

ЗНАЧАЈ ВАЗОДИЛАТАЦИЈЕ АРТЕРИОЛА ЈАЈНИКА У ПАТОГЕНЕЗИ ОВАРИЈУМСКОГ ХИПЕРСТИМУЛАЦИОНОГ СИНДРОМА

Младенко ВАСИЉЕВИЋ, Миленко ПРОРОЧИЋ, Лидија ТАСИЋ, Бранко СТАНИМИРОВИЋ,
Светлана ДИКИЋ, Весна МАНДИЋ, Драган ЈЕРЕМИЋ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Хиперстимулациони синдром јајника је компликација стимулације овулације најчешће када се примењују гонадотропини, а јавља се код болесница које су укључене у програм фертилизације *in vitro*. Тачан механизам настанка овог синдрома још није разјашњен. Сматра се да је основни патогенетски механизам његовог настанка вазодилатација артериола и капилара јајника. Вазодилатација настаје под утицајем одређених медијатора који се ослобађају у јајнику. Вазодилатирани крвни судови постају пермеабилни. Ослобођени медијатори у јајнику још више повећавају пермеабилност вазодилатираних крвних судова јајника и долази до изласка интраваскуларне течности у екстраваскуларни простор, доводећи, при том, до хиповолемије, едема и асцитеса. Хиповолемија изазива смањену перфузију бубрега. Долази до повећане реапсорпције соли и воде у тубулима бубрега и развика олигурије. Због смањеног волумена артеријске крви, долази до стимулације система ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатичког нервног система и антидиуретског хормона. Активација симпатичког нервног система преко бета адренергичких рецептора стимулише отпуштање ренина и лучење алдостерона. Ренин стимулише отпуштање ангиотензина I, који се трансформише у ангиотензин II. Ангиотензин II повећава притисак и стимулише лучење алдостерона. Код болесница с овим синдромом повећана је концентрација ендотелина и натриуретског пептида у плазми. Ендотелин је снажан вазоконстриктор који повећава лучење ренина, алдостерона, катехоламина, антидиуретског хормона, атријумског натриуретског пептида и појачава вазоконстрикциони ефекат норепинефрина и ангиотензина II. Повећање броја тромбоцита са повећањем фактора коагулације крви и са хипервискозношћу крви код тешког облика овог синдрома може довести до развоја интраваскуларне тромбозе. Лечење се састоји у одржавању циркулационе функције, тј. у повећању ефективне запремине артеријске крви применом експандера плазме.

Кључне речи: оваријумски хиперстимулациони синдром; индукција овулације; хумани менопаузни гонадотропин; вазодилатација артериола јајника

УВОД

Оваријумски хиперстимулациони синдром (OHSS) је јатрогена компликација изазивања овулације хуманим менопаузним гонадотропином и хуманим хориогонадотропином [1, 2]. Може да представља тешко стање, па чак и да доведе до смрти болеснице. Према тежини клиничке слике разликују се благ, умерен и тежак облик овог синдрома. Ова компликација се јавља код болесница које се подвргавају техникама асистираних репродукције [3]. Тешка форма OHSS се јавља код 0,5-5% оболелих жена [4]. Учесталост овог синдрома код болесница са полицистичним јајницима код којих је овулација стимулирана хуманим менопаузним гонадотропинима била је 16,6% [5], а код болесница код којих је овулација стимулирана аналогима хормона који ослобађа гонадотропин и хуманим менопаузним гонадотропинима била је 10% [6]. Код болесница укључених у програм вантелесне оплодње код којих је овулација стимулирана хуманим менопаузним гонадотропинима учесталост OHSS је била 8,5%, а код болесница код којих је овулација стимулирана применом аналога хормона који ослобађа гонадотропин и хуманих менопаузних гонадотропина 7,6% [7]. Учесталост OHSS код болесница код којих је овулација стимулирана применом рекомбинованих гонадотропина, као што је рекомбиновани фоликулостимулирајући хормон (*r-FSH*), може бити од 1,2% [8] до 6,3% [9]. Ова учесталост је слична оној која се јавља код стимулације овулације применом високопречишћених хуманих менопаузних гонадотропина.

ПАТОГЕНЕЗА

Узроци настанка хиперстимулационог синдрома јајника нису још довољно разјашњени. Код болесница с овим синдромом јајници на стимулацију реагују стварањем великог броја фоликула, који прелазе у цисте, долази до васкуларних и биохемијских промена и до изласка течности из интраваскуларног у екстраваскуларни простор. Овај синдром се развија када фоликули достигну матурацију и лутеинизацију, као одговор на хумани хорионски гонадотропин или лутеинизирајући хормон. Сматра се да је основни патогенетски механизам настанка овог синдрома вазодилатација артериола и капиларних крвних судова јајника. Вазодилатација настаје под утицајем одређених медијатора који се ослобађају у јајнику. Вазодилатирани крвни судови постају пермеабилни. Ослобођени медијатори у јајнику још више повећавају пермеабилност дилатираних оваријумских крвних судова. Фактор раста васкуларног ендотела, интерлеукини и простангландини се сматрају медијаторима који изазивају повећање васкуларне пермеабилности [10]. Велике концентрације естрадиола такође повећавају пермеабилност крвних судова. Због повећане пермеабилности крвних судова јајника, долази до изласка интраваскуларне течности у екстраваскуларни простор [1, 11]. То изазива асцитес уз смањење интраваскуларног волумена. Прелазак течности и протеина из интраваскуларног простора у абдоменску шупљину доводи до хиповолемије и хемоконцентрације. Хиповолемија изазива смањење перфу-

зије бубрега, стимулацију тубула бубрега да реасорбују воду и со, доводећи до олигурије и ретенције натријума [11]. Хемодинамски поремећаји могу бити тако јаки, да настане хиповолемијски шок и акутна инсуфицијенција рада бубрега, а може се развити и респирациони дистрес синдром. Хемоконцентрација и повећање вискозности крви повећавају склоност ка стварању тромбоемболија [12].

Предиспонирајући фактори за настанак овог синдрома су: обољење полицистичних јајника [13], велики број фоликула на јајнику и велике концентрације естрадиола у плазми ($\geq 4000 \text{ pg/ml}$) на дан примене хуманог хорионског гонадотропина, мали индекс масе тела, хиперандрогенизам, хипотиреоидизам, настала трудноћа, примена хуманог хорионског гонадотропина за подстицање овулације, старост до 35 година, циркулациона дисфункција јајника и мутације у рецептор-гену за фоликулостимулирајући хормон [14]. Код две трећине болесница овај синдром је истовремено удружен са трудноћом.

Механизам ретенције воде и соли

Смањење запремине телесних течности покреће рефлекс за регулацију волумена и долази до ретенције натријума и воде у бубрезима [15]. Око 85% укупног волумена крви се налази у венској циркулацији, а само око 15% у артеријској [16]. Вазодилатација периферних артерија, као што је то у *OHSS*, доводи до смањења артеријског пуњења и тиме активира хемодинамске и хормонске компензаторне механизме, који доводе до ретенције натријума и воде [17].

Хомеостатски одговор на артеријску хиповолемију

Неурохуморални компензаторни одговор на недовољну количину крви у артеријама укључује брзу активацију система ренин–ангиотензин–алдостерон, симпатичког нервног система и неосмотску активацију антидиуретског хормона [18]. Смањење артеријског крвног притиска откривају барорецептори. Долази до повећања реасорпције натријума и воде тубула бубрега. После тога се покреће симпатички еферентни адренергички импулс, чији ефекат се остварује директним дејством катехоламина, пре свега, норепинефрина. Он изазива повећање фреквенције рада срца и појачану контрактилност срца, као и вазоконстрикцију у периферним артериолама [19].

Систем ренин–ангиотензин–алдостерон је главни механизам регулације крвног притиска и биланса електролита. Бубрези отпуштају ренин као одговор на снижење артеријског притиска у бубрезима или реасорпцију натријума у дисталним тубулама. Ренин стимулише отпуштање ангиотензина *I*, који се трансформише у ангиотензин *II*. Ангиотензин *II* подиже притисак, доводећи до вазоконстрикције артериола, и стимулише лучење алдостерона [20]. Смањење волумена крви или притиска утиче на повећање плазматског антидиуретског хормона. Он повећава реасорпцију воде у тубулама бубрега и изазива

контракцију глатке мускулатуре крвних судова [18]. Остале вазоактивне материје које одржавају артеријски притисак су простангландини, агријумски натриуретски пептид и ендотелини.

Простангландини се синтетишу у артериолама гломерула бубрега и регулишу степен реналне перфузије и гломерулске филтрације. Простангландини *E2* и *I2* имају јако вазорелаксантно дејство на артериоле бубрега и антагонизују бубрежни вазоконстрикциони ефекат ендогених вазоактивних материја [21, 22]. Атријумски натриуретски пептид има вазодилатационо и натриуретско дејство [23]. Ендотелин 1 и 2 имају снажно вазоконстрикционо дејство. Ослобађање ендотелина 1 стимулишу хипоксија, ендотоксини и вазоактивне супстанције [24].

Промене у неурохуморалном систему

Концентрација ренина, ангиотензина и алдостерона је значајно повећана у *OHSS*. Поједини аутори сматрају да је хиперстимулација јајника примарни извор хиперенинизма, док други сматрају да је то секундарни догађај у овом синдрому [25]. Отпуштање реналног ренина и лучење антидиуретског хормона су стимулирани симпатичким нервним системом [18]. Ширење зида крвног суда је значајан стимулус за стварање ендотелина и отпуштање из ендотела, а оно је јако изражено у стањима хипердинамске циркулације, као што је *OHSS* [26].

Стање функције бубрега

Проучавајући функцију бубрега у *OHSS* утврђено је да болеснице имају олигурију, смањену екскрецију натријума урином и хипонатремију дилуционог порекла због ретенције воде. Ретенција воде настаје због повећања концентрације антидиуретског хормона у плазми, који повећава реасорпцију воде у тубулама бубрега. Повећана ретенција натријума у тубулама бубрега настаје због активације система ренин–ангиотензин–алдостерон и симпатичког нервног система. Повећање нивоа антидиуретског хормона настаје због смањења осмоларитета плазме [18]. Концентрација серумског креатинина је нормална код болесница с *OHSS*. Настајање инсуфицијенције рада бубрега спречава повећано лучење простангландина *E2* и простаглицлина у бубрезима, који су ренални вазодилататори и антагонисти ангиотензина *II* и норепинефрина [27].

Хематокрит, леукоцити и тромбоцити код тешког облика хиперстимулационог синдрома јајника

Хематокрит је показатељ тежине *OHSS*. Код болесница с повећаним вредностима хематокрита утврђен је повишен ниво плазматског ренина, алдостерона, норепинефрина и антидиуретског хормона. Број леукоцита је повећан код болесница с *OHSS*, али није повезан са тежином овог синдрома. Повећање тром-

боцита код тешких облика *OHSS*, заједно са повећањем фактора коагулације и у комбинацији с хипервискозношћу крви, може довести до интраваскуларне тромбозе. Код болесница с *OHSS* забележен је повишен ниво интерлеукина 1 и 6 и фактора туморске некрозе [28]. За настанак тромбоемболије код *OHSS* значајно је активирање моноцитног ткивног фактора. Он гради комплекс са фактором VII, формирајући моћан прокоагулант који може брзо активирати факторе IX и X. Активирани фактор X доводи до стварања тромбина, који потенцира стварање фактора IXa. Повећано стварања показатеља тромбина и фибрина забележено је код болесница с тешким обликом *OHSS* [29].

ЛЕЧЕЊЕ

Превенција развоја *OHSS* је најуспешнија терапија. У превенцији је најважније праћење повећања вредности естрадиола у плазми, као и ултразвучни надзор стимулираних циклуса [30]. Болеснице с лаким обликом *OHSS* не морају се болнички лечити, већ могу бити само амбулантно надгледане, док болеснице с тешким обликом *OHSS* морају бити болнички лечене и строго контролисане. Потребно је контролисати број еритроцита и тромбоцита, ниво хематокрита, уреје, рест-азота, електролита, алкалну резерву, факторе коагулације, урадити пробе на јетри, одредити укупне протеине, количину и специфичну тежину мокраће, урадити ултразвук јајника и мале карлице и тест на трудноћу [31]. Лечење би требало да буде усмерено на одржавање циркулационе функције и мобилизацију течности из абдомена [22]. Препоручују се смањен унос натријума и интравенска примена диуретика који имају кратак фармаколошки и моћан натриуретски ефекат ради подстицања спонтане диурезе и екскреције натријума [22]. Преписивање експандера плазме, хуманих албумина и свеже смрзнуте плазме ради повећања ефективне запремине артеријске крви чини суштину терапије [34]. Код болесница са већом количином асцитеса врши се абдоменска пункција. Примена антагониста ангиотензина или инхибитора ангиотензин-конвертујућег ензима може довести до тешке хипотензије. Примена ових лекова доводи до смањења крвног притиска у стању смањеног волумена артеријског система, што изазива смањење минутног волумена или периферне вазодилатације [17, 33].

Примена нестероидних антиинфламационих лекова изазива нежељене ефекте на бубрезима због инхибиције синтезе простагландина. Проток крви у бубрезима и гломерулска филтрација се одржавају управо захваљујући вазодилатационом дејству простагландина. Када се протективна улога простагландина супримира овим лековима, долази до оштећења реналне хемодинамике. Ретко када је потребна примена антикоагулантне терапије, али се и на њу мора мислити. Хируршке интервенције су резервисане само за болеснице код којих настане абдоменско крвавање из руптурираних фоликулских циста или код торзије аднекса.

ЗАКЉУЧАК

На основу неурохуморалних и хемодинамских проучавања сматра се да је код *OHSS* основни поремећај вазодилатација крвних судова јајника и повећање њихове пермеабилности, што је примарни стимулус система ренин-ангиотензин-алдостерон, симпатичког нервног система и антидиуретског хормона. Ови вазоактивни системи потенцирају ретенцију воде и соли у бубрезима. Задржана течност прелази из интраваскуларног у екстраваскуларни простор кроз зидове дилатираних крвних судова јајника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30:255-68.
2. Vasiljević M, Maglić R, Dikić S, et al. Kontrolisana ovarijalna hiperstimulacija i intrauterusna inseminacija u tretmanu neplodnosti. XVI međunarodni simpozijum o fertilitetu i sterilitetu. *Zbornik radova*. Beograd; 2004. p.125-8.
3. Chan CC, Yin CS, Lan SC, Chen IC, Wu GJ. Continuous abdominal paracentesis for management of late type severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Med Assoc* 2004; 67(4):197-9.
4. Delvigue A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6):559-77.
5. Dinulović D, Marušić J, Maksimović M. Indukcija ovulacije metrodinom i ostalim savremenim sredstvima. XIII jugoslovenski simpozijum o aktuelnim problemima u sterilitetu i fertilitetu. *Zbornik radova*. Mataruška Banja; 1998. p.33-43.
6. Vasiljević M, Antić N, Garalejić E, et al. Triggering of follicle maturation of infertile women with polycystic ovaries using gonadotrophin releasing hormone agonist buserelin. 15th Annual Meeting European Society of Human Reproduction and Embryology, Tours. *Human Reproduction* 1999; 14:372.
7. Milačić D, Radonjić-Lazović G, Matijašević S, Spremović S. Prime-na GnRH u asistiranju fertilizaciji (IVF/ET). XIII jugoslovenski simpozijum o aktuelnim problemima u sterilitetu i fertilitetu. *Zbornik radova*. Mataruška Banja; 1998. p.63-8.
8. The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin Versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril* 2002; 78(3):520-8.
9. Yong PY, Brett S, Baird DT, Thong KJ. A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU and 225 IU of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F) in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2003; 79(2):308-15.
10. Meldrum DR. Vascular endothelial growth factor, polycystic ovary syndrome, and ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78(6):1170-1.
11. Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome – views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12:1129-37.
12. Berker B, Demirel C, Sativoglu H. Internal jugular vein thrombosis as a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome in an ICSI patient. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270(3):197-8.
13. Vasiljević M, Antić N, Garalejić E, et al. Induction of ovulation with follicle stimulating hormone in women with clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome. The 7th World congress of gynecological endocrinology. Buenos Aires. *Gynecological Endocrinology* 1999; 13(Suppl 3):117.
14. Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez EM. Bilateral pleural effusion and ascites in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Emerg Med* 2004; 11(6):348-50.
15. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy (first of two parts). *N Engl J Med* 1988a; 319:1065-72.

16. Schrier RW, Briner VA. Peripheral arterial vasodilation hypothesis of sodium and water retention in pregnancy: implications for pathogenesis of preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77:632-9.
17. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990; 113:155-9.
18. Robertson GL. Regulation of vasopressin secretion. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. New York: Raven Press; 1992. p.1595-614.
19. Mancia G, Saino A, Grassi G. Interactions between the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven Press; 1995. p.399-408.
20. Ong CM, Eisen V, Rennie DP, et al. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome (OHS): a possible role for ovarian renin. *Clin Endocrinol* 1991; 34:43-9.
21. Grossman SH, Davis D, Gunnells JC, Shand DG. Plasma norepinephrine in the evaluation of baroreceptor function in humans. *Hypertension* 1982; 4:566-71.
22. Arroyo V, Gines P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164-76.
23. Cogan E. Atrial natriuretic factor and the endocrine control of electrolyte homeostasis. *Acta Cardiol* 1991; 46:377-84.
24. Moore K, Wendon J, Frazer M, et al. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1774-8.
25. Balasch J, Arroyo V, Fabregues F. Immunoreactive endothelin plasma levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1995; 64:65-8.
26. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333:356-63.
27. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310:563-72.
28. Mathur RS, Jenkins JM, Bansal AS. The possible role of the immune system in the aetiopathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12:2629-34.
29. Balash J, Reverter JC, Fabregues F, et al. Increased induced monocyte tissue factor expression by plasma from patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66:608-13.
30. Vasiljević M, Proročić M, Antić N, Garalejić E, Dragojević S. The importance of transvaginal Color Doppler ultrasonography in monitoring of stimulated ovarian cycles in infertile patients. 16th World Congress on Fertility and Sterility and 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine. San Francisco. Abstract Book. *Fertility and Sterility* 1998; 70(N3)(suppl 1): s250.
31. Vasiljević M, Marković A, Ganović R. Sindrom hiperstimulacije ovarijama. *Srp Arh Celok Lek* 1996; (7-8):197-200.
32. Endo T, Kitajima Y, Hayashi T, Fujii M, Hata H, Azumaguchi A. Low-molecular-weight dextran infusion is more effective for the treatment of hemoconcentration due to severe ovarian hyperstimulation syndrome than human albumin infusion. *Fertil Steril* 2004; 82(5):1449-51.
33. Ando H, Furugori K, Shibata D, Harata T, Murata Y, Mizutani S. Dual renin-angiotensin blockade therapy in patients at high risk of early ovarian hyperstimulation syndrome receiving IVF and elective embryo cryopreservation: a case series. *Hum Reprod* 2003; 18(6):1219-22.

THE SIGNIFICANCE OF THE OVARIAN ARTERIOLAR VASODILATATION IN PATHOGENESIS OF THE OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

Mladenko VASILJEVIĆ, Milenko PROROČIĆ, Lidija TASIĆ, Branko STANIMIROVIĆ,
Svetlana DIKIĆ, Vesna MANDIĆ, Dragan JEREMIĆ

Clinic of Gynecology and Obstetrics „Narodni front“, Belgrade

ABSTRACT

Ovarian hyperstimulation syndrome is a complication of the ovulation stimulation, most commonly by gonadotrophins. It frequently occurs in patients included in *in vitro* fertilization program. The exact mechanism of development of this syndrome has not been elucidated yet. The basic pathogenic mechanism of development of this syndrome is vasodilation of the ovarian blood vessels. Dilated ovarian blood vessels become permeable. Permeability of dilated ovarian blood vessels is more increased by released ovarian mediators. Due to increased permeability of the blood vessels, there is leakage of the intravascular fluid into the extravascular areas resulting in hypovolemia, edema and ascites. Hypovolemia leads to renal perfusion decrease. Increased salt and water reabsorption occurs in the renal tubules so oliguria develops. Decreased arterial blood volume results in stimulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system as well as the antidiuretic hormone. The activation of the sympathetic nervous system via beta adrenergic receptors stimulates renin release and aldosterone secretion. Renin stimulates release of angiotensin I which transforms into angiotensin II. Angiotensin II increases the pressure and stimulates aldoste-

rone secretion. In patients with this syndrome, there is an elevated plasma endothelin and natriuretic peptide level. Endothelin is an important vasoconstrictor. It increases secretion of renin, aldosterone, catecholamines, antidiuretic hormone, and atrial natriuretic peptide, and enhances the vasoconstrictive effect of norepinephrine and angiotensin II. The platelet number increase together with the elevated factor of blood coagulation and hyperviscosity in a severe form of this syndrome may result in development of intravascular thrombosis. The treatment consists of maintenance of circulatory function, i.e. the increase of effective arterial blood volume by applying the plasma volume expanders.

Key words: ovulation induction; ovarian hyperstimulation syndrome; human menopausal gonadotrophin; ovarian arteriolar vasodilatation

Mladenko VASILJEVIĆ
Omladinskih brigada 7v, 11070 Novi Beograd
Tel.: 011 312 0633
E-mail: dmdnmvas@eunet.yu