često kao standardni postupak izvantjelesne oplodnje zbog slabijih stopa zanošenja. Ipak, noviji rezultati, prema Suikkari, pokazali su stope zanošenja od 20 do 50%, te je od prve trudnoće s ovom metodom do 2010. godine porođeno oko 1000 djece. Stoga se smatra da ovaj postupak, u kombinaciji s krioprezervacijom ima važnu ulogu kao preventivna mjera kod bolesnica osjetljivih na stimulaciju gonadotropinima (Suikkari AM, 2008).

#### 4.2.4. Prirodni inhibitori ili antagonisti VEGF

Do sada istražene prirodne supstance koje se nalaze u cirkulaciji i vežu VEGF su topiva fms-u slična tirozin kinaza 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1-sFlt-1) i alfa2-makroglobulin (Yi KW et al., 2014, Pau E et al., 2006). To su proteini koji se vežu za VEGF te smanjuju koncentraciju slobodnog VEGF u cirkulaciji, interakciju VEGF i VEGFR-2, koncentraciju VE-kaderina i posljedično je smanjen rizik za

OHSS.Međutim,zbog inhibicije angiogeneze dolazi do hipertenzije i povećanog rizika za preeklampsiju.

U jednom istraživanju provedenom na štakorima,Gomez i suradnici primijenili su s ciljem dokazivanja prevencije vaskularne permeabilnosti antagoniziranjem receptora za VEGF, specifični antagonist VEGFR-2,SU 5416 u različitim protokolima(svakih 48 sati ili dvije injekcije nakon hCG).Nakon primjene ovoga antagonista vaskularna propusnost se smanjila ,što je značilo da bi se mogao upotrijebiti kao mjera prevencije OHSS.Međutim ovaj lijek ima brojne nuspojave.Budući da smanjuje angiogenezu,smanjuje razvoj žutog tijela i mogućnost za implantaciju te bi stope zanošenja kod ovog postupka bile niske.K tome, izaziva toksičnost i povećava rizik za tromboemboliju,te se zbog svih navedenih nedostataka,odnosno teških nuspojava ne koristi u prevenciji OHSS (Gomez R. Et al,2002).

#### 4.2.5.Letrozol u luteinskoj fazi

Ovaj inhibitor aromataze pokazao se djelotvornim u smanjivanju koncentracije estrogena,zbog čega se koristio u liječenju raka dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima.Osim toga,djeluje i deaktivacijski na negativnu povratnu spregu te potiče oslobađanje gonadotropina za indukciju ovulacije kod žena s rakom ili kod onih koje slabo reagiraju na stimulaciju egzogenim gonadotropinima.Kao preventivna mjera koristi se za prevenciju arterijske tromboze nakon indukcije ovulacije u luteinskoj fazi ciklusa u dozi od 2,5 mg u trajanju od tjedan dana,što su u svojem radu opisali Garcia-Velasco i suradnici(Garcia-Velasco J.A.et al.,2009).

## 5.ZAKLJUČAK

Sindrom hiperstimulacije jajnika vrlo je ozbiljna komplikacija postupka medicinski pomognute oplodnje i potencijalno vitalno ugrožavajuće stanje. Zbog toga je bitno smanjiti njegovu učestalost na što nižu razinu. Prepoznavanje rizičnih čimbenika, kao što su prethodna hiperstimulacija, sindrom policističnih jajnika, mlađa dob bolesnice te sklonost alergijama, i prognostičkih markera, kao anti-Mullerov hormon (AMH), broj antralnih folikula (AFC) i mjerenje razine serumskog estradiola bitni su kako bi se moglo individualno prilagoditi protokol stimulacije ovulacije, što je učinkovita mjera primarne prevencije. Unatoč tome, mnogi slučajevi se prepoznaju tek za vrijeme stimulacije ovulacije pojavom prijetećih simptoma hiperstimulacije pa je potrebno primijeniti mjere sekundarne prevencije, kao što su prekid stimulacije ili promjena stimulacijskoga protokola. Budući da se smatra kako je glavni pokretač OHSS-a humani korionski gonadotropin (hCG), primjena agonista hormona koji otpušta gonadotropin (GnRH) za indukciju ovulacije umjesto hCG u protokolu GnRH antagonista pokazala se uspješnom preventivnom metodom, no sa nešto nižim stopama zanošenja zbog insuficijencije žutog tijela. Zbog toga se preporučuje istražiti kolika bi doza hCG bila prihvatljiva za potporu žutom tijelu kako bi bio povoljniji ishod trudnoće i smanjen rizik za OHSS. Agonisti dopaminskih receptora pokazali su se uspješnom preventivnom mjerom za rani i umjereni oblik OHSS. Kako je cilj medicinski pomognute oplodnje postići što bolje stope zanošenja i uspješan ishod trudnoće uz izbjegavanje pojave sindroma hiperstimulacije jajnika, potrebno je usavršavati ili kombinirati postojeće preventivne strategije kako bi imale povoljniji učinak na trudnoću i što uspješniji preventivni učinak na sindrom hiperstimulacije jajnika.

## 6.ZAHVALE

Hvala mojem mentoru,prof.dr.sc.Miri Kasumu na stručnom vodstvu i savjetima u vezi ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima,koji su mi bili uvijek bili podrška,a osobito u toku studija.

Hvala mojim prijateljima i prijateljicama ,na koje sam uvijek mogla računati.

.

## 7.LITERATURA

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Ramzy AM, Amin YM(1997) Oocyte quality in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome.Fertil Steril. 68(6):1017-21.

Aboulghar MA, Mansour RT(2003) Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update.9(3):275-89.

Aflatoonian A,Bidgoli TK(2005)Prevention is the ideal treatment of OHSS!!!Iranian Journal of Reproductive Medicine (3):51-61.

Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, Conway GS, Payne NN, Bekis J, Tan SL, Campbell S, Jacobs HS(1998) Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. Hum Reprod. 13(3):651-5.

Al-Shawaf T, Grudzinskas JG(2003) Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.17(2):249-61.

Arslan M, Bocca S, Jones E, Mayer J, Stadtmauer L, Oehninger S(2005) Effect of coasting on the implantation potential of embryos transferred after cryopreservation and thawing. Fertil Steril.84(4):867-74.

Busso C, Fernández-Sánchez M, García-Velasco JA, Landeras J, Ballesteros A, Muñoz E, González S, Simón C, Arce JC, Pellicer A(2010) The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hum Reprod.25(4):995-1004.

Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, Jine LT, Nagy P, Abdelmassih R(2008) Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 17(6):751-5.

Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME(2002) Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 77(1):141-6.

Corbett S, Shmorgun D, Claman P; Healey S, Gysler M(2014) The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*.36(11):1024-36.

Daelemans C, Smits G, de Maertelaer V, Costagliola S, Englert Y, Vassart G, Delbaere A(2004) Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(12):6310-5.

De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Gerris J(2004) Singleton pregnancies are as affected by ovarian hyperstimulation syndrome as twin pregnancies. *Fertil Steril*.82(6):1691-3.

Delvigne A, Rozenberg S (2002) Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*.8(6):559-77.

Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, Mashiach S, Rabinovici J(2002)Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 77(3):463-7.

Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP(2002) Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*.124(5):601-9.

Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG(1999) Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod*.14(6):1421-5.

El-Sheikh MM, Hussein M, Fouad S, El-Sheikh R, Bauer O, Al-Hasani S(2001) Limited ovarian stimulation (LOS), prevents the recurrence of severe forms



of ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*94(2):245-9.

Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M(1999) Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 71(5):808-14.

Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z (2006)Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve.*Fertil Steril.* 85(3):592-6.

Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, Lanzone A, Rossodivita A, Mancuso S(1997) The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(2):644-8.

Garcia-Velasco JA, Quea G, Piró M, Mayoral M, Ruiz M, Toribio M, Requena A(2009)Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.*92(1):222-5.

Gidley-Baird AA, O'Neill C, Sinosich MJ, Porter RN, Pike IL, Saunders DM (1986) Failure of implantation in human in vitro fertilization and embryo transfer patients: the effects of altered progesterone/estrogen ratios in humans and mice.*Fertil Steril.*45(1):69-74.

Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E(1989) Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 44(6):430-40.

Gómez R, Simón C, Remohí J, Pellicer A(2002) Vascular endothelial growth factor receptor-2 activation induces vascular permeability in hyperstimulated rats, and this effect is prevented by receptor blockade. *Endocrinology.*143(11):4339-48.

Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, Remohi J, Simon C, Pellicer A(2006) Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 147(11):5400-11.

Gómez R, Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simón C, Pellicer A(2010) Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med.*28(6):448-57. doi: 10.1055/s-0030-1265670. Epub 2010 Nov 16.

Griesinger G(2010) Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: use of gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Semin Reprod Med.* 28(6):493-9. doi: 10.1055/s-0030-1265676. Epub 2010 Nov 16.

Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC(2009) GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod.* 24(10):2389-94. doi: 10.1093/humrep/dep246. Epub 2009 Jul 16.

Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C(2010) 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 93(3):847-54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.042. Epub 2009 Feb 6.

Kasum M(2010) New insights in mechanisms for development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Coll Antropol.* 34(3):1139-43.

Kasum M, Oresković S(2011) New insights in prediction of ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Clin Croat.* 50:281-8.

Kasum M, Danolić D, Orešković S, Ježek D, Beketić-Orešković L, Pekez M(2014) Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 30(11):764-8. doi: 10.3109/09513590.2014.927858.

Kasum M, Vrčić H, Stanić P, Ježek D, Orešković S, Beketić-Orešković L, Pekez M(2014) Dopamine agonists in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome.

*Gynecol Endocrinol.* 5:1-5. [Epub ahead of print]

Khattab S, Fotouh IA, Mohesn IA, Metwally M, Moaz M(2006) Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reprod Biomed Online.* 13(2):194-7.

Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB(2007) Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 5:9.

La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A(2007) Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 22(3):766-71.

Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS(2008) Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 23(1):160-7.

Lussiana C, Guani B, Mari C, Restagno G, Massobrio M, Revelli A(2008) Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (FSHR) gene: clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene. *Obstet Gynecol Surv.* 63(12):785-95.

McClure N, Leya J, Radwanska E, Rawlins R, Haning RV Jr.(1992) Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 7(6):758-64.

Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA(2006) Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 85(5):1541-3.

Pau E, Alonso-Muriel I, Gómez R, Novella E, Ruiz A, García-Velasco JA, Simón C, Pellicer A(2006) Plasma levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 may determine the onset of early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 21(6):1453-60.

Rizk B, Aboulghar MA(1999) Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome. Brinsden P(ed.), *A Textbook of In-Vitro Fertilization and Assisted Reproduction*, 3rd edn. London: Parthenon Publishing

Rizk B, Falcone T(2011) Ovarian hyperstimulation syndrome. In: Gardner DK(ed.), *Human assisted technology: Future trends in laboratory practice*. Cambridge: Cambridge University Press.

Shimon I, Rubinek T, Bar-Hava I, Nass D, Hadani M, Amsterdam A, Harel G(2001) Ovarian hyperstimulation without elevated serum estradiol associated with pure follicle-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(8):3635-40.

Sills ES, McLoughlin LJ, Genton MG, Walsh DJ, Coull GD, Walsh AP(2008) Ovarian hyperstimulation syndrome and prophylactic human embryo cryopreservation: analysis of reproductive outcome following thawed embryo transfer. *J Ovarian Res.* 1(1):7-11.

Soares SR, Gómez R, Simón C, García-Velasco JA, Pellicer A(2008) Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update.* 14(4):321-33.

Suikkari AM (2008) In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 20(3):242-8.

Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH(2006)The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 21(6):1416-25.

The European Recombinant LH Study Group(2001)Human Recombinant Luteinizing Hormone Is as Effective as, But Safer Than, Urinary Human Chorionic Gonadotropin in Inducing Final Follicular Maturation and Ovulation *in Vitro* Fertilization Procedures: Results of a Multicenter Double-Blind Study *J Clin Endocrinol Metab.* 86(6),2607–2618

Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D(2005) Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 84(7):611-6.

Verwoerd GR, Mathews T, Brinsden PR(2008) Optimal follicle and oocyte numbers for cryopreservation of all embryos in IVF cycles at risk of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 17(3):312-7.

Vrtovec HM, Tomazevic T(1995) Preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization/embryo transfer program. Use of follicular aspiration after human chorionic gonadotropin administration. *J Reprod Med.*40(1):37-40.

Waldenström U, Kahn J, Marsk L, Nilsson S(1999) High pregnancy rates and successful prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome by 'prolonged coasting' of very hyperstimulated patients: a multicentre study.*Hum Reprod.*14(2):294-7.

Whelan,J,Vlahos NF(2000)The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 73(5):883-96.

Yi KW, Jung SH, Cho GJ, Seol HJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ(2014) Effects of sFlt-1 and alpha 2-macroglobulin on vascular endothelial growth factor-induced endothelin-1 upregulation in human microvascular endothelial cells. *Placenta.* 35(1):64-9.

Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, van der Veen F(2010) Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 16(5):459-66.

Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M(2014) Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 10:CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4.

SLIKE

<http://www.fssc.com.au/wp-content/uploads/2013/02/over-hyper-stimulation-syndrome-fssc-photo1.jpg>

<http://www.learningradiology.com/archives06/COW%20190-Stein-Leventhal%20Ovaries/steinleventhalcorrect.htm>

<http://www.advancedfertility.com/antrafollicles.htm>

## 8. ŽIVOTOPIS

Daniela Franulić

Studentica 6.godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, godina upisa 2009.

Rođena sam 1991.godine u Zagrebu.

2008./2009.završila sam jezičnu gimnaziju u Zagrebu. Tečno govorim ruski, engleski, španjolski i njemački, te imam položen 1.stupanj francuskoga jezika.

2003.-2007.pohađala sam privatnu glazbenu školu(električni klavir).

Od aktivnosti na fakultetu, 2010.-2013. bila sam demonstrator na predmetu Anatomy and clinical anatomy Studija na engleskom jeziku , te od 2011.-2013. demonstrator na predmetu Histologija i embriologija .

Radila sam na nekoliko znanstveno istraživačkih projekata na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga(HIIM)2011.-2012, te sam prezentirala rad na studentskom kongresu CROSS 8.

Hobiji: Učenje stranih jezika (grčki, turski, bugarski, talijanski, kineski), fitness, moda, glazba, putovanja.