

HIPERSTIMULACIJA JAJNIKA OHSS

Prof.dr.sc. Velimir Šimunić

Poliklinika IVF

Zagreb, Antuna Nemčića 7

**U suradnji s Hrvatskim društvom za ginekološku endokrinologiju i
humanu reprodukciju i Prof.dr.sc. Dinka Pavičić Baldani**

U Zagrebu, travanj 2020.

Uvod

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 - suboptimalan	4-9	7-12	7-10	44%
- optimalan Normoresponder NR	10-14	13-20	11-18	25%
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≥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	≥12 oba jajnika	≥25 jedan jajnik

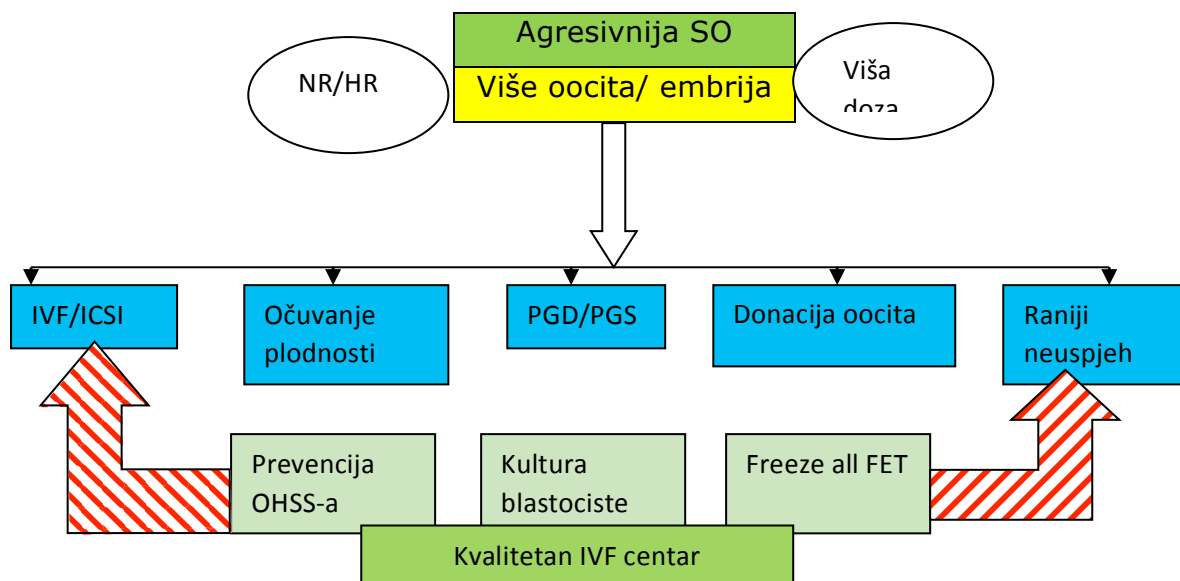
Svaki folikul ima svoj prag osjetljivosti na FSH, a u PCOS jajnika prag osjetljivosti je niži.

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

Pacijentice	AMH pmol/L
Normoresponders	10-20
PCOM	40-60
PCOS	
• normalan ciklus	50-60
• oligomenoreje	70-80
• amenoreja	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 endometrij, 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. Prvi fatalni slučaj hiperstimulacije zabilježen je 1951. U nas su referirane 2 smrti u pacijentica s indukcijom ovulacije u 60 tim godinama prošlog stoljeća. To se nije objavilo. 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.

Patofiziologija

Podloga za nastajanje hiperstimulacijskog sindroma jajnika je arteriolarna vazodilatacija i porast kapilarne permeabilnosti. Posljedice su izlazak tekućine iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor, te dolazi do hipovolemičke

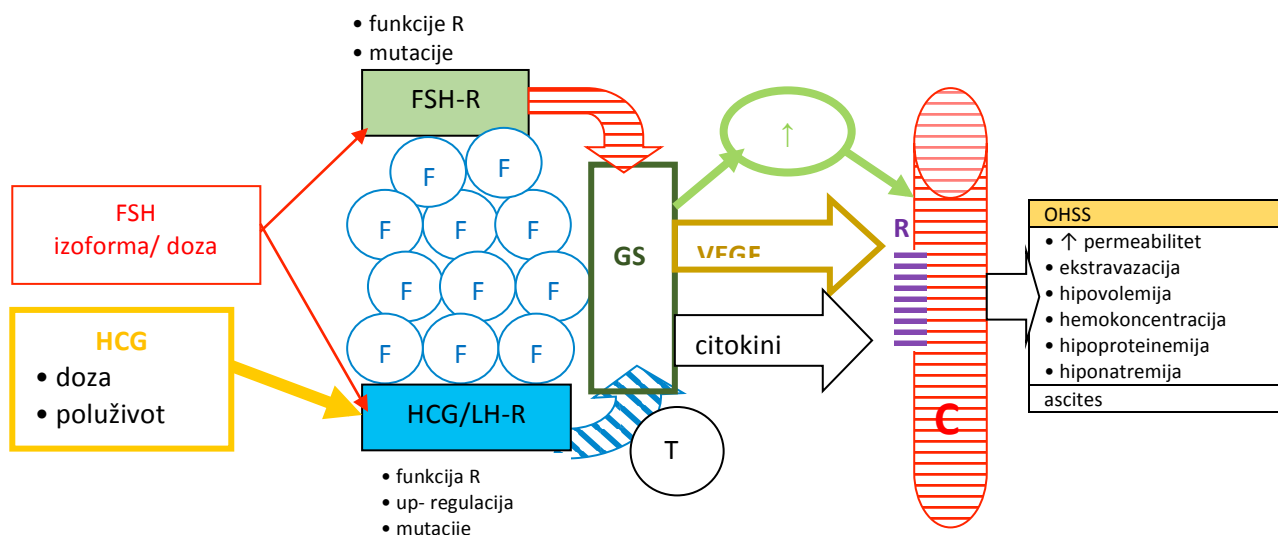
hiponatremije. Tekućina se nakuplja u peritonejsku, rjeđe i u pluralnu šupljinu stvarajući ascites i hidrotoraks. Prenaglašen odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije izraz je nižeg praga receptorske osjetljivosti, ili previsoke doze primjenjenih gonadotropina. Zriju brojni folikuli i značajno je povišena aktivnost granulosa stanica koje proizvode visoku razinu estradiola. U zreloj fazi te su stanice sve osjetljivije na LH/HCG, pa dodatak **HCG-a** kao ovulacijskog okidača pokreće snažno lokalne vazoaktivne citokine. U mehanizam OHSS-a uključeni su medijatori vazoaktivnosti i proinflamatorni citokini::

- **vaskular endothelial growth factor – VEGF**
- interleukin-6, interleukin - 1 β
- angiotenzin II
- inzulin like growth factor – IGF-1
- transforming growth factor beta- TGF- β
- tumor necrosis factor alfa –TNF- α
- epidermal growth factor EGF
- fibroblast growth factor- FGF
- platelet derived growth factor –PDGF
- renin-angiotenzin sustav.

Glavni izravni ili neizravni pokretač poremećene vazoaktivnosti i pojačanog permeabiliteta je VEGF. On je uključen u rast folikula, funkciju žutog tijela angiogenezu i stimulaciju endotela. VEGF ima 5 izoforni i 3 receptora. Ushodna regulacija (up regulacija), tog citokina kontrolirana je IGF-om, TGF- β , IL-6 i IL-1 β . Time se i tumači mogući utjecaj gonadotropina i estradiola na pojačanu sintezu VEGF-a. VEGF ima višestruke funkcije: vaskulogeneza i angiogeneza. U obitelji VEGF-a spadaju i angiopoetini. Jedna od glavnih etapa u angiogenezi je mikrovaskularna permeabilnost, tj. stvaranje fenestracija na endotelnim stanicama venula i kapilara. Utvrđeno je da FSH i LH (HCG) induciraju VEGF aktivnost u granulosa stanica zrelog folikula i u žutom tijelu. Također postoji ovisnost proizvodnje VEGF-a o steroidogenezi (više o E₂). Glavni poticaj za ekspresiju VEGF-a je LH preovulacijski skok. **Humani korionski gonadotropin (HCG)** povišuje VEGF ekspresiju u stanicama granulose, povišuje receptore za VEGF i povišuje serumsku koncentraciju tog citokina. Čini se da na poremećeni permeabilitet žila djeluju i estrogeni, prolaktin, histamin, prostaglandini i endotelin-1, kinin-kalikrein sustav, inzulin. Vazoaktivni citokini oslobađaju se i rupturom folikula (aspiracijom), te lokalnim djelovanjem folikularne tekućine. Utvrđen je porast serumskog VEGF-a u OHSS-u, a ta razina i količina VEGF-a u ascitesu, koreliraju s težinom izraženosti sindroma. Ovarijski renin i angiotenzin su također povišeni u cirkulaciji.

Žene s težom hiperstimulacijom u akutnoj fazi razvijaju:

- ascites
- hipovolemiju (gubi se 20% volumena krvi)
- hipo-osmolalitet
- hiponatremija



Patofiziologija OHSS-a

FSH- folikulostimulirajući hormon; HCG- humani chorionski gonadotropin; R- receptor; E₂- estradiol; GS- granulosa stanice; VEGF- vascular endothelial growth factor; F- folikul; TS- teka stanica; C- cirkulacija

Kofaktor rizika OHSS-a je visoka razina **estradiola** prije ovulacije koja povisuje mogućnost tromboze jer se oslobađaju **protrombotički** čimbenici.

Masivnom ekstravazacijom dolazi do hipovolemije, hemokonzracije, disbalansa elektrolita i edema. U uznapredovalom sindromu osim ascitesa moguć je hidrotoraks i hidroperikardij.

VEGF i ostali vazoaktivni citokini stimuliraju ekstravazaciju u jajniku i izvan njega.

Prosuduje se da danas zbog agresivnije SO bilježimo porast teških OHSS-a (u odnosu na 1987.) za 4 do 5 puta. To je stvorilo rizik napredne bolesti za ≈ 200 pacijentica na 100 tisuća cikusa.

Spektar simptoma i znakova sastoji se od **povećanja jajnika, ascitisa, hemokonzracije, hiperkoagulabilnosti i disbalansa elektrolita**. Rizične su komplikacije pleuralni izljev, venozna tromboza (VTE) i otkazivanje bubrega. Najozbiljniji oblik venskih tromboza je plućna embolija (PE), a po život su opasne i arterijske tromboze (ATE).

Klinička slika

Hiperstimulacija jajnika je jatrogena komplikacija stimulacije ovulacije i izvantjelesne oplodnje. Sindrom je karakteriziran pretjeranom folikulogenezom,

cističnim povećanjem jajnika i visokom aktivnošću estradiola i VEGF-a (uz ostale vazoaktivne citokine) Snažna ekstravazacija stvara ascites i cirkulacijske posljedice. Nastanak OHSS-a ovisan je o primjeni **maturacijskog okidača-HCG-a**, a težina kliničke slike može biti povezana s dozom apliciranog hormona. Hiperstimulacija jajnika je rijetka uz stimulaciju ovulacije klomidom i letrozolom, a izuzetno rijetka u prirodnom ciklusu (opisano tek 3 slučaja). Spontane OHSS nastaju zbog mutacije receptora za gonadotropine i naglašenog odgovora u ranoj trudnoći.

Na navedenim patofiziološkim zbivanjima temelje se i klinički pokazatelji.

Bol i napuhanost trbuha

Hiperstimulirani jajnici prepuni folikula su povećani (6-20 cm). To izaziva bol, napetost trbuha, mučninu i povraćanje. Mogu nastati i simptomi pritiska na okolne organe i velike žile. Tom znaku pridonosi opsežniji ascites.

Ascites

Posljedica OHSS-a je nakupljanje peritonejske tekućine, ascitesa, što stvara osjećaj nelagode, napuhnutosi. Raste intra-abdominalni tlak, opseg trbuha i tjelesna težina. Prisustvo i porast (napredovanje) ascitesa utvrđuje se i mjeri ultrazvukom (UZV). Nastankom ascitesa gube se i proteini iz cirkulacije.

Lokalizirani ili generalizirani peritonitis

Iritaciju peritoneja i upalu mogu potaknuti krv, tekućina bogata proteinima i čimbenici upale.

Dispneja- pluća

Disanje može biti kompromitirano obilnim ascitesom i velikim jajnicima te plurealnim izljevom. Rijetko se razvijaju respiratory distress sindrom (RDS), edem i embolija pluća. Moguća je upala pluća, te rijetko fibroza pluća.

Hipovolemija, hipotenzija i hiperkoagulacija

Povišena permeabilnost žila i transudacija u peritonejsku šupljinu dovodi do cirkulacijskih poremećaja. Ascites i veliki ovariji mogu komprimirati venu cavu i pojačati hipovolemiju. Posljedica je hemokoncentracija i poremećaj zgrušavanja, što je finalno rizik za tromboze i emboliju. Hemokoncentracija (Hct > 55%) ukazuje na vrlo visok rizik i kritičnu OHSS.

Poremećaj elektrolita i funkcije bubrega (hepatorenalna disfunkcija)

Disbalans elektrolita redovita su posljedica ekstravazacije, što uz smanjenu perfuziju kompromitira funkcije bubrega. Raste reapsorpcija natrija i vode i dovodi do **oligurije**. Dolazi do zadržavanja Na, ali i hiponatremije (niska osmolarnost) što može prouzročiti edem mozga i neurološke komplikacije. Nakupljanje vodikovih i iona klora može dovesti do povišenja kalija i acidoze. Hipovolemija i hemokoncentracija ponekad su uzrok mikrotromboza u tubulima s posljedičnim akutnim zatajenjem bubrega. Samo u težih OHSS-a bilježi se povišeni kreatinin. Oko 30% pacijentica ima povišene testove funkcije jetre.

Akutna bol u trbuhu

Akutna abdominalna bol može nastati zbog torzije jajnika, ruptуре cista i intraperitonejskog krvarenja.

Tijek bolesti

Prema početku simptoma postoje dva oblika OHSS-a:

- **rani:** < 10 dana poslije aspiracije oocita (AJS-aspiracija jajnih stanica)
- **kasni:** ≥ 10 dana nakon AJS-a (uz HCG trudnoće ili zbog HCG potpore žutom tijelu)

Simptomi se mogu pojaviti već 1 dan nakon primjene hCG-a, mogu progredirati, a OHSS prijeći iz ranog u kasni oblik ukoliko dođe do trudnoće. Kasna OHSS traje dulje i ozbiljniji je oblik bolesti od rane hiperstimulacije.

. Povećani jajnici i nakupljanje ascitesa distendiraju abdomen uz istovremenu hemokonzentraciju (porast hematokrita - Hct). Kombinacija povišenog hematokrita, smanjenog osmolaliteta seruma i pad natrija indikativni su za OHSS.

Incidencija OHSS-a ovisi o definiciji i tijeku bolesti, odnosno kliničkim pokazateljima. Prema literaturi učestalost bolesti je:

- blaga 8-30 %
- srednja 3-8 %
- ozbiljna (teška) 0,5-5 %

Ističe se da je češći OHSS uz agoniste GnRH u odnosu na antagoniste.

Blago izražena bolest (engl. mild) je vrlo česta a obilježavaju je:

- nelagoda i osjetljivost u trbuhu
- napetost, napuhnutost trbuha
- mučnina, povraćanje, proljev.

Ako hiperstimulacija napreduje lako je utvrditi ascites, čija se količina prati UZV-om, porastom težine i opsega trbuha. Izraženost sindroma manifestira se znakovima:

- brzi porast tjelesne težine
- nakupljanje ascitesa
- cirkulacijska nestabilnost
- ubrzano disanje
- oligurija (se pogoršava)
- laboratorijski pokazatelji
 - disbalans elektrolita
 - niski proteini (albumin)
 - hemokonzentracija
 - rizik tromboza

Kritični stadij može ugroziti i život pacijentice zbog zatajenja bubrega, RDS-a, tromboza i ruptura cista jajnika. Tada se može razviti i relativni imunodeficit s nižim vrijednostima imunoglobulina, što stvara sklonost upalama i povišenoj tjelesnoj temperaturi. Više od 80% pacijentica s težom hiperstimulacijom ima barem jednu epizodu febrilnosti. Tek su 1/3 uroinfekcije, ali uzrok temperature mogu biti i endogeni citokini (IL i TNF- α).

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

Rizik za VTE je u neplodnoj populaciji povišen zbog OHSS-a i:

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

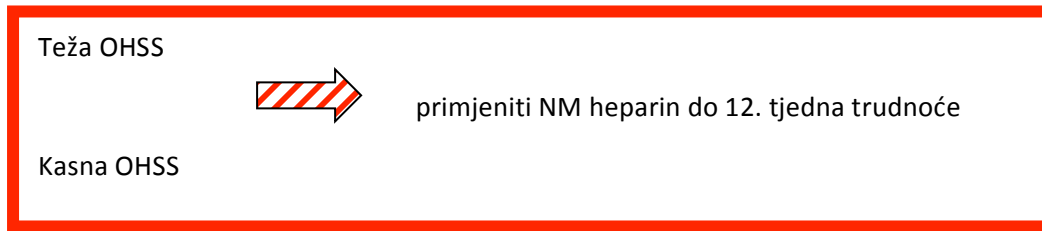
Dodatni rizik za VTE imaju pacijentice sa PCOS-om zbog visceralne debljine i povišenog BMI, povišenog estradiola (E2) i testosterona, te hiperandrogenemije. Te žene često bilježe dislipidemiju i disfunkciju endotela krvnih žila. Više istraživanja je utvrdilo povezanost PCOS-a i tromboza u IVF postupcima 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. Henriksson,2013.
IVF trudnoća	OR 6,97 (2,21-21,9) PE	RR- relativni rizik; OR- odds ratio; PE- plućna embolija

Upozoreno je da 8 do 10% teških OHSS-a donosi rizik za VTE.

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 infarkt- 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. Tromboze kod OHSS-a imaju i rjeđe lokacije- gornji dio tijela, srce, mozak, retinalna arterija.

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



Dijagnoza

Dijagnoza hiperstimulacije jajnika se postiže kombinacijom slijedećih nalaza:

- analiza rizičnih čimbenika
- analiza tijeka stimulacije ovulacije i monitoriranja
- utvrđivanje/ isključenje trudnoće
- anamneza i fizikalni pregled
 - porast tjelesne težine, opseg trbuha, diureza
- UZV pregled
 - veličina jajnika (promjer, volumen)
 - cističnost
 - prisutnost i količina ascitesa (u zdjelici, oko crijeva)
 - položaj adneksa i sumnja na torziju
 - krvarenje u jajnik/ abdomen/ hematom
- Laboratorijski testovi
 - nalazi estradiola, HCG-a
 - hematokrit, elektroliti, proteini, CRP
 - funkcija bubrega, jetre
 - zgrušavanje.

Za dijagnozu hiperstimulacije služimo se ciljanom analizom:

a) anamneza

- vrijeme od okidača ovulacije do simptoma
- vrsta triggera (HCG ili agon GnRH)
- broj folikula
- broj dobivenih oocita
- broj embrija ET
- dodatni lijekovi u Ivf ciklusu
- znakovi PCOS-a/PCOM-a
- vrijednosti biljega rezerve jajnika

b) simptomi i znakovi

- napuhnutost trbuha
- bol, mučnina, povraćanje
- nedostatak daha
- nemogućnost ravnog ležanja
- reducirano mokrenje
- otečene noge, vulva
- znakovi tromboze

U dijagnostici je važan početak sindroma i stadij bolesti. Pretrage i navedene nalaze valja redovito ponavljati jer OHSS u pravilu napreduje. Što je raniji početak OHSS-a rizik za teški oblik bolesti je veći. Kasna OHSS zahtijeva dugotrajnu brigu i u ranoj trudnoći.

U slučaju sumnje na hiperstimulaciju obavljamo fizikalni pregled i pretrage (prema RCOG):

a) pregled i ocijena

- stupanj dehidracije, edemi
- puls, disanje, krvni tlak, tjelesna težina
- opseg trbuha, opseg ascitesa, palpacije abdomena (oprezno)
- pluća i toraks (hidrotoraks, edem, pneumonija)
- UZV pregled

b) laboratorijske pretrage

- KKS, hematokrit, CRP
- elektroliti (Na, K)
- osmolalitet seruma
- urea, kreatinin
- testovi jetre i albumin
- fibrinogen, antitrombin, D-dimeri

c) Ostalo prema indikaciji

- dokaz trudnoće (HCG)
- plinovi u krvi
- EKG
- Rtg pluća, CT, MR, angiogram pluća
- ventilacija/ perfuzija

RCOG- Royal college of Obstetricians and Gynaecologists

Nesrazmjer unosa i iznosa tekućina viši od 1000 ml/ dnevno valja prihvatiti kao ozbiljan znak. Također i kontinuirani dnevni porast težine od 800- 1000 grama.

IVF centri neophodno trebaju imati:

- pisana i usmena upozorenja o OHSS-u
- mogućnost 24 h komunikacije s pacijentima (tel, mobilni)
- ugovorni tretman u tercijarnoj klinici (back up)

Sve teške i kritične slučajeve valja promptno prijaviti Ministarstvu zdravstva RH. Također je Klinika dužna obavijestiti IVF Centar.

Obvezna je **svakodnevna komunikacija** s pacijenticom kako bi se ocijenila potreba za pregledom i laboratorijskim analizama, te prepoznala progresija u ozbiljan stadij bolesti.

Klasifikacija

Stručna društva i autoriteti su predložili više klasifikacija OHSS-a koje uniformiraju pristup bolesti i kliničko odlučivanje. Prikazat ćemo dvije.

Blaga OHSS (mild)

- 1. stupanj
napetost trbuha, nelagoda
- 2. stupanj
dodatno: mučnina, povraćanje i povećani jajnici (≤ 8 cm)

Srednja OHSS (moderate)

- 3. stupanj
znakovi blage OHSS i dokaz ascitesa (obično manje od 500 ml) uz dnevni porast tjelesne težine 0,5-1,0 kg. Peritonejska tekućina je oko uterusa, u zdjelici. Jajnici veličine 8-12 cm.

Ozbiljna OHSS (severe)- teška

- 4. stupanj
sve kao u 3. i opsežniji ascites (tekućina oko crijeva), event. hidrotorax, smetnje disanja. Jajnici obično > 12 cm.
- 5. stupanj
sve kao u 4. i hipovolemija, hemokoncentracija i poremećaj zgrušavanja, VTE/ATE, pad funkcije bubrega (oligurija < 300 ml/dn ili 30 ml/h)
- Hematokrit $> 45\%$, Na < 135 nmol/L
- Osmolalitet < 282 m Osm/kg
- Albumin < 35 g/L

Danas se najčešće rabi klasifikacija preporučena od Američkog društva za reprodukciju medicinu- ASRM (2016.)

Klasifikacija OHSS-a nije striktna jer bolest može brzo napredovati mijenjajući stadije izraženosti, a time i rizik za pacijenticu.

Veličina jajnika ne mora korelirati s stupnjem bolesti.

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 urin < 600ml/dn
Kritičan	Anurija/zatajenje bubrega VTE/ATE Hydrotorax- opsežan RD sindrom Sepsa	daljnje pogoršanje nalaza ↑ kreatinin imunodeficit

RD- respiratory distress; ATE- arterijske tromboze

Kritična OHSS uvijek bilježi hidrotorax, oligo/anuriju, RDS i tromboembolije. Hematokrit je > 55%, a leukocitoza > 25.000. česta je febrilnost i neurološke smetnje. Takvo stanje je rijetko, ali i po život opasno.

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

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 stimulacije ovulacije (SO) za IVF liječenje čine **sekundarne preventivne mjere**. Sve mjere dio su personalizirane SO.

Primarna prevencija hiperstimulacije

Osmisliti postupnik prema spoznajama o pacijentici i iskustvu sa stimulacijom ovulacije.

1. Rizični čimbenici za OHSS

a) Osobine pacijentice

- mlađa dob, obiteljski KV rizici
 - o 60% OHSS-a u žena <35 godina
 - niži BMI, trombofilije
 - PCOS/PCOM (20-30% pacijentica za IVF), oligoamenoreje, hiperandrogenizam, IR
 - nerazriješeni sterilitet, alergije u anamnezi
- Uz PCOS je rizik za OHSS 30-40%.

b) Biljezi rezerve jajnika

- antimüllerov hormon (AMH) i antral follicular count (AFC)

- AMH >24 pmol/L; značajniji rizik AMH>40 pmol/L (rizik OHSS-a 40-50%)
 - AFC >25
- Rizične vrijednosti biljega povisuju rizik OHSS-a za 4-5x
Povišen rizik bilježimo u pacijentica koje su NR i HR.

Najbolji prediktori OHSS-a su visok AMH i povišen AFC.

c) Stimulacija ovulacije i IVF ciklusi

- agresivnija SO (u NR/ HR)
- viša doza i trajanje FSH terapije
- viša doza HCG bolusa
- ciklusi s agonistima GnRH
- ponavljani HCG kao potpora žutom tijelu
- rana trudnoća nakon IVF-a

Utvrđen je isti rizik za OHSS uz urinarne i rekombinantne gonadotropine

d) 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

a) Niži rizik za OHSS

- doza FSH, step-down – najniža učinkovita doza, blagi protokol, manje trajanje FSH-a
- antagonisti GnRH u koterapiji
 - o 50% niži rizik OHSS-a
 - o mogućnost primjene agonist triggera (umjesto HCG-a)
 - niža doza HCG bolusa
 - progesteron za potporu žutom tijelu

b) Povišen rizik

- o E₂>4000 pg/ml (po nekima >3500 pg/ml) i brzi porast E₂
- o UZV: >13 folikula ≥ 11 mm- rizik za srednju OHSS
20 do 25 folikula (na -2, dan)- rizik za tešku OHSS
- o oocita >20

Jednostavnije, na visok **rizik za OHSS ukazuju** (snaga dokaza B):

- AMH > 25 pmol/L
- AFC > 24
- E₂ > 3500pg/ml
- broj folikula ≥ 25
- broj oocita > 20.

Razina estradiola >5000 pg/ml i broj folikula >20 stvara RR (relativni rizik) za OHSS od 5,2

-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. Oznake A i B smatraju se provjerenim nalazima i usmjeravaju na kliničku uporabu. Navest ćemo sve postupke koji su se tradicionalno koristili u prevenciji OHSS-a, a detaljnije opisati današnje stavove.

Odustajanje

Krajnja mjera kod utvrđenog visokog rizika za hiperstimulaciju je odustajanje (prekid) od SO i aktualnog IVF ciklusa. Ta odluka je vrlo nepopularna, izaziva dodatno nezadovoljstvo pacijenata i stres. Odustajanja su jedan od razloga za potpuni prekid liječenja IVF-om sa strane pacijenata. Danas je takva odluka rijetko opravdana, možda samo kod pripreme za inseminaciju, ili indukcije ovulacije kao jedinog liječenja (anovulacijske pacijentice, PCOS i sl.). Tada valja upozoriti par da se sustegne i od spolnih odnosa.

Odgajanje (engl. coasting)

Odgajanje daljnje primjene gonadotropina (i HCG-a) u finalnoj fazi SO nekada je bila češća preporuka kod utvrđenog rizika. Očekuje se pad estradiola ispod 3000 pg. Više istraživanja su pokazala redukciju OHSS-a, ali to nije potvrdila metaanaliza 4 jedina randomizirana pokusa (D'Angelo- Cochrane s.r.-2001.).Upozoreno je na povezanost s manje aspiriranih oocita. Ako se i odlučimo za „coasting“ tada odgoda (prekid) terapije može trajati najviše **3 dana** ali ni tada preventivni učinak nije čvrsto dokazan (gradus C).

Unilateralna aspiracija folikula

Egbase (1999.) i Tomažević su promovirali učinkovitu mjeru za bitnu redukciju OHSS-a. U pacijentica visokog rizika dan poslije HCG-a aspiracijom folikula iz jednog jajnika značajno su umanjili kasniji rizik hiperstimulacije. Jajne stanice dobivene su standardnim postupkom 36 sati nakon HCG-a, iz drugog jajnika. Iako se danas koristi opisana tehnologija, ona je nepopularna zbog premalo dokaza i potrebe za 2 agresivna zahvata, uz manje oocita za embriološki postupak.

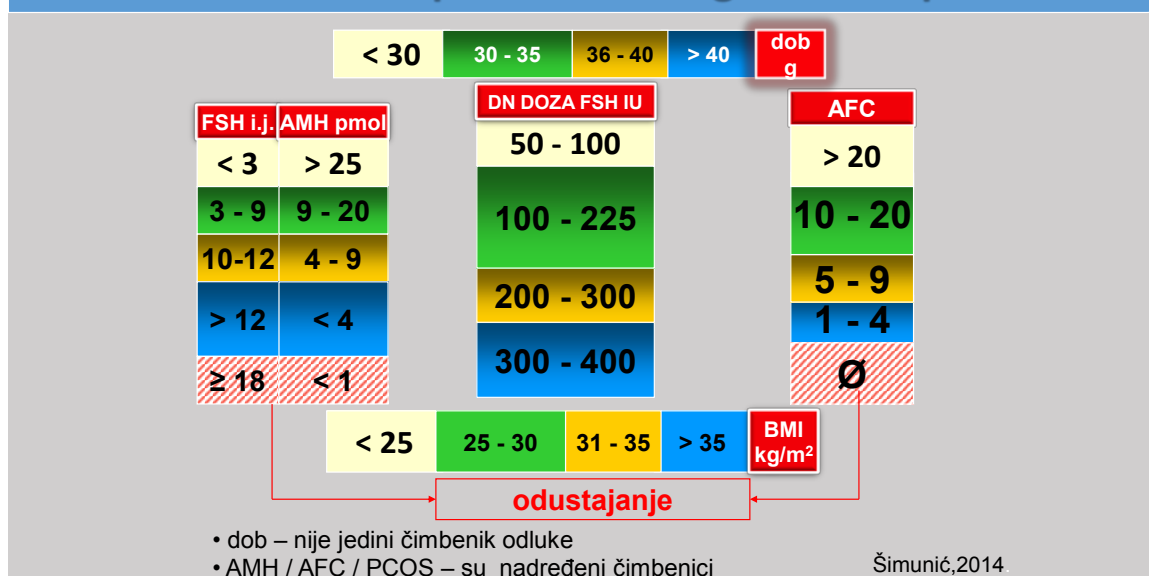
Protokoli za stimulaciju ovulacije

Današnji protokoli za stimulaciju ovulacije SO temelje se na principima personalizacije, uz cilj da se dobije 10 do 15 oocita, što omogućuje visoki kumulativni uspjeh IVF-a. Početna doza gonadotropina određuje se prema više parametara koji su već djelomično istaknuti:

- dob žene, telesna težina, BMI
- osobine ciklusa
 - dulji ciklus povezan sa snažnijim odgovorom
- testovi rezerve i osjetljivosti jajnika
- ranija SO i komplikacije.

Odabir nisko rizičnog protokola za SO može biti i primarna preventivna mjera

Kako odabrati početnu dozu gonadotropina?



Napretkom IVF-a nastale su nove tehnologije koje su učinkoviti alati za prevenciju hiperstimulacije, u okolnostima koje smo jatrogeno stvorili u želji za većim brojem oocita. Takva je agresivnija SO opravdana samo uz iskustvo kliničara i dobro poznavanje postupaka prevencije OHSS-a. To jesu:

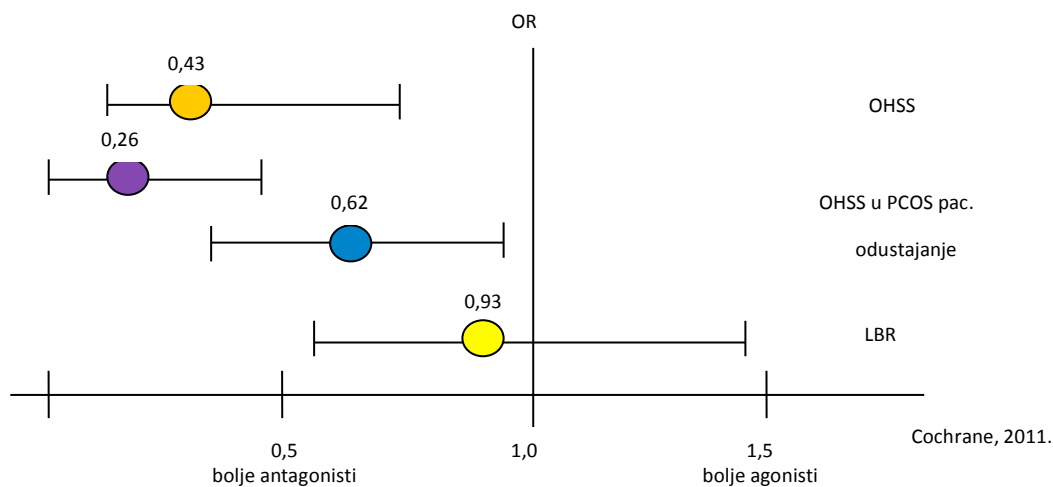
- protokoli s antagonistima GnRH
- smanjena doza HCG bolusa (triggera)
- agonist GnRH kao maturacijski okidač
- dual supresion u pripremi IVF ciklusa
- metformin uz PCOS.

Antagonisti GnRH

Brojne su studije pokazale da ako se u SO koriste **antag GnRH** postoji niža učestalost OHSS-a.

U protokolu SO s agon GnRH viši je rizik za OHSS nego s antag GnRH

Toftager i sur (2016.) su u najvećoj randomiziranoj studiji utvrdili na 1050 pacijentica značajno manje hiperstimulacija u ciklusima s antagonistima u odnosu na agon GnRH (5,1% vs. 8,9%). Uspjeh IVF-a, LBR bio je podjednak. Slično je pokazalo istraživanje na 235 pacijentica, gdje je supresija ovulacije antagonistima bila zanemarive rizičnosti (OHSS 2,7% vs 12%). Nižu incidenciju hiperstimulacije jajnika u IVF cilusima a antagGnRH pokazalo je nekoliko metaanaliza, pa i Cochrane sistematična revija (Al-Inany 2011.). Analizom 45 studija (29 randomiziranih) u 6671 pacijentice utvrđena je značajna (60%) redukcija OHSS-a uz antagoniste, dok je uspjeh IVF-a (LBR) bio isti.



Stoga je zaključeno da postoje evidentni dokazi da antagonisti umanjuju rizik za hiperstimulaciju (razina A).

Druga je prednost ciklusa sa supresijom antagonistima, da samo takva SO omogućuje primjenu agon GnRH kao okidača za ovulaciju, umjesto standardne primjene HCG-a.

Agonist GnRH trigger

Kada se u ciklusima s antagonistima utvrdi visok rizik za OHSS ne koristi se HCG kao maturacijski okidač, već agonGnRH (Triptorelin, Leuprolid, Nafarelin, Buserelin).

To dovodi do porasta endogenih gonadotropina LH i FSH, a ne samo porasta aktivnosti LH (kao što je uz HCG). Takav prirodni preovulacijski skok gonadotropina maturira oocyte i dovodi do ovulacije za 36 do 38 sati. Uz agonGnRH okidač ovulacije kraći je učinak na žuto tijelo, već za 3 do 4 dana se razvija insuficijencija corpus luteum-a (CL). Zato je neophodno uz agGnRH primijeniti

- nisku dozu HCG-a (1000-1500IU) dual trigger ili
- intenzivniju potporu CL višom dozom hormona. Opisani pristup je odabir kada se planira svježi embrio transfer (najbolje single ET).

Druga je mogućnost da se primijeni agonGnRH okidač i odustane se od svježeg ET. Tada se svi zameci zamrznu i planira se kasniji ET u prirodnom ciklusu. To se naziva „**freeze all**“ tehnologija, koja se danas sve šire koristi. Tada, u fazi žutog tijela bez planiranog ET možemo koristiti i druge supresore OHSS-a, ako se taj sindrom razvije.

Agresivnija SO redovit je odabir za program donacije i raspodjele (sharing) oocita.

Sve je više studija koje ističu minimalan ili nikakav rizik za OHSS kada se koristi agonGnRH za ovulacijski okidač. Engmann i sur (2008). su utvrdili veliku razliku u pojavnosti OHSS-a (agonGnRH 0% vs HCG 31%) uz istu učestalost IVF trudnoća. Iste je godine Bodri objavio da u 4052 ciklusa za donaciju oocita, uz agonGnRH trigger nije bilo hiperstimulacija (srednje i teže). Cochran metaanaliza (Youssef 2014.) je u 17 randomiziranih studija (N=1847) pronašla značajnu redukciju OHSS-a ako se kao okidač koristi agonGnRH:

	OR
IVF ciklusi	0,15 (CI 0,05 - 0,47)
donor ciklusi	0,05 (CI 0,01 – 0,28)

Uz redukciju događaja od 85-95%, ta je metaanaliza upozorila i na slabije IVF rezultate kada je trigger agonist. Kritičari su podatak o manje trudnoća obrazložili slabom kvalitetom studija u metaanalizi i preranom objavom tog dijela istraživanja. Tada se naime nije rabila intenzivnija CL potpora (niti dual trigger) za svježi ET, a dokazano je da je takav pristup imperativ.

Prevenција OHSS-a primjenom agonGnRH kao ovulacijskog okidača etablirala je taj postupak kao najpouzdaniji u redukciji hiperstimulacije (snaga dokaza A). Također su uvjerljivi dokazi da je:

- LBR je u svježem ET, donacijskom programu, te freeze all postupku nepromijenjen uz agonGnRH trigger (dokaz A) i uz dual trigger (dokaz B).

Uz agonGnRH trigger bilježimo značajno redukciju OHSS-a ali taj rizik nije u potpunosti eliminiran.

Agonist GnRH okidač i freeze all tehnologija značajan su napredak u rizičnim IVF postupcima, ali te tehnologije imaju i nedostataka.

Agonist GnRH trigger	
prednosti	nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> • otklanjanje OHSS-a • fiziološki LH/FSH skok - bolja maturacija oocita • nema odustajanja • moguća agresivnija SO • bolji donacijski program • moguć svježi i freeze all postupak • bolji rezultati IVF-a - LBR 	<ul style="list-style-type: none"> • abnormalna lutealna faza • intenzivna potpora CL • moguće pogreške • suboptimalna maturacija - empty follicle sy - imaturne oocite • doza ag GnRH? • komplikacije • sporadične OHSS • dodatno znanje stručnjaka • nije za sve pacijente
samo u kvalitetnom embriološkom laboratoriju	

Redukcija HCG bolusa (okidača)

Istaknuto je da je HCG izravno povezan s OHSS-om. Zato se već duže istražuje minimalna doza HCG-a uz koju će se reducirati izraženost hiperstimulacije, ali uz održanu maturaciju oocita. Nažalost za to još nema konsenzusa. Usporedbom HCG doze 5000 i.j. i 10000 i.j. utvrđen je isti uspjeh IVF-a uz redukciju OHSS-a (2,0% vs 8,3%). Usporedba 4000 i.j. i 6000i.j. HCG-a nije utvrdila nikakve rezlike ni prednosti. Primjenom tek 3500 i.j. HCG-a reduciraju se rane i teške OHSS, a Nargund (2007) izvještava da s 2500 i.j. HCG nije bilo hiperstimulacija, uz visok LBR.

Ipak dokazi nisu konzistentni, te niska doza HCG nije preporučena za kliničku praksu (razina C).

Cornell IVF centar preporučuje doziranje HCG-a prema razini E₂:

- E₂ 1500 – 2500 pg/ml – HCG 5000 i.j.
- E₂ 2500 – 3000 pg/ml – HCG 4000 i.j.
- E₂ ≥ 3500 pg/ml – HCG 3300 i.j.

Alternative za ovulacijski okidač koje još nisu u redovitoj kliničkoj praksi jesu:

- recombinantni LH
- kisspeptin 54

Dvostruka supresija (dual suppression)

Cornell IVF centar preporučuje pripremu IVF ciklusa u pacijentica s očekivanim prenatlaženim odgovorom („**high responsom**“). Prije početka SO primjenjuje se istovremeno u prethodnom ciklusu:

- niskodozirane pilule 28 dana
- agonGnRH od 21. dana ciklusa.

Kada se utvrdi supresija započinje se niska doza FSH/HMG. Uz taj protokol od 973 pacijentice zabilježen je samo 1 slučaj srednje OHSS.

Aspirin

Aspirin može umanjiti aktivaciju trombocita i reducirati oslobađanje - histamina, serotoninina, PDGF-a i lizofostatičnu kiselinu. Te supstance mogu pojačati OHSS. U dva kontroliranja istraživanja utvrđeno je da aspirin 100 mg dnevno (od početka SO) sam ili uz dodatak kortikosteroida, mogu značajno reducirati učestalost težih stadija OHSS-a:

- 1,7% vs 6,5% (Revelli FS, 2008)
- 0,25% vs 8,4% (Vamagy FS, 2010)

Lijekovi su se davali do menstruacije ili kliničke trudnoće, a profilaktički efekt aspirina bio je bez utjecaja na uspjeh IVF-a(snaga dokaza B).

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi inhibiraju VEGF i vazodilataciju. Sprječavaju upalni odgovor, tvorbu edema i propusnost žila. Zato mogu biti dobar izbor terapija kod ranih znakova OHSS-a. Kortikosteroidi mogu umanjiti rizik ali ne i eliminirati OHSS. O njihovoj uporabi u toj indikaciji još nema konsenzusa.

Metformin

Metformin je dobro provjereni lijek koji povisuje inzulinsku osjetljivost. Pacijentice s PCOS/ PCOM imaju visoku učestalost inzulinske rezistencije (IR), a također su u visokom riziku za OHSS. Brojni folikuli u žena s PCOS-om imaju nizak prag osjetljivosti za gonadotropine i abnormalnu kontrolu steroidogeneze. Utvrđeno je da metformin dovodi do korekcije tih abnormalnosti i suprimira granulozu i brojne kodominantne folikule. Osim redukcije estradiola značajno se umanjuje učestalost i izraženost OHSS-a u PCOS pacijentica. Metformin se daje od kraja prethodnog ciklusa (od down regulacije ili priminga) do aspiracije oocita (ili dulje). U kontroliranim studijama i metaanalizama dokazan je pozitivan učinak metformina u odnosu na placebo:

- 3,8% vs 20,4% OHSS-a (Tang, HR, 2006.)
- OR 0,27 (CI 0,16- 0,46) (Palomba, BJOG, 2013) metaanaliza
- RR 0,44 (CI 0,26- 0,77) (Huang, IJGO, 2015) metaanaliza

Metformin se koristi u dnevnoj dozi 3x500 mg, ili 2x850 mg. Neki manji radovi upozorili su na slabiji redukcijski učinak metformina u mršavim PCOS pacijentica, i onih s PCOM-om. Postoji i preporuka za tromjesečnom pripremom IVF ciklusa metforminom.

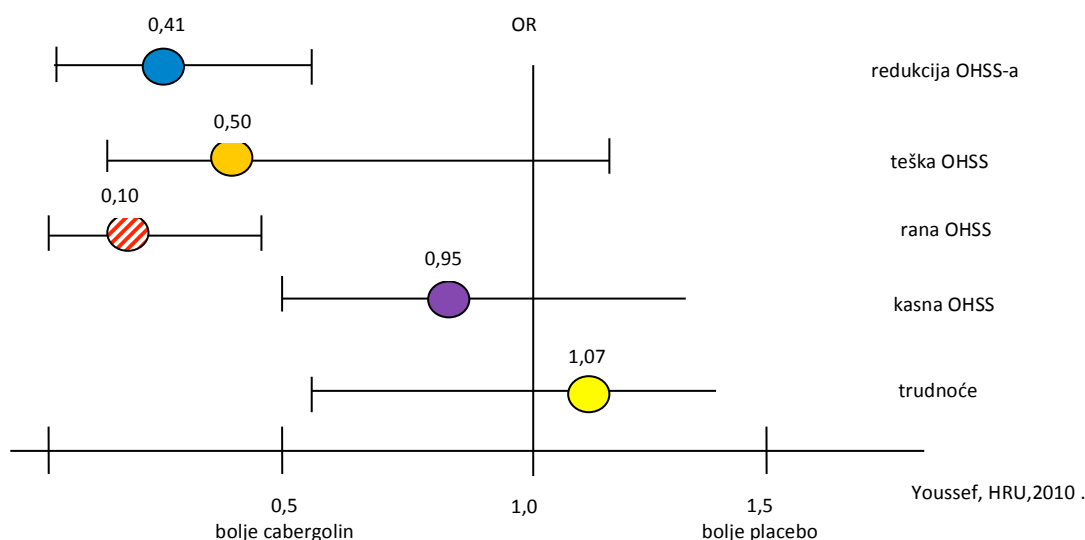
Ipak današnji je konsenzus da je metformin vrlo učinkovit u redukciji OHSS-a u pacijentica s policističnim jajnicima (snaga dokaza A).

Agonisti dopamina- Cabergolin

Agonisti receptora za dopamin mogu reducirati proizvodnju i oslobađanje VEGF-a i tako reducirati permeabilitet žila. Utječu i na VEGF receptore. Utvrđeno je da **cabergolin** tim mehanizmom djelovanja reducira OHSS. Cabergolin se daje od dana HCG-a (0,5mg dnevno kroz 8 dana) u visoko rizičnih pacijentica. Više je kontroliranih istraživanja istaknuto redukcijsku učinkovitost od \approx 50% za srednje tešku OHSS i ranu hiperstimulaciju (15% vs 50%), a tešku OHSS 0% vs 10% (Amir J.RM, 2015.). Metaanaliza 7 studija (Leitao FS, 2014.) je pokazala da cabergolin značajno umanjuje pojavnost OHSS-a za 60% (RR 0,38 CI 0,29-0,51), bez utjecaja na stopu trudnoća u svježem IVF-u (RR 1,02 0,78-1,34). Daljnim usporedbama utvrđena je prednost agonista dopamina u odnosu na albumin, prednisolon i coasting – za 30 do 70%.

Zaključak je da agonisti dopamina pouzdano reduciraju rizik OHSS-a, bez negativnog učinka na LBR, ako se radi svježih ET (snaga dokaza A). Značajno više rane od kasnih hiperstimulacija.

Postoje dokazi da sličan efekt ima i bromokriptin. Učinak cabergolina – metaanaliza:



Kalcij

Kalcij inhibira sekreciju renina, što dovodi do pada sinteze angiotenzina II i VEGF-a. Istraživanja su potvrdila redukciju incidencije srednje i teške OHSS, kada se na dan aspiracije i daljnja 3 dana daje kalcij u infuziji (10 ml 10% Ca glukonata u 200 ml fiziološke otopine). El-Khayat (FS 2015) je utvrdio redukciju OHSS-a (7% vs 23%) uz nepromijenjenu uspješnost IVF-a. Objavljene su i manje usporedne studije koje su istakle prednost i.v. kalcija nad kabergolinom, i dobar učinak u PCOS pacijentica.

Iako je premalo kontroliranih istraživanja. Smatra se da kalcij može reducirati učestalost hiperstimulacija (snaga dokaza B).

Freeze all postupak

Nova tehnologija u IVF/ICSI postupcima je zamrzavanje svih zametaka (ili oocita) u okolnostima agresivne stimulacije ovulacije i visokog rizika za OHSS. Takva **freeze all tehnologija** postala je prihvatljiva zbog napretka vitrifikacije (brzo zamrzavanje), tako da je preživljavanje i uspjeh odmrznutog embrio transfera (freeze embryo transfer- FET) isti ili bolji od svježeg ET. Odustajanjem od svježeg ET mogu se zamrznuti jajne stanice ili zameci u svim razvojnim fazama (najčešće stadij blastociste). Na se taj način omogućuje:

- **prevencija OHSS-a**
- **šire su i uspješnije metode liječenja OHSS-a**
- odgađa se ET za prirodni ciklus
 - bolji receptivitet endometrija i LBR

- bolji perinatalni pokazatelji nakon FET-a
- pristup je optimalan za
 - donacijske programe
 - preimplantacijsku gensku dijagnostiku/ probir
 - očuvanje osobne plodnosti
 - povišen preovulacijski progesteron

Kada se utvrdi visok rizik za OHSS i stvori odluka za freeze all postupak, najčešće se za ovulacijski okidač koristi agonGnRH ili dual trigger. Jasno to samo vrijedi za cikluse s antagonistima za supresiju endogenih hormona.

Brojni su radovi koji danas ističu nedvojbenu prednost freeze all postupka, odnosno FET-a, u odnosu na svježih ET. **Svakako zamrzavanje nije više povremeni** dodatak svježem IVF postupku.

Freeze all postupak	
prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> • prevencija OHSS-a • agGnRH za redukciju OHSS-a • receptivan endometrij • bolji rezultati <ul style="list-style-type: none"> - IR, CPR, LBR • bolji perinatalni pokazatelji • manje ektopičnih TR • bez učinka $\uparrow P_4$ • optimalno za donacije i očuvanje plodnosti 	<ul style="list-style-type: none"> • ostaje manji rizik OHSS-a • nije za sve pacijentice • premalo RCT • makrosomija djece • suboptimalna aspiracija (10-20%) • priprema endometrija za FET <ul style="list-style-type: none"> - bez konsenzusa • percepcija pacijenata • \uparrow vrijeme do trudnoće • trošak
samo uz vrhunski embriološki laboratorij	

RCT – randomised controled trials

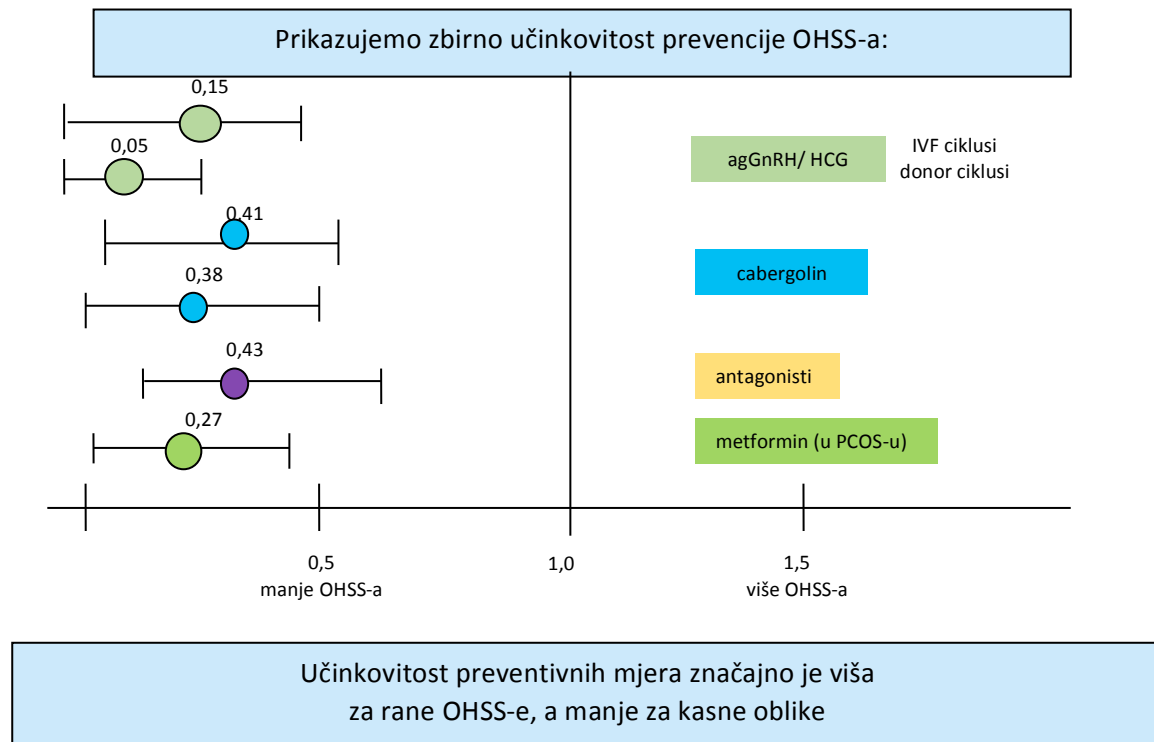
Nekoliko manjih RCT pokazalo je da kriopohrana umanjuje rizik OHSS-a, uz visoku uspješnost FET-a. Zanimljivo, Cochrane metaanaliza (D'Angelo 2007.) nije potvrdila učinkovitost zamrzavanja u redukciji hiperstimulacije. Smatra se da je razlog prerani timing te studije.

Roque je u dvije metaanalize (2013. I 2015.) potvrdio da je uspješnost freeze all postupka značajno viša od svježeg ET (LBR – OR 1,38 CI 1,1-1,6).

Temeljem ranih studija stvoreno je mišljenje da kriopohrana zametaka umanjuje rizik OHSS-a (snaga dokaza B).

Izbjegavanje HCG-a za potporu žutom tijelu

Odavno je dokazano da ponavljane doze HCG-a u fazi žutog tijela mogu u rizičnih pacijentica za 2 do 3 puta povisiti rizik težih i kasnih OHSS-a. Zato je današnja preporuka korištenje progesterona za potporu corpus luteum-a.



Što poslije preventivnih mjera?

Opisane preventivne mjere mogu biti primarno uspješne, a ovisno o metodi kliničar stvara odluku za mogući svježji embrio transfer. Kada se odlučujemo za ET tada je sigurnija kultura blastocita (peti dan- D5 ET) jer imamo više vremena za opservaciju pacijentice. Uobičajeni trigger su agonGnRH, rjeđe niža doza HCG bolusa. **Kod svježeg ET** uz rizik za OHSS preporučena su pravila:

- single embryo transfer -SET
- nastavak profilaktičkih lijekova
 - cabergolin, metformin, kalcij, aspirin
- intenzivna potpora žutom tijelu
- rano utvrđivanje trudnoća (inicijalni HCG)
- paziti na simptome i znakove OHSS-a
- **paziti na kasnu OHSS**
- razmotriti rizik i potrebu profilakse VTE-a.

Uvijek valja savjetovati umjereno mirovanje i ograničiti fizičke aktivnosti.

Postupak kod **odgođenog svježeg ET** (freeze all tehnologija) daje nam više vremena za opservaciju i proširene mogućnosti intervencija. Moguće mjere jesu:

- nastavak profilaktičkih lijekova i mjera
- primjena inhibitora sinteze hormona/ citokina

- cabergolin, bromocriptine
- antagGnRH
- inhibitori aromataze (Letrozol)*
- kombinacije
- umjerena potpora žutom tijelu
 - didrogesteron
- paziti na simptome i znakove OHSS-a
- eventualno primijeniti heparina.

*Letrozol nije u kliničkoj praksi za tu indikaciju

Blaga hiperstimulacija ima samoizliječenje za 7 do 14 dana (menstruacijom).

Neuspjela ili nepotpuna prevencija OHSS-a
zahtijeva monitoriranje te ambulantno ili bolničko liječenje

Postupci u ambulantom i bolničkom liječenju OHSS-a

Paracenteza

Progresivno nakupljanje **ascitesa** i posljedične tegobe najčešće su indikacija za paracentezu i evakuaciju peritonejske tekućine. Taj se zahvat može obavljati ambulantno ili uz hospitalizaciju. Transvaginalna punkcija uz kontrolu UZV-a je najčešće preporučljiva intervencija.

Nije utvrđen cirkulacijski rizik u mlađih žena u kojih se brzo ukloni veći volumen ascitesa. Ponekad je potrebno i višekratna paracenteza kako bi se poboljšalo opće stanje pacijentice. Opsežan ascites može biti udružen s hidrotoraksom (češće desno) transferom tekućine kroz ductus thoracicus. Zahvat se može obaviti transabdominalno, a rijetko je neophodna torakocenteza.

Paracenteza se provodi u 8 do 12% pacijentica sa OHSS-om, a prosječan volumen drenirane tekućine je 4800 ml ukupno. Smatra se da je optimalno pojedinačnom paracentezom odstraniti 2000-2500 ml.

Indikacije za paracentezu/ kuldocentezu jesu:

- opsežniji ascites- peritonejska tekućina oko crijeva
 - ozbiljna distenzija trbuha i bol zbog ascitesa
 - kompromitirano disanje
 - oligurija uz povoljnu nadoknadu tekućina, a zbog pritiskom kompromitirane perfuzije bubrega
 - brza ekstravazacija nakon primjene plazma ekspandera.
-
- kod utvrđenoh hidrotoraksa- torakocenteza

Postoje preporuke da se ponavljana kuldocenteza (svaka 1-3 dana) obavlja ambulantno uz rehidraciju. Opisana je prosječna potreba za 3,5 evakuacije ascitesa, s čime je 92% pacijentica izliječeno bez hospitalizacije. Paracentaza i evakuacija ascitesa ne umanjuje vjerojatnost IVF trudnoće.

Naša je preporuka da se pacijentice s opsežnim ascitesom, uz težu OHSS trebaju liječiti i pratiti u bolničkim uvjetima. Kuldocenteza se indicira individualno, prema nalazima i smetnjama, obavlja se češće višekratno. U jedne

pacijentice s teškim OHSS uz 15 paracenteza evakuirali smo ukupno 40L ascitesa.

Stručna društva preporučuju paracentezu kao koristan postupak u liječenju OHSS-a (snaga dokaza B).

Jednokratna ni višekratna paracenteza ne umanjuje uspjeh IVF-a.

U pacijentica s teškom OHSS-om i opsežnim ascitesom prosjek je:

- 11,5 dana hospitalizacije
- 4,5 paracenteza

Plazma ekspanderi (nadoknada volumena)

Nadoknada volumena krvi je primarna mjera u svakoj težoj hiperstimulaciji jajnika. Cilj je osigurati vitalno potreban volumen i preusmjeriti tekućine iz ekstravaskularnog u intravaskularni prostor.

Za to se mogu koristiti:

- **Kristaloidne otopine**
 - fiziološka izotonička otopina
 - Ringer laktat
 - hipertonička fiziološka otopina (7,5%)
- **koloidne otopine** – su bolji izbor
 - dextrani
 - HES
 - albumin.

Veće količine (>1,5 L) mogu utjecati na koagulaciju. **Hidracija** je imperativ u OHSS-u s hipovolemijom. Brzo se nadoknađuje 500-1000 ml tekućine intravenski, a naknadno prema željenoj diurezi (>30 ml na sat), jasno uz prelazak na peroralnu nadoknadu.

Nakon paracenteze i opsežnije drenaže ascitesa uvijek treba razmotriti istovremenu hidraciju.

Zanimljivo, kod hidracije OHSS pacijentice nije lako odabrati učinkovit i bezazlen način. Češće se kao prvi izbor preporučuju **koloidi**.

Dextran (5% dekstroza u fiziološkoj otopini). To je bezazlen odabir nadoknade tekućine. Ona ima i blagi antitrombotički učinak. Rizik je brzi gubitak (ponovni izlazak) tekućine i pojačanje ascitesa.

Albumin je ranije bio popularno sredstvo za koje se vjerovalo da djeluje profilaktički i terapijski na OHSS. Korišten je 25% albumin (250 ml) dva do 4 puta dnevno. Kao profilaksa primjenjen je u vrijeme aspiracije oocita jednokratno. Terapijski se albumin daje višekratno ovisno o hipovolemiji i hipoalbuminemiji. Izvještaji o učinkovitosti vrlo su različiti, a isticala se mogućnost pogoršanja ascitesa i bolesti. Aboulghar (2002.) je u Cochrane metaanalizi 5 RCT-a objavio da profilaktički primjena albumina značajno reducira razvitak OHSS-a (OR 0,28 CI 0,11- 0,73). Ipak, sve je više novih i kontroliranih RCT-a koji nisu dokazali učinkovitost i korist albumina (Bellver, HR 2003).

Kontroverzni izvještaji o potencijalnoj koristi albumina nastavljaju se i danas. Youssef (Cochrane s.r. 2016) je istaknuo osmotske i transportne osobine albumina (veže i inaktivira vazoaktivne citokine).

Doza od 50 grama albumina povlači iz ekstracelularnog prostora u 15 min 800 ml tekućine. U 9 RCT-a primjena albumina u 1867 žena s ascitesom reducirala je OHSS s 12% (placebo) na 6-9% (uz samo 1 anafilaksiju):

OR 0,67 (CI 0,47- 0,95)

Zabrinjava utvrđen pad trudnoća (40% vs 32%) u pacijentica tretiranih albuminom:

OR 0,72 (CI 0,55- 0,94)

Hydroxyethyl starch solution (HES) nema bioloških osobina i zbog toga ni rizika. Smatra se pouzdanom alternativom albuminu. Intravenska doza od 500 ml (6% HES) umanjuje rizik od OHSS-a (16% vs 5%):

OR 0,27 (CI 0,12- 0,59)

U navedenoj Cochrane-ovoj metaanalizi nije utvrđen negativni učinak na IVF uspjeh. Mnogi ga stavljaju u prvu liniju terapije (Humaidan 2010).

Istaknuto je da je HES značajno uspješniji u redukciji OHSS-a od placeba i albumina (OR 0,12 CI 0,04-0,4).

U više radova utvrđena je prednost HES-a nad albuminom. I taj je pristup postao kontroverzan, i u nekim je zemljama HES zabranjen (UK). Utvrđen je naime povišen mortalitet kada se taj koloid daje kritičnim pacijenticama sa sepsom.

Manitol je treći testirani plazma ekspander u metaanalizi. Ima prirodne osobine (osmotsko – diuretske), te je dobar protektor bubrega i mozga. Reducira teži OHSS za polovicu:

OR 0,38 (CI 0,22- 0,64).

Rijetke nuspojave su urtikarije.

Slične metaanalize provedene ranije, nisu utvrdile značajniju korist albumina u redukciji učestalosti OHSS-a:

Venetis 2011 OR 0,80 (CI 0,52- 1,22) 8 RCT

Jee 2010 OR 0,80 (CI 0,57- 1,12) 9 RCT.

Ipak i danas se daje prednost koloidnim otopinama nad kristaloidima. Svakako je najbezazleniji **dextran**, ali njegov učinak je problematične trajnosti.

Zaključno je da nema dovoljno dokaza da plazma ekspanderi sami učinkovito prijeće (liječe) OHSS (snaga dokaza C).

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 100 mg (u IVF ciklusu)	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
Odgadanje (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.

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 hiperstimulacije

Pacijentice sa znakovima OHSS-a liječe se prema težini bolesti i ranije procijenjenom riziku:

- ambulantno ili
- bolnički.

Ambulantni postupak

Pacijentice sa blažim oblikom (mild) hiperstimulacije tretiraju se ambulantno. Briga se sastoji od kontinuiranog praćenja i znakova, te pravodobne dijagnoze pogoršanja. Dovoljni su analgetici, kontinuirani unos tekućina i diureze. Valja izbjegavati intenzivniju tjelovježbu i spolne odnose. Blaga OHSS je česta i samoizlječiva. Kroz dva tjedna povremeno se kontrolira opseg trbuha, prirast tjelesne težine i UZV nalaz. Pad volumena cista i jajnika ukazuje na prolazno i bezazleno stanje. Za pacijentice koje se tretiraju ambulantno dovoljna su prosječno 4 pregleda.

Pogoršanja OHSS-a uz srednji oblik (moderate) bolesti zahtijeva svakodnevnu pažnju i redovite pretrage, jer se u trećine pacijentica može razviti teška hiperstimulacija. I te se pacijentice prate ambulantno, ali intenzivnije. Često su potrebni antiemetici i snažniji analgetici. Obavezan je češći fizikalni pregled, svakodnevno mjerenje diureze, težine i opsega trbuha, kao i redovite (svaka 1-2 dana) laboratorijske analize hematokrita, elektrolita i bubrežne funkcije. Ultrazvukom se ocjenjuje pogoršanje ascitesa. Također je važno:

- dnevni unos tekućina najmanje 1L, eventualno uz dodatak elektrolita (rehidromix ili sl.)
- poticati blage fizičke aktivnosti, a ne ležanje da se ne povisi rizik za VTE
- paziti na brzi porast tjelesne težine (>800 gr/ dnevno)
- bilježiti diurezu
- kada se procijeni povišen rizik za VTE primijeniti heparin.

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. **Bol** se umanjuje paracetamolom i oralnim opijatima, a **NSAID-e** (nesteroidne protuupalne lijekove) treba izbjegavati jer oni mogu kompromitirati funkciju bubrega.

Indikacije za hospitalizaciju:

- teški oblik i kritična OHSS
- brzo pogoršanje bolesti – uz ambulantne intervencije
- opsežan ascites
- nezadovoljstvo ambulantnim tretmanom
 - bol, povraćanja
 - volumena krvi
 - praćenjem pacijentice
- sumnja na komplikacije OHSS-a.

U bolničkim uvjetima stimulira se multidisciplinarni pristup. Kritična OHSS zahtijeva početnu brigu u intenzivnoj njezi.

U 30% pacijentica moderate OHSS prelazi u severe OHSS

Bolničko liječenje

Napredak bolesti i pogoršanje nalaza, težak oblik OHSS-a, zahtjevaju hospitalizaciju s intenzivnijim monitoriranjem i terapijom. Iako ne postoji apsolutna indikacija, primitak u Kliniku sugeriraju slijedeća stanja:

- brzo pogoršanje simptoma i znakova (u 1-2 dana)
- jake mučnine i povraćanja
- ozbiljna trbušna bol
- uznapredovala oligurija/anurija
- opsežan ascites
- cirkulacijski poremećaji
- poremećaji disanja (dispneja)
- loši laboratorijski testovi
 - disbalans elektrolita ($\text{Na} < 135 / \text{K} > 5,0$)
 - hemokonzracija (hematokrit $> 45\%$)
 - leukociti > 15.000
 - povišeni testovi jetre
 - kompromitirana funkcija bubrega
 - kreatinin/ kreatinin clearance.

Obavezno u monitoriranju jesu pretrage:

- vitalni znakovi (više puta dnevno)
- dnevne pretrage
 - tjelesne težine
 - opseg trbuha
 - unos/ iznos tekućina
 - UZV pregled
 - KKS, elektroliti, funkcije bubrega/ jetre
 - puls oksimetrija
- pluća – po potrebi
- zgrušavanje.

Kod OHSS-a uvijek razmotriti mogućnost torzije i rupture jajnika, krvarenje u trbuh.

Od žurnih intervencija u hospitaliziranih pacijentica s težim OHSS-om, neophodni su postupci koje navodimo.

Teška i kritična OHSS uvijek zahtijeva multidisciplinski pristup, intenzivno monitoriranje i istovremenu primjenu više terapijskih mjera.

To jesu:

Hidracija- nadoknada volumena krvi

Opisano je ranije. Cilj je nadoknaditi hipovolemiju uz što trajniji učinak bez dodatnih rizika. Rukovodimo se kliničkim pokazateljima, hematokritom, diurezom i nalazom laboratorijskih testova. Jasno i ocjenu volumena ascitesa. Vodi se briga o acido- baznom statusu. Nakon primarne korekcije volumena krvi prelazi se na oralni unos tekućina.

Evakuacija ascitesa

Paracentezu smo opisali. U pravilu se ponavlja dok se ne uspostavi hemodinamski balans i normaliziraju nalazi ekstravazacije. Rijetko je potrebna evakuacija hidrotoraksa.

Antikoagulantno liječenje

Razlikujemo preventivni i terapijski pristup riziku za VTE. Kod OHSS-a obraćamo pažnju na tipične i atipične simptome i znakove tromboze (bolovi u gornjem dijelu tijela, vratu, neurološke smetnje i dr.) Već je naveden visok rizik uz OHSS i IVF trudnoću. Valja kontrolirati čimbenike koagulacije u krvi.

U svih teških oblika OHSS-a s ascitesom započinje se svakodnevna profilaksa niskomolekularnim heparinom – NMH (ambulantno ili hospitalno). Heparin se daje do izliječenja ili do 12. tjedana trudnoće. Heparin se preventivno daje i u pacijentice sa srednjom OHSS-om kada postoje i dodatni rizični čimbenici. Sumnju na VTE postavljamo i kod neuroloških smetnji. Profilaktičke i terapijske doze heparina su različite. Dokazana tromboza zahtijeva intenzivan pristup.

Antibiotici

Upale su čest pratilac OHSS-a što pokazuju klinički i laboratorijski nalazi u trećine pacijentica. Antibiotici se daju ciljano ili prema iskustvu, često i trojna terapija širokog spektra djelovanja. Jasno je da urinokultura, hemokultura i dr. mogu točnije odrediti ciljane antibiotike.

Diuretici

Diuretici se **ne trebaju davati** u ranoj fazi teškog OHSS-a. Prerana uporaba može pojačati hipovolemiju i hemokoncentraciju, te njihove posljedice (VTE i drugo). Diuretici su dopušteni kada se ostvari povoljan cirkulacijski volumen (hematokrit <38). Daju se i kod oligurije istovremeno s nadoknadom tekućine.

Postoje preporuke za primjenu **dopamina** u infuziji za poticanje diureze dilatacijom žile bubrega i povišenjem protoka (preporučena niska doza 0,18 mg/kg/h).

Hiperkalijemija- korekcija elektrolita/ acidobaznog statusa

Za korekciju kalija rabi se obavezno:

- inzulin i glukoza
- albuteral
- Ca glukonat.

Ostale mjere i liječenje

Ostale bolničke mjere ili postupci u intenzivnoj njezi ovise o stanju pacijentice i nalazima.

Odabir dodatnih lijekova i postupaka ovisi i o planu za svježi embrio transfer (ili je on učinjen). Ako smo se odlučili za zamrzavanje svih zametaka (oocita), terapijske se mogućnosti šire, a uspjeh IVF-a veći uz FET. Iako bez konsenzusa i konzistentnih dokaza, dodatni lijekovi koji mogu ublažiti i skratiti izraženi OHSS jesu:

- **agonisti dopamina**- cabergolin
- **antagonisti GnRH**
- **inhibitori aromataze**- letrozol

Već je ranije istaknuto da je cabergolin (a i bromocriptin) inhibitor aktivnosti VEGF-a. Antag GnRH i letrozol mogu zakočiti steroidogenezu i reducirati proizvodnju estradiola koji je važan kofaktor u patofiziologiji OHSS-a. Ponavljamo da letrozol zbog premalo kliničkih dokaza nije u preporukama stručnih društava.

Preporučljiva je i kombinacija:

Cabergolin 0,5 mg/ 8 dana + antagGnRH/ 2-3 dana

Mi imamo vrlo dobro iskustvo s navedenom dodatnom terapijom. Koristimo cabergolin sam ili uz dodatak antagonista i kalcija. Letrozol kroz 6-8 dana pokazao se također učinkovit u ublažavanju OHSS-a.

Kada bolest unatoč terapije napreduje i vitalno ugrožava pacijenticu posizemo za krajnjim mjerama:

- prekid trudnoće (kod kasnog OHSS-a)
- kirurške intervencije.

Kirurški zahvat je indiciran kod:

- torzije jajnika
- rupture cista jajnika
- intraabdominalnog krvarenja
- ektopične trudnoće
- akutne upale u zdjelici
- vitalne ugroženosti (uz sve konzervativne mjere)
 - resekcija jajnika.

Kirurško liječenje može biti laparoskopski ili laparotomijom. Poseban je oprez potreban prilikom zahvata na velikim jajnicima prepunim cista zbog otežane hemostaze. U Klinici u Petrovoj smo samo 3 puta (u 40 godina) resecirali jajnike kod kritične OHSS-e.

Trudnoća nakon OHSS-a može biti komplicirana pre-eklampsijom (21% vs 9%) i prijevremenim porođajem (36% vs 11%). Nije utvrđeno da su češći rani spontani pobačaji. Već je naglašeno da je kod OHSS-a i rane trudnoće značajno povišen rizik za tromboze.

Prikazujemo sažeto i kliničko odlučivanje kod težih OHSS-a:

Obavezne mjere ovisno o izraženosti	Dodatno uz freeze all
<ul style="list-style-type: none"> • evakuacija ascitesa • hidracija • heparin • korekcija elektrolita • analgetici/antiemetik 	<ul style="list-style-type: none"> • cabergolin • antagGnRH • letrozol • kalcij • kombinacije
Po potrebi	Uz svježi ET
<ul style="list-style-type: none"> • diuretici • antibiotici 	<ul style="list-style-type: none"> • cabergolin • kalcij • aspirin • glukokortikoidi

Valja još jednom naglasiti da su u ovoj postupnik uvrštene intervencije koje se temelje na našem iskustvu. One nisu štetne, imaju dobar učinak na redukciju OHSS-a, ali **nisu preporučene** od uglednih stručnih društava jer je nedovoljno kontroliranih istraživanja.

Primarna/ rizici	Sekundarni/ i liječenje
<ul style="list-style-type: none"> • Osobine pacijentice <ul style="list-style-type: none"> - mlađe žene < 35g - mršavije, alergije, KVB - PCOS - PCOM - hiperandrogenizam - idiopatski sterilitet • Biljezi rezerve jajnika <ul style="list-style-type: none"> - AMH > 25 pmol/L - AMH > 40 pmol/L visok rizik - AFC >25 • Prijašnja stimulacija/ IVF <ul style="list-style-type: none"> - komplikacije • Sadašnja SO za IVF <ul style="list-style-type: none"> - viša doza FSH/ HCG trigger - E₂>4000 pg/ml - agonist GnRH ciklusi - >13 folikula po jajniku - >25 folikula > 12 mm - >20 oocita - HCG potpora CL - više embrija u ET - trudnoća uz IVF 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonist gnRH ciklus * • Metformin (za PCOS)* • Agonisti Dopamina * <ul style="list-style-type: none"> - Dostinex 0,5mg/ 5 dan • Agonist gnRH trigger* • Blaga SO • Aspirin protect • Kalcij • Redukcija HCG bolusa • Single ET • Freeze all postupak • Odgađanje HCG-a/ coasting • Evakuacija ascitesa • Plazma ekspanderi • Profilaksa venskih tromboza • Odustajanje od IVF-a/ ciklusa

* snaga dokaza učinkovitosti A

KVB- kardiovaskularne bolesti; CL- corpus luteum; E₂- estradiol

Simptomi i znakovi	Postupak
<ul style="list-style-type: none"> • Ocjena hipovolemije i ascitesa <ul style="list-style-type: none"> - UZV nalaz ascitesa <ul style="list-style-type: none"> * količina i znakovi pogoršanja * veličina jajnika > 10 cm - distenzija trbuha, pritisak na abdominalne organe, dijafragmu, bol - otežano disanje, mučnina - hipotenzija - porast opsega i težine dnevno (>1000 grama) - nesrazmjer unosa i iznosa tekućine (> 1L) • Hemokonzracija <ul style="list-style-type: none"> - porast hematokrita > 45% • Disbalans elektrolita <ul style="list-style-type: none"> - pad Na i porast K - osmolalitet < 282 osm/kg • Funkcija bubrega i jetre <ul style="list-style-type: none"> - oligurija (<600 ml/dn) - kreatinin, jetreni testovi • Hiperkoagulacija <ul style="list-style-type: none"> - fibrinogen, D-dimeri • Upala <ul style="list-style-type: none"> - L viši od 20, CRP↑ - temperatura • Hidrotorax <ul style="list-style-type: none"> - RD sindrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadoknada tekućina- volumena <ul style="list-style-type: none"> - fiziološka otopina - Ringer - Dextran → 1-2 l/dn - HES, elektroliti - albumini 2x250ml (25%) • Paracenteza- evakuacija ascitesa <ul style="list-style-type: none"> - 2-2,5 l odjednom - 4-5 l ukupno/prosjek - svaka 2-3 dana/1-4 puta • Heparin NM • Diuretici <ul style="list-style-type: none"> - oligurija uz Htc < 40% • Antibiotici • Kod freeze all <ul style="list-style-type: none"> - letrozol - antag GnRH • Lijekovi <ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol, antiemetik - Cabergolin - Aspirin, kalcij - glukokortikoidi • Torakocenteza- rijetko • Kirurgija <ul style="list-style-type: none"> - kod torzije, krvarenja • Hospitalizacija <ul style="list-style-type: none"> - 11,5 dana prosjek

CRP- C reaktivni protein; RD- respiratorni distres; NM- niskomolekularni

Rizik za tromboembolije uz COVID-19

Pacijentice koje se liječe stimulacijom ovulacije i IVF/ICSI- jem su u određenom povišenom riziku za venske i arterijske tromboembolije (VTE, ATE). Rizici te populacije jesu:

- stimulacija ovulacije (SO) i visok estradiol
- debljina pacijentica ($\approx 30\%$)
- PCOS ($\approx 30\%$)
- HCG trigger i porast VEGF-a
- hiperstimulacija jajnika (OHSS)
- ascites- peritonejska tekućina (OHSS).

Dodatan rizik je rana trudnoća nakon IVF-a uz OHSS. COVID-19 može predisponirati venske i arterijske tromboze. Zbog ekscesivne upale, hipoksije, imobilizacije i finalno diseminirane (difuzne) intravaskularne koagulacije (DIC). Ozbiljne komplikacije u intesive care unit (ICU) mogu biti cerebrovaskularni inzult i smrt, čak i u mlađih ljudi. Nije razjašnjeno jesu li primarni poremećaji hemostaze ili su VTE/ ATE posljedica- citokinske oluje. Dodatan rizičan čimbenik može biti antifosfolipidni sindrom.

Učestalost tromboembolija u pacijenata s COVID-19 infekcijom je 7-8%, dok se incidencija u kritičnoj fazi bolesti (ICU) penje na 20-30% za VTE, a 3,7% za ATE. Najčešća je fatalna komplikacija plućna embolija ($\approx 25\%$). Ističe se da je učestalost od 7,5% VTE uprkos tromboprolaksi.

Od nalaza ističemo:

- povišeni D- dimeri
- trombocitopenija (blaga do umjerena)
- povišeni
 - protrombinsko vrijeme
 - trombinsko vrijeme
 - fibrin raspadni produkti (FDP)
- povišen feritin
- povišen CRP (hs CRP) i Il-6
- CT- angiografija.

U pacijentica koje liječimo s SO i IVF-om u doba rizika za COVID-19 potrebna je stoga maksimalna pažnja na profilaksu i prevenciju OHSS-a. valja napomenuti da i COVID-19 povisuje permeabilnost žila.

Kod najmanje sumnje na COVID-19 svakako se odustaje od embrio transfera i primjenjuje freeze all tehnologija. Valja izbjeći trudnoću i kasnu OHSS.

Uz rizik za OHSS (sa ili bez sumnje na COVID-19) valja:

- primijeniti **profilaksu** tromboza (NM heparin, Pigrel ?- oralni antikoagulant)
- reducirati **estradiol** (letrozol, antag GnRH)

- reducirati **VEGF** (agonisti dopamina, anti- VEGF lijekovi)
 - Bevacizumab ima CV rizike

Kod primjene VTE profilakse uvijek valja paziti na balans antikoagulacije i krvarenja.

Literatura

1. Šimunić V. i sur. Ginekologija, Ljevak, Zagreb, 2002.
2. Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija; Neplodnost- IVF, Školska knjiga, Zagreb, 2012.
3. Scott RL. Ovarian hypertimulation syndrome, Medscape, 2016.
4. Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10 Suppl):S301-6.
5. Practice Committee ASRM: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline, *Fertil Steril.* 2016 Dec;106(7):1634-1647.
6. Royal College of Obstetricians/ Gynaecologists. The management of ovarian hypertimulation syndrome. Green- top Quideline 5, 2016.
7. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010;94(2):389-400.
8. Practice Committee ASRM. Ovarian hypertimulation syndrome 2008, *Fertil Steril* 90/3:s188-s193.
9. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(2):70-5.
10. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril.* 2000;74(3):429-38.
11. Rosenwacks Z i PM Wassarman Human fertility Springer, New York, 2014.
12. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* 2016 Jun.
13. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, et al. Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1685-91.
14. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1416-25.
15. Practice Committee ASRM. Role of metformin in PCOS patients. *Fertil Steril* 2017;108:426-441.
16. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2006;85(1):112-20.
17. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006.
18. D'Angelo A1, Amso N "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3).
19. Garcia-Velasco JA. How to avoid ovarian hyperstimulation syndrome: a new indication for dopamine agonists. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 2:71-5.
20. Ozgun MT, Batukan C, Oner G, Uludag S, Aygen EM, Sahin Y. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(11):656-8.
21. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(1):95-100.
22. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):471-82.
23. Amarín ZO1 Bilateral partial oophorectomy in the management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. An aggressive, but perhaps life-saving procedure. *Hum Reprod.* 2003;18(4):659-64.
24. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(1):160-7.
25. Bellver J, Muñoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2003 Nov;18(11):2283-8.
26. Aboulghar M1, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2).
27. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 1999 Jun;14(6):1421-5.
28. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 31.

29. Leitao VM1, Moroni RM1, Seko LM1, Nastri CO2, Martins WP3. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2014;101(3):664-75.
30. Youssef MA, Al-Inany HG, Evers JL, Aboulghar M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16.
31. D'Angelo A1, Amso N. Embryo freezing for preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
32. The New England Journal of Medicine Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City, April 17, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2010419, <https://www.nejm.org/>
33. Medscape Finding the Right Balance in COVID-19 Thromboprophylaxis, Patrice Wendling April 24, 2020 https://www.medscape.com/index/list_11861_0
34. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.