

Klinika za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice »Sveti Duh« u Zagrebu

**PRIKAZ TEŠKOG OBLIKA
SINDROMA HIPERSTIMULACIJE JAJNIKA
U POSTUPKU POMOGNUTE OPLODNJE**

**A REPORT OF SEVERE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME CASE
IN THE ASSISTED REPRODUCTION PROCEDURE**

*Renato Bauman, Krešimir Stilinović, Vilka Bekavac-Mišak, Sanja Vujisić,
Romana Dmitrović, Boris Ujević, Sanja Kupešić*

Prikaz bolesnice

Ključne riječi: in vitro fertilizacija, sindrom hiperstimulacije jajnika

SAŽETAK. Prikazana je primarno neplodna pacijentica s dijagnosticiranim sindromom policističnih jajnika, koja je u postupku potpomognute oplodnje stimulirana GnRh agonistom i gonadotropinima, te koja je razvila teški oblik sindroma hiperstimulacije jajnika. Stanje pacijentice se dodatno pogoršalo nakon što je nastupila trudnoća. Na odjelu intenzivne njege provela je 21 dan, u bolnici ukupno 55 dana. Trudnoća je završila porodom zdravog djeteta carskim rezom u 38. tjednu trudnoće.

Case report

Key words: in vitro fertilisation, ovarian hyperstimulation syndrome

SUMMARY. We present a case of a primary infertile patient with diagnosed polycystic ovary syndrome, who in an assisted reproduction procedure was stimulated with GnRh agonists and gonadotropins, and who subsequently developed a severe ovarian hyperstimulation syndrome. The patient's condition was further worsened after the pregnancy was confirmed. She spent 21 day at the intensive care unit and 55 days in the hospital. The pregnancy resulted in the birth of the healthy child, delivered by caesarean section at 38th week of pregnancy.

Uvod

Sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome) je najozbiljnija komplikacija postupaka stimulacije ovulacije, pri čemu dolazi do povećanja jajnika i razvoja mnogobrojnih folikula. Usporedno s tim dolazi do poremećaja kapilarne propusnosti te do prijelaza intravaskularne tekućine u ekstravaskularni prostor i stvaranja ascitesa, hidrotoraksa i anasarke, što su simptomi teškog oblika sindroma hiperstimulacije jajnika. Posljedična hipovolemija stvara cirkulatorne i ekskrecijske probleme koji u ekstremno teškim slučajevima mogu dovesti i do plućne embolije i letalnog ishoda. Uzroci i točna patofiziološka osnova za nastanak sindroma hiperstimulacije nisu poznati.¹

Poznato je da je rizik za pojavu sindroma hiperstimulacije povišen u pacijentica s dijagnosticiranim sindromom policističnih jajnika (PCO – polycystic ovary syndrome), kada se u stimulacijskom protokolu koriste gonadotropini i GnRh (gonadotropin releasing hormone) agonisti, kada se u lutealnoj fazi ciklusa za podršku žutom tijelu dodaje HCG (human chorionic gonadotropin), kada je razina estradiola na dan aspiracije vrlo visoka (>2500 pg/L) i kada se stimulacijom dobije veliki broj (>15) folikula. Ukupna incidencija hiperstimulacija je u do 24% stimuliranih ciklusa, a učestalost teškog oblika je 0,5–5% svih stimuliranih ciklusa.²

Po prihvaćenoj podjeli postoje blagi, umjereni i teški oblik sindroma hiperstimulacije.³ Blagi i umjereni oblik

ne zahtijevaju hospitalizaciju već je dovoljan ambulantni nadzor. Teški oblik sindroma hiperstimulacije zahtijeva hospitalizaciju te intenzivni nadzor pacijentice. Liječenje je konzervativno, a terapija simptomatska, uz održavanje i regulaciju ravnoteže elektrolita, tekućine i respiracije. Nastoji se prevenirati nastanak hemokoncentracije i posljedičnog tromboembolizma.⁴ Koristi se praćenje unosa i izlaza tekućine, mjerenje opsega abdomena i tjelesne težine, praćenje krvne slike, elektrolita, ureje, kreatinina, ukupnih proteina i albumina, jetrenih proba, osmolarnosti seruma i urina i testova koagulacije. Serijskim abdominalnim i transvaginalnim ultrazvučnim pregledima prati se veličina jajnika i postojanje slobodne tekućine u abdomenu, u nekih je bolesnica potreban i rentgen pluća, a prati se i centralni venski tlak.

Prikazujemo pacijenticu s dijagnosticiranim sindromom policističnih jajnika i teškim oblikom hiperstimulacije jajnika.

Prikaz bolesnice

Bolesnica J. M., 38 godina, primarno neplodna 12 godina. U bolesnice je dijagnosticiran sindrom policističnih jajnika (hirsutizam, oligomenoreja, tipična ultrazvučna slika, odnos LH/FSH>3). U sklopu programa potpomognute oplodnje dosada je u drugoj ustanovi četiri puta pokušana indukcija ovulacije klomifenom i gonadotropinima uz inseminaciju sjemenom supruga (AIH) i jednom postu-

pak in vitro fertilizacije (IVF), pri čemu su prenesena tri zametka, ali nije ostvarena trudnoća.

Ovo je njen prvi pokušaj IVF postupka u našoj ustanovi. Korišten je dugi protokol stimulacije triptorelinom (Decapeptyl) i urofolitropinom (Metrodin) od drugog dana menstrualnog ciklusa, po shemi 225 IU od drugog do četvrtog dana te po 150 IU od petog do trinaestog dana ciklusa. Razvoj folikula prati se ultrazvučno te se trinaestog dana nađe više od 10 folikula na svakom jajniku. Četrnaestog dana ciklusa učini se transvaginalna punkcija i aspiracija folikula lijevog jajnika te se evakuiralo 80 ml tekućine. Vrijednost estradiola nakon punkcije iznosi 3270 pg/L. Iste večeri, kada folikuli na desnoj strani mjere 16 do 18 mm ordinira se 10 000 IU hCG-a. Šesnaestog dana ciklusa aspiracijom se dobije 16 oocita.

Prije prijenosa zametaka (19. dana ciklusa) ultrazvučno se nađe džep slobodne tekućine 67×34 mm te oba jajnika povećana, lijevi 80×70 mm, a desni 80×60 mm. Prenesu se tri zametka, dok se preostala tri pošalju u laboratorij radi krioprezervacije i eventualnog odgođenog transfere. Po učinjenom zahvatu pacijentica se smješta na odjel te se uvede potporna terapija gestagenom.

Desetog dana po prijenosu zametaka dolazi do pogoršanja općeg stanja, pacijentica ima bolove u donjem dijelu trbuha, ne mokri, otežano diše. Prisutne su hipotenzija i tahikardija. U trbušnoj šupljini se ultrazvučnim pregledom nađe obilno tekućine, a rentgen pluća pokazuje obostrani pleuralni izljev. U krvnoj slici postoji leukocitoza i hemokoncentracija (L 26,6, E 6,07, Htc 0,55), jetrene probe su povišene (AST 106, ALT 122, ukupni bilirubin 68,4), a parametri koagulacije i elektroliti su uredni. Pacijentica se premjesti u Jedinicu intenzivne njege i uvede se parenteralna prehrana uz intravensku nadoknadu tekućine i bjelančevina. Po primjeni furosemida uspostavi se diureza.

Dvanaestog dana nakon embriotransfera (ET) nalaz β HCG-a je 158 IU/L i u daljnjem tijeku pokazuje uredan rast. Tijekom boravka bolesnice u Jedinici intenzivne njege učinjeno je 8 transvaginalnih punkcija Douglasova prostora i pritom je evakuirano ukupno 24 350 mL prozirne žućkaste tekućine (od 1000 mL do 5500 mL po punkciji). Liječenje je uključivalo infuzije albumina, glukoze, manitola, fiziološke otopine, soli Ringera, plazme, te primjenu diuretika, nesteroidnih antireumatika, niskomolekularnog heparina, digitalisa i antibiotika (u svrhu prevencije tromboembolijskih, koronarnih i infektivnih incidenata zbog dugotrajne imobilizacije). Nakon zadnje punkcije (trideseti dan poslije ET-a) stanje pacijentice se stabilizira, tekućine u trbušnoj šupljini praktično nema, diureza je bez terapije uredna. Pacijentica se premjesti iz intenzivne skrbi na Odjel patologije trudnoće gdje se dalje nadzire. Pri otpustu iz bolnice (pedeset peti dan po ET-u) lokalni nalaz trudnoće je uredan. Trudnoća je završila porodom zdravog djeteta u 38. tjednu trudnoće, a zbog opstetričke indikacije (asimetrični zastoj u rastu ploda) učinjen je carski rez.

Rasprava

Mada je poznato da su pacijentice sa sindromom policističnih jajnika pod najvećim rizikom za razvoj sindro-

ma hiperstimulacije, ne postoje stimulacijski protokoli, vrijednosti estradiola ili veličine folikula kod kojih se to obavezno dešava. Stoga ne postoje ni idealni protokoli i teški oblik hiperstimulacije se još uvijek, iako rjeđe, viđa. Danas se u indukciji ovulacije u pacijentica sa sindromom PCO koje su u prethodnim pokušajima stimulacije ovulacije reagirale hiperstimulacijom preporučuje oprezniji pristup i »step-up« protokol.⁵

Više je načina kojima se pokušava smanjiti težina prijetećeg sindroma hiperstimulacije jajnika. Jedna od mogućnosti je otkazati ciklus. Međutim, malo je liječnika koji bi se odlučili na to, posebno u žene koja je dosad imala pet neuspjelih pokušaja potpomognute oplodnje. Pacijentice u postupak potpomognute oplodnje investiraju vrijeme, novac i emocionalnu energiju te su razočaranja kod otkazivanja postupka vrlo velika. Neki od načina smanjenja težine prijetećeg OHSS je tzv. »coasting« (prekid indukcije gonadotropinima dok se razina estradiola ne spusti na prihvatljivu razinu), smanjenje doze HCG-a za indukciju ovulacije, zamrzavanje embrija te odgađanje embriotransfera do sljedećeg ciklusa, ali svi su ti postupci povezani s manjim postotkom trudnoća. Smatra se da aspiracija folikula prije davanja HCG-a djelomično prevenira razvoj teškog oblika sindroma hiperstimulacije,⁶ pa smo je učinili u naše pacijentice. Iako razina estradiola na dan punkcije ne korelira apsolutno s razvojem OHSS-a,⁷ razina estradiola na dan kad je ordiniran HCG nije bila previsoka te smo se odlučili na punu dozu HCG-a kojom smo inducirali ovulaciju. Broj jajnih stanica dobivenih aspiracijom dva dana kasnije bio je velik. Iz razloga prijeteće hiperstimulacije odlučili smo se na podršku žutog tijela gestagenima a ne HCG-om, jer se smatra da HCG dodatno podiže rizik za razvoj sindroma hiperstimulacije.⁸

Trudnoća koja je nastupila dovela je do rasplamsavanja kliničkog sindroma. U slučaju trudnoće simptomi zbog dodatne stimulacije endogenim korionskim gonadotropinom se najčešće pogoršavaju te i simptomi hiperstimulacije traju puno duže nego kad ne dođe do trudnoće.⁹ U naše pacijentice liječenje u intenzivnoj njezi trajalo je dvadeset jedan dan i provedeno je uspješno jer je uspješno spriječiti razvoj tromboembolijskih incidenata, a trudnoća je završila porodom zdravog djeteta.

Ova pacijentica liječena je u našoj ustanovi prije 6 godina i – svjesni da smo svojim medicinskim prosuđivanjem pridonijeli ozbiljnosti njenog stanja – odlučili smo svoje iskustvo u vođenju i liječenju pacijentice podijeliti s kolegama. Ovaj slučaj ilustrira ozbiljnost teškog oblika sindroma hiperstimulacije jajnika te upućuje na poseban oprez pri indukciji ovulacije pacijenticama s dijagnostičnim sindromom policističnih jajnika.

Literatura

- Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73(5):883–96.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8(6):559–77.
- Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraab Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;6:430–40.

4. Schenker JG. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1993;8:653–9.

5. Dale PO, Tanbo T, Haug E, Abyholm T. Polycystic ovary syndrome: low dose follicle stimulating hormone administration in previous hyper-responsive patients. *Hum Reprod* 1992;7:1085–9.

6. Egbare PE, Sharan M, Grudzinkas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14:1421–5.

7. Tomažević T, Vrtovec M. Early timed follicular aspiration prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:282–6.

8. Morris RS, Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Predictive value of serum oestradiol concentration and oocytes number in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:811.

9. Araujo E Jr, Bernardini L, Frederick JL, Asch RH, Balcameda JP. Prospective randomized comparison of human chorionic gonadotropins versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 1994;11:74–8.

Članak primljen: 23. 02. 2004.; *prihvaćen:* 5. 04. 2004.

Adresa autora: Mr. sc. Renato Bauman, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica »Sveti Duh«, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb

VIJESTI
NEWS

SVJETSKI DAN OSTEOPOROZE
Zagreb, Hotel »Opera«, 22.–23. listopada 2004.

Predsjednici: M. Koršić, V. Šimunić, S. Vukičević

Organizatori:

Hrvatsko društvo za osteoporozu HLZ-a
Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju HLZ-a
Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ-a
Hrvatsko društvo za kalcificirana tkiva HLZ-a

Teme:

Epidemiologija osteoporoze u Hrvatskoj
Koštani markeri u praćenju tijeka bolesti
Glukokortikoidna osteoporoza
Novosti u liječenju osteoporoze

Pozvani strani predavači:

Richard Eastell (Sheffield), David Hosking (Nottingham), David M. Reid (Aberdeen)

Kotizacija: 200 Kn

Informacije: Depol komunikacije, Medicinski fakultet u Zagrebu, Šalata 3b.

Tel.: 01 4566904; Fax: 01 4566711; E-mail: info@depolkomunikacije.hr; www.depolkomunikacije.hr