

# Reproduktiivmeditsiin

## Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi vältimine viljatusravis

Munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom (OHSS, *ovarian hyperstimulation syndrome*) on munasarjade hormonaalsel stimuleerimisel ilmnedu võiv iatrogenne potentsiaalselt letaalse lõppega tüsistus. Sündroomi iseloomustab rohke folliikulite areng munasarjades, munasarjade mahu kiire suuremine ja intravaskulaarse vedeliku siirdumine nn kolmandasse ruumi, mille tulemusena võib tekkida astsiit, hüdrotoraks või hüdrokelele. Väidetavalt võib isegi kuni 20–30%-l kunstliku viljastamise (IVF) patsientidest esineda kergekujuline OHSS, mis piirdub ebamugavustundega alakõhus, harvemini kaasneb sellega iiveldus ja oksendamine (1). Kliiniliselt oluline OHSSi raske vorm, mille korral on vajalik hospitaliseerimine ja intensiivravi, esineb umbes 2–3%-l IVF-patsientidest (1–3).

Hollandi ja Ühendkuningriigi andmete kohaselt esineb 100 000 IVF stimulatsiooni kohta umbes 3 OHSSist põhjustatud surmajuhtumit (3). Euroopas 32 riigis tehti 2006. aastal umbes 450 000 IVF-tsükli (3), Eestis 2008. aastal umbes 1700. Eestis tegeldakse kunstliku viljastamise protseduuridega viies raviasutuses (Lääne-Tallinna ja Ida-Tallinna Keskhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik ja kaks eraomanduses olevat raviasutust), kuid täpsemat statistikat nendes kasutatud raviskeemide, intensiivravi vajanud patsientide ja tüsistuste kohta ei ole avaldatud.

Et tegemist on üldiselt noorte tervete naistega, kellel on probleeme vaid rasestumisega, siis ei ole väikseimgi võimalus tekitada ravi käigus raskete tagajärgedega või letaalse

lõppega tüsistus vastuvõetav ning IVF-protseduuri ajaloo algusest on pidevalt otsitud võimalusi, kuidas OHSSi kujunemist ennustada ja selle teket vältida.

OHSSi tekkimise eeltingimuseks on paljude folliikulite samaaegne areng vastusena munasarjade stimulatsioonile (erinevate autorite andmetel üle 18–20 folliikuli ühes ovaariumis) (1). Munasarjade selline ülemäärane vastus on iseloomulik näiteks polütsüstiliste munasarjade sündroomiga patsientidel. Tüsistuse tekkimise riski on suhteliselt täpselt võimalik ennustada antraalsete folliikulite hulga ja paiknemise sonograafilise hindamise, anti-Mülleri hormooni taseme, varasema anamneesi jms alusel. Sündroomi vallandumiseks on vajalik kas eksogeense või endogeense kooriongonadotropiini (hCG, *human chorionic gonadotropin*) endokriinne toime organismis. OHSSi-patsientidel tekib hCG mõjul ülemäärane vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEGF) vabanemine, millele omistatakse peamist rolli veresoonekonna läbilaskvuse suurenemisel (2).

Haigusnähtude tekkimise aja järgi eristatakse varast ja hilist OHSSi (2). Varase OHSSi vallandab eksogeenne hCG, mille toime on sarnane loomulikus menstruaaltsükli luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemisega, ning seda kasutatakse päästikuna kontrollitud ovaariumide hüperstimulatsioonil (KOH) munarakkude lõplikuks n-ö küpsetamiseks 36 tundi enne nende hankimist. Varase OHSSi sümptomaatika kujuneb esimese üheksa päeva jooksul pärast munasarjade punktsiooni (2). Hilise OHSSi (tekib alates 10. päevast pärast munarakkude hankimist) põhjuseks on hCG, mille tootmine on alanud tänu IVFi-järgsele rasestumisele, ning sündroom kujuneb pärast seda, kui embrüo on implanteerunud emaka

seinale. Hüповoleemia, hemokontsentratsiooni ning hepatorenaalse puudulikkuse raskuse alusel eristatakse kerget, mõõdukat ja rasket OHSSi (2).

KOHi tõhustamiseks ja juhitavuse parandamiseks hakati alates 1980. aastate lõpust kasutama IVF stimulatsiooni protokollides LH sisalduse iseenesliku suurenemise ja ovulatsiooni vältimiseks gonadotroopsete vabastajahormoonide (GnRH) agonistliku toimega analooge, mis parandasid oluliselt IVF ravi tulemusi, kuid töid samas kaasa OHSSi esinemissageduse märkimisväärse suurenemise (2).

Samal eesmärgil GnRH antagonistide kasutuselevõtt KOH-tsüklikes sai võimalikuks alles 1999. aastal. Lisaks muudele eelsetele sai kliinilise kogemuse kogunemisel selgeks, et OHSSi esinemissagedus vähenes uut tüüpi stimulatsiooniprotokolli rakendamisel võrreldes GnRH agonistide kasutamisega, seda kinnitasid ka kaks vastavat metaanalüüsi (3). Põhjuseks arvatakse olevat stimulatsiooniks vajaliku folliikuleid stimuleeriva hormooni koguse vähenemine ning GnRH agonistidest erinev toime retseptoritesse ajuripatsis ja munasarjades (3).

Olenemata kasutatavast KOH-protokollist kaasneb ovaariumide hüperstimulatsiooniga füsioloogilisest oluliselt kõrgem östradioli ja progesterooni tase. Hormooni vabanemise negatiivne tagasiside viib LH taseme languse ja lutealfaasi puudulikkuseni. Enne munarakkude hankimist manustatud eksogeense hCG poolväärtusaeg on piisavalt pikk (toime kestab vähemalt 6 päeva), et asendada osaliselt LH defitsiit ja toetada lutealfaasi ning tagada rasestumise maksimaalne tõenäosus (3). Et saavutada embrüo implantatsiooniks optimaalsed tingimused, on kunstliku viljastamise tsüklikes lisaks alati

vajalik luteaalfaasi toetada progesterooniga või progesterooni ja östradiooliga.

On selge, et OHSSi vältimiseks tuleks hCG manustamisest loobuda. Juba 1990ndate alguses esitati kontseptsioon, et hCG-ga sarnane mõju võiks olla lühitoimelisel GnRH agonistil. GnRH antagonistide kasutuselevõtt andiski võimaluse OHSS-riskiga patsientidel asendada hCG lühitoimelise GnRH agonistiga (tekkitab samuti munarakkude lõplikuks küpsemiseks vajaliku LH sisalduse suurenemise) (1–3). Selle idee rakendamisel selgus peatselt, et OHSSi ei esinenudki enam, ning uuringud munaraku doonoritel kinnitasid, et embrüote kvaliteet oli jätkuvalt väga hea. Samas selgus, et rasestumiste arv oli sellisel juhul ootamatult väike, ning selle põhjuseks arvati olevat GnRH agonistide ebasoodne mõju kollaskehale ja otseselt endomeetriumi. Oli selge, et luteaalfaasi toetamiseks ei piisanud enam traditsioonilisest käsitlusviisist. Viimaste aastate uuringutes ongi keskendunud sellele, et leida optimaalne lahendus luteaalfaasi toetuseks ja endomeetriumis embrüo implantatsiooniks vajalike tingimuste loomiseks.

Arvestades viimaste aastate arengut, on nüüdseks toimunud oluline paradigma muutus ja OHSSi vältimiseks on pakutud välja järgmine käsitlusviis (1–3):

1. Suure riskiga patsientidel kasutada IVF stimulatsiooniks protokoll, milles enneaegne LH sisalduse suurenemine välditakse GnRH antagonistiga, mitte GnRH agonistiga. Valida optimaalne gonadotropse hormooni doos ja stimulatsiooni pikkus.
2. Enne munarakkude hankimist kasutada päästikuna hCG asemel lühitoimelist GnRH agonisti (nt 0,2 mg triptoreliini).
3. Vahetult pärast munarakkude hankimist manustada 1500 ühikut hCG-d, mis tagab piisava LH-sarnase toime endomeetriumi, aga nii väike annus ei kutsu esile OHSSi.

4. Luteaalfaasi toetuseks kasutada nii progesterooni kui ka östrogeeni.
5. Kui OHSSi võimalus on hinnatud väga suureks, siis tuleks loobuda luteaalfaasi ettevalmistamisest ja embrüote siirdamisest. Saadud embrüod tuleks külmutada ning siirata need hiljem mittestimuleeritud tsükklis.
6. Kui raviasutuses on olemas munarakkude vitrifitseerimise edukas programm, siis on embrüote külmutamise asemel alternatiivseks võimaluseks külmutada munarakud.

Kui loobuda täielikult embrüote siirdamisest IVF stimulatsiooni tsükklites ja minna üle ainult külmutatud embrüote siirdamisele või vitrifitseeritud munarakkude kasutamisele, siis on võimalik OHSSi vältida peaaegu 100% (3).

### Väljakutse Cochrane'i ülevaadete usaldusväärsusele

Cochrane'i ülevaateid on rahvusvaheliselt tunnustatud kõige usaldusväärsema tõendus põhise meditsiini alusena. Ülevaadetest ilmub enamasti ka laiale lugejaskonnale kättesaadav kokkuvõtte soovitustega ning seeläbi ulatub nende mõju meditsiiniringkondadest kaugeemale. Samas selgub taas kord, et pime usk tõendus põhisesse pole alati põhjendatud ja meditsiinilise teaduskirjanduse lugeja peaks säilitama kriitilise lugemise oskuse.

Nimelt on OHSSi viimaste aastate olulise paradigmu muutuse üks eestvedajaid dr Peter Humaidan Taanist seoses eelkirjeldatud seisukohamuutustega avaldanud käesoleva aasta alguses ajakirjas Human Reproduction artikli (4), milles ta kritiseerib Cochrane'i ülevaadete koostamise printsiipe. Youssef ja kaasautorid avaldasid 2010. aastal metaanalüüsi, milles on leitud, et lühitoimelise GnRH agonisti kasutamine OHSSi vältimiseks mõjutab negatiivselt rasestumist, ning andsid soovitusi, et neid ei peaks IVF-tsükklites kasutama ning et nimetatud uudet kontseptsiooni ei peaks isegi mitte enam edasi uurima ja arendama. Dr

Humaidan leiab, et kuna tegemist on protsessiga, milles on juba märkimisväärsed edusammud ja kus jätkuvalt otsitakse optimaalset lahendust luteaalfaasi toetuseks ning soovitud rasestumiste arvu saavutamiseks, siis on põhjendamatu teha metaanalüüs üksikute meetodiliselt erinevate uue kontseptsiooni esmasel rakendamisel tehtud uuringute alusel ning esitleda selle põhjal ettekirjutusi edasiseks tegutsemiseks. Võrdlusena on toodud varasemad Cochrane'i ülevaated, kus näiteks 10 aasta pikkuse intervalli jooksul jõuti täpselt vastupidiste järeldusteni albumiini kasutamise kohta OHSSi profülaktikas, samuti on kogemuste ja info kumuleerumisel erinevate IVF-ravi protokollide võrdlemisel jõutud täiesti erinevate järeldusteni rasestumise tõenäosuse suhtes. Dr Humaidan toob välja, et kui Cochrane'i metaanalüüs ja soovitus edasised uuringud lõpetada oleks IVF-ravi kohta esitatud 1980. aastate kliinilise praktika alusel, kui tuhandete ebaõnnestunud katsete kohta sündisid vaid mõned lapsed, ning meditsiiniringkonnad oleksid seda järginud, siis poleks me ühelgi juhul IVFi reproduktiivsete tehnoloogiate arenguga sealmaal, kuhu praeguseks ollakse jõutud.

### ALLIKAD

1. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, et al. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:147.
2. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;94:389–400.
3. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26:2593–7.
4. Humaidan P, Kol S, Engmann L, et al. Should Cochrane reviews be performed during the development of new concepts? *Hum Reprod* 2012;27:6–8.



**Kai Haldre**  
Lääne-Tallinna  
Keskhaigla  
naistekliinik,  
Eesti Seksuaal-  
tervise Liidu  
seksuaaltervise  
kliinik, TÜ  
naistekliinik  
kai.haldre@  
kliinikum.ee