

Wyniki położnicze u kobiet zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego powikłanego zespołem hiperstymulacji jajników

Perinatal outcome among women undergoing *in vitro* fertilization procedures complicated by ovarian hyperstimulation syndrome

Serdyńska-Szuster Monika, Jędrzejczak Piotr, Ożegowska Katarzyna,
Korman Marcin, Pawelczyk Leszek

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena przebiegu ciąży i porodów u kobiet zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego powikłanego zespołem hiperstymulacji jajników (OHSS).

Materiał i metody: Obserwacji poddano 26 ciężarnych pacjentek hospitalizowanych z powodu OHSS. Grupę badawczą podzielono na dwie podgrupy: z wczesnym i późnym OHSS. W badanych podgrupach oceniano wiek, wskaźnik masy ciała (BMI), liczbę transferowanych zarodków, nasilenie objawów OHSS oraz czas trwania hospitalizacji. Wyniki położnicze oceniano na podstawie odsetka poronień i porodów, liczby płodów, urodzeniowej masy ciała noworodków, tygodnia i sposobu ukończenia ciąży oraz powikłań położniczych.

Wyniki: Wczesny OHSS potwierdzono u 10 pacjentek, a późną postać u 16 kobiet. U 94,1% kobiet z późnym OHSS doszło do zapłodnienia. W badanych podgrupach nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących stopnia nasilenia OHSS, czasu hospitalizacji oraz powikłań położniczych. W całej grupie badanej odsetek poronień wynosił 26,9%, natomiast 38,5% porodów odbyło się przedwcześnie, a 26,9% noworodków miało niską masę urodzeniową. Cięższe wielopłodowe potwierdzono u 46,2% pacjentek, spośród których cięższe trojacze towarzyszyły późnej postaci OHSS. Nie stwierdzono żadnych anomali rozwojowych u dzieci. Częściej niż w populacji ogólnej kobiet leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego stwierdzano cukrzycę ciążową, cholestazę wewnątrzwątrobową i zakażenie wewnątrzmaciczne. Odsetek cięć cesarskich wynosił 73,8%.

Wnioski: Wczesny i późny OHSS może mieć wpływ na wyniki położnicze i jest czynnikiem ryzyka wystąpienia poronienia, porodu przedwczesnego, ciąży mnogiej, powikłań położniczych oraz zwiększonego odsetka cięć cesarskich. Późny OHSS jest najczęściej rozpoznawany w cyklach koncepcyjnych.

Słowa kluczowe: **zapłodnienie pozaustrojowe / zespół hiperstymulacji jajników /
wyniki położnicze /**

Adres do korespondencji:

Monika Serdyńska-Szuster
Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu
60-535 Poznań, ul. Polna 33, Polska
tel./fax: 61-8419412
e-mail: mserdyn@o2.pl

Otrzymano: 20.10.2011
Zaakceptowano do druku: 25.01.2012

Abstract

Objectives: The aim of the study was to assess the outcome of pregnancies after in vitro fertilization protocol (IVF), that were complicated by the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

Material and methods: We examined 26 women undergoing IVF due to OHSS. Patients were divided into two groups: with early OHSS and late OHSS. All women were screened for age, Body Mass Index (BMI), number of embryos transferred, OHSS symptoms and duration of hospitalization. Pregnancy outcome was assessed by rate of miscarriages, premature deliveries and multiple gestations. We assessed also the delivery mode, birth weight of all newborns and obstetric complications.

Results: Early OHSS occurred in 10 patients and late OHSS complicated the pregnancies of 16 women. 94,1% of the late OHSS cases occurred in cycles with pregnancy. The miscarriage rate was 26,9%. 38,5% of all births were premature and 26,9% of the newborns had low birth weight. Multiple pregnancies were confirmed in 46,2 % of the patients, triplets mainly in women with late OHSS. No fetal anomalies were diagnosed. The most common antenatal complications were: diabetes mellitus, cholestasis and intrauterine infection. The rate of the cesarean sections was 73,8%.

Conclusions: OHSS is a risk factor for miscarriage, preterm delivery, multiple gestation, obstetric complications and cesarean section. Late OHSS may be closely associated with the conception cycles.

Key words: **in vitro fertilization / ovarian hyperstimulation syndrome / pregnancy outcome /**

Wstęp

Zespół hiperstymulacji jajników (*ovarian hyperstimulation syndrome* - OHSS), charakteryzujący się szerokim spektrum objawów klinicznych i laboratoryjnych, związany jest z nadmierną, ogólnoustrojową odpowiedzią organizmu na kontrolowaną stymulację jajników. Jest rzadkim, ale poważnym jatrogennym powikłaniem, mogącym prowadzić do ciężkich zaburzeń wielonarządowych i stanu zagrożenia życia. W związku z rozpowszechnieniem technik wspomaganego rozrodu, częstość występowania OHSS wzrasta. Wydaje się, że głównym czynnikiem inicjującym zmiany patologiczne jest ludzka gonadotropina kosmówkowa [1]. U podstaw patofizjologii zespołu hiperstymulacji jajników leży wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, prowadzący do sekwestracji płynu w trzeciej przestrzeni, na co ma wpływ złożona interakcja czynników endokrynych i parakrynych [2]. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) jest głównym regulatorem tych procesów, a jego stężenie koreluje ze stopniem nasilenia OHSS [3]. Wykazano, że hCG zwiększa ekspresję VEGF w komórkach ziarnistych i jego stężenie w surowicy krwi [4]. Wśród innych czynników mających wpływ na rozwój OHSS wymienić należy: estradiol, jajnikowy układ renina-angiotensyna, interleukina 6 (IL-6), prostaglandyny, insulina, czynnik von Willebranda i inne [5].

Wyróżniono dwie postaci OHSS, zależnie od czasu wystąpienia objawów. Wczesna postać OHSS pojawia się poniżej 10 dni od pobrania oocytów, a późna po co najmniej 10 dniach [4]. Postuluje się związek wczesnego OHSS z egzogennym podaniem hCG, a późnego z endogennym wydzielaniem tego hormonu w czasie ciąży [6].

W obrazie klinicznym początkowo obserwuje się wzrost objętości jajników i uczucie napięcia w podbrzuszu. Kolejnym stadium zaawansowania OHSS towarzyszy ból brzucha, nudności, wymioty, czasami biegunka. Obserwuje się nagromadzenie bogatobiałkowego płynu wysiękowego w jamie otrzewnej, a także opłucnej i osierdziu. Sekwestracja płynu w trzeciej przestrzeni prowadzi do zmniejszenia objętości krążącej krwi, której następstwem jest zaburzenie równowagi wodno-elektrolitowej, hemokoncentracja, aktywacja czynników naczynioskurczowych,

hipoalbuminemia, a także oliguria. Zaburzenia funkcji wątroby i nerek oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe są objawami świadczącymi o bezpośrednim zagrożeniu życia pacjentki [7]. W klasyfikacji OHSS uwzględnia się obecność wykładników klinicznych, biochemicznych oraz ultrasonograficznych [8, 9]. Podział OHSS ze względu na nasilenie objawów według Levina i Navota przedstawiono w tabeli I [8].

Ocenia się, że częstość występowania OHSS dotyczy 0,6-14% cykli zapłodnienia pozaustrojowego [10]. Postać umiarkowana OHSS jest rozpoznawana u 3-6% pacjentek, a postać ciężka u 0,1-2%, natomiast w 20-33% to postaci łagodne, które nie mają znaczenia klinicznego [11].

Czynniki ryzyka zespołu hiperstymulacji jajników obejmują: młody wiek <30 r.ż., niski wskaźnik masy ciała (BMI), zespół policystycznych jajników, insulinooporność, dużą liczbę pęcherzyków przedowulacyjnych w jajnikach, podwyższone stężenie estradiolu podczas stymulacji jajeczkowania oraz wcześniejsze występowanie OHSS, choroby atopowe i alergie, wysokie lub powtarzane dawki egzogennej hCG, protokół stymulacji z zastosowaniem agonistów GnRH, ciążę [6, 12, 13].

Do tej pory opublikowano niewiele danych dotyczących stanu zdrowia matki i dziecka w ciąży powikłanej OHSS. Celem prezentowanej pracy była ocena przebiegu ciąży i porodów u kobiet zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego powikłanego OHSS. Według wiedzy autorów jest to pierwsze doniesienie na ten temat w Polsce.

Materiał i Metody

Przeanalizowano dane z 678 cykli programu zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) zakończonych punkcją jajników w Ośrodku Diagnostyki i Leczenia Niepłodności Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu w okresie od 01.01.2008 do 30.06.2010 roku. Do badania wstępnie zakwalifikowano 35 pacjentek, które hospitalizowano w Klinice Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu OHSS. Leczenie szpitalne było konieczne ze względu na narastające dolegliwości bólowe w jamie brzusznej i/lub problemy z oddychaniem.

Z grupy badawczej wykluczono kobiety, które nie zaszły w ciążę. Ostatecznie obserwacji poddano 26 pacjentek, u których potwierdzono ciążę kliniczną w badaniu ultrasonograficznym w okresie 4-5 tygodni po wykonaniu transferu zarodka/ów. Nasilenie objawów OHSS klasyfikowano według kryteriów zaproponowanych przez Levina i Navota [8].

Uwzględniając kryterium czasu wystąpienia objawów OHSS po punkcji jajników grupę badawczą (n=26) podzielono na dwie podgrupy według kryteriów Mathura i wsp. [4]:

- I - pacjentki z wczesnym OHSS (n=10),
- II - pacjentki z późnym OHSS (n=16) [4].

W badanych podgrupach oceniano wiek, BMI, liczbę transferowanych zarodków, objawy OHSS oraz czas trwania hospitalizacji. Wyniki położnicze oceniano na podstawie odsetka poronień i porodów, odsetka ciąż pojedynczych i mnogich, urodzeniowej masy ciała noworodków, tygodnia i sposobu ukończenia ciąży oraz powikłań położniczych.

Wskazania do zastosowania programu zapłodnienia pozaustrojowego w badanej grupie obejmowały: czynnik męski (48,6%), niepłodność idiopatyczną (25,7%), czynnik jajowodowy (17,1%), endometriozę (8,6%). U wszystkich kobiet zastosowano długi protokół stymulacji z agonistą GnRH (Decapeptyl 0,1, Ferring, Niemcy). Od 3 dnia cyklu pacjentki przyjmowały preparaty gonadotropin w iniekcjach podskórnych lub domięśniowych (ludzka gonadotropina menopauzalna – Menopur, Ferring, Niemcy; beta folitropina – Puregon, Organon, Holandia).

Dawkowanie uzależniano od indywidualnej odpowiedzi na stymulację w oparciu o ocenę ultrasonograficzną liczby i wielkości pęcherzyków jajnikowych oraz stężenia estradiolu (E2) do dnia zastosowania preparatu gonadotropiny kosmówkowej (Pregnyl, Organon, Holandia). hCG zastosowano do ostatecznego dojrzewania oocytów, gdy co najmniej trzy pęcherzyki osiągnęły średnicę 17 mm. Punkcję pęcherzyków jajnikowych wykonywano 32-36h po podaniu hCG przy pomocy igły aspiracyjnej pod kontrolą ultrasonograficzną. Przygotowanie nasienia do zapłodnienia odbyło się według procedur i metodyki zatwierdzonej przez Światową Organizację Zdrowia z 2000 roku [14].

Gamety poddawano procedurze klasycznego zapłodnienia lub docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI). Jakość zarodków oceniano na etapie tworzenia przedjądrzy i w dniu transferu zarodków w oparciu o następujące kryteria: ilość i regularność blastomerów oraz stopień fragmentacji cytoplazmy. Transfer od 1 do 3 zarodków wykonywano 70-74h po zapłodnieniu. Zarodki transferowano w tym samym cyklu, w którym wykonano punkcję jajników. U każdej pacjentki począwszy od dnia transferu zarodka/ów suplementowano fazę lutealną preparatem progesteronu (Luteina 3x 200mg dopochwowo) lub dydrogesteronu (Duphaston 3x10mg doustnie) i kontynuowano do ukończenia 12 tyg. ciąży. Nie stosowano preparatu hCG do suplementacji drugiej fazy cyklu. Nadliczbowe zarodki, które zachowały potencjał rozwojowy poddawano procedurze mrożenia metodą witryfikacji.

Badania kliniczne grupy badanej wykonano w Klinice Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu. U każdej pacjentki w dniu przyjęcia do szpitala pobierano krew żylną (20cm³) do oceny parametrów hematologicznych (morfologia krwi), koagulologicznych (stężenie fibrynogenu, wskaźnik protrombinowy, czas protrombinowy, czas kaolinowo-kefalinowy, znormalizowany czas protrombinowy, D-dimery), wydolności wątroby (AspAT, AlAT, bilirubina) i nerek (mocznik, kreatynina) oraz gospodarki wodno-elektrolitowej (sód, potas) i stężenia białka całkowitego. Wszystkie badania laboratoryjne wykonano w Centralnym Laboratorium Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego według standardów laboratoryjnych.

U wszystkich kobiet zastosowano profilaktykę przeciwzakrzepową – Enoxaparinum natricum 0,4ml podskórnym raz/dobę. Przeciwdziałano hipowolemii poprzez dożylnie podanie roztworu hydroksyetylowanej skrobi (HES) i 0,9% chlorku sodu, dostosowując ich objętość do wielkości diurezy i parametrów hemokoncentracji krwi. Każdego dnia oceniano ciśnienie tętnicze krwi (na tętnicy ramiennej w pozycji siedzącej), tętno (na tętnicy promieniowej), temperaturę ciała (mierzona w dole pachowym po przebudzeniu rano). U pacjentek wymagających punkcji obarczającej jamy otrzewnej wykonywano aspirację płynu przy użyciu igły punkcyjnej z dostępu przezpochwowego pod kontrolą USG.

Ciążę kliniczną potwierdzano w 4-5 tygodni po transferze zarodków wykonując badanie ultrasonograficzne sondą dopochwową. Czas trwania ciąży określano według terminu ostatniej miesiączki lub korygowano go w odniesieniu do dnia punkcji jajników.

Informacje na temat przebiegu ciąż, porodów i stanu noworodków uzyskano na podstawie kart informacyjnych leczenia szpitalnego i/lub bezpośredniej rozmowy z pacjentkami. Do oceny stanu noworodków wykorzystywano skalę Apgar oraz gazometrię poporodową z naczyń pępowinowych.

Tabela 1. Klasyfikacja postaci OHSS ze względu na nasilenie objawów [8].

POSTAĆ	OBJAWY
ŁAGODNA	- powiększenie jajników ≤5 cm, - dyskomfort w jamie brzusznej, - powiększenie obwodu brzucha
UMIARKOWANA	- powiększenie jajników >5 cm - ból oraz wzdęcie brzucha, - nudności, wymioty, - wykładniki wodobrzusza w badaniu usg, - Htk >41%, - Leukocytoza >10 000/mm ³ ,
CIEŻKA	- znaczne powiększenie jajników, niekiedy >12 cm, - znaczne wodobrzusze, - prześiek opłucnowy, - oliguria, - wykładniki niewydolności wątroby - hemokoncentracja (Htk >45%), - leukocytoza >15 000/mm ³ , - hipoproteinemia, - kreatynina 1,0-1,5 mg/dl - klirens kreatyniny ≥50 ml/min,
KRYTYCZNA	- znaczne powiększenie jajników, - ciężkie wodobrzusze i/lub płyn w jamie opłucnej, - płyn w worku osierdziowym - hipoksemia, - oliguria lub anuria, - zaburzenia czynności nerek, - hematokryt >55%, - leukocytoza >25 000/mm ³ , - kreatynina >1,5 mg/dl, - klirens kreatyniny <50 ml/min, - powikłania zakrzepowo-zatorowe, - ARDS

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-studenta dla prób niezależnych przy pomocy programu Prism 5.00 firmy GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA 92037 USA. Za wartości istotne statystycznie uznano różnice wartości przy $p < 0,05$. Skrót NS oznaczono różnice nieistotne statystycznie. Wartości wyrażano jako średnie \pm SD.

Wyniki

OHSS wymagający hospitalizacji wystąpił u 5,2% pacjentek leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego (35 na 678 cykli IVF). W tej grupie ($n=35$) ciążę kliniczną rozpoznano u 26 pacjentek, które poddano dalszej obserwacji. Wczesny OHSS rozpoznano u 10 pacjentek, natomiast późny OHSS wystąpił u 16 pacjentek, co stanowiło odpowiednio 38,5% i 61,5% badanej populacji.

Analizując protokoły stymulacji owulacji nie zaobserwowano znamienych różnic w ilości pęcherzyków jajnikowych oraz stężeń E2 w dniu zastosowania hCG u pacjentek z wczesnym i późnym OHSS.

Oceniając nasilenie objawów OHSS w dniu przyjęcia do szpitala stwierdzono u 17 pacjentek (65,4%) umiarkowany stopień choroby, natomiast u 9 kobiet (34,6%) przebieg OHSS określono jako ciężki. U żadnej pacjentki nie zdiagnozowano objawów łagodnej ani krytycznej postaci choroby. U 100% pacjentek potwierdzono w USG obecność płynu przesiękowego w jamie otrzewnej, u 36,8% wystąpiła duszność, hemokoncentrację potwierdzono u 91,7% pacjentek, a zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 31,4% badanej populacji. U żadnej kobiety nie stwierdzono zaburzeń czynności wątroby i nerek.

U 2 pacjentek (7,7%) wykonano transfer domaciczny pojedynczego zarodka, u 13 kobiet transferowano 2 zarodki (50%). Natomiast transfer 3 zarodków wykonano u 11 pacjentek (42,3%). Decyzję dotyczącą transferu trzech zarodków podej-

mowano w oparciu o niską jakość zarodków; na prośbę pacjentek, po przedstawieniu informacji o ryzyku i następstwach ciąży mnogiej oraz w sytuacji, gdy uzyskano jedynie 3 zarodki mające potencjał rozwojowy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w badanych podgrupach w odniesieniu do wieku, BMI, średniego stężenia estradiolu w dniu podania hCG, nasilenia objawów OHSS i czasu hospitalizacji, ilości transferowanych zarodków, średniego wymiaru jajników czy średniego wymiaru największej kieszonki płynu w jamie otrzewnej. Punkcją odbarczającą otrzewnej wykonano u 5 (50%) pacjentek z wczesnym OHSS i 4 pacjentek z późnym OHSS (25%). Wykazano różnicę w średnim stężeniu białka całkowitego w pierwszym dniu hospitalizacji w odniesieniu do obu podgrup badanych ($6,3 \pm 0,7$ mg/dl dla wczesnego OHSS i $6,6 \pm 0,8$ mg/dl dla późnego OHSS), lecz nie była ona istotna statystycznie.

Charakterystykę całej grupy oraz badanych podgrup w dniu przyjęcia do szpitala przedstawia tabela II.

Ciążę rozpoznano u 74,3% kobiet hospitalizowanych z powodu OHSS. Wykazano istotnie wyższy odsetek ciąż u kobiet z późną postacią OHSS (94,1 vs 55,6%). W badanych podgrupach nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie występowania ciąż pojedynczych i bliźniaczych. Natomiast ciąża trojaczka, którą potwierdzono u 15,4% w grupie badanej występowała istotnie częściej u pacjentek z późnym OHSS. Tabela III prezentuje odsetek ciąż klinicznych w badanej populacji.

Oceniono czas trwania ciąży u badanych kobiet. Odsetek poronień wynosił 26,9%. Porody przedwczesne wystąpiły u 38,5%, natomiast porody ukończone o czasie u 34,6% wszystkich pacjentek. Nie wykazano istotnej różnicy w przebiegu ciąży w badanych podgrupach. Natomiast istotnie częściej przedwcześnie rodziły kobiety w ciąży mnogiej (30,8% vs 7,67%). Czas trwania ciąży u badanych pacjentek przedstawiono w tabeli IV.

Tabela II. Charakterystyka grupy badanej.

	cała grupa (n=26)	wczesny OHSS (n=10)	późny OHSS (n=16)	wczesny vs późny OHSS P
wiek	31,5 \pm 3,6	31,9 \pm 3,9	31,2 \pm 3,3	NS
BMI	23,7 \pm 2,5	23,5 \pm 1,7	22,9 \pm 3,3	NS
stężenie E2 w dniu iniekcji hCG	4260,8 \pm 1508,2	4485,3 \pm 1508,8	4120,4 \pm 1539,7	NS
ilość pęcherzyków jajnikowych w dniu iniekcji hCG	18,5 \pm 8,3	19,4 \pm 10,4	18 \pm 6,1	NS
ilość transferowanych zarodków	2,6 \pm 0,4	2,4 \pm 0,6	2,8 \pm 0,2	NS
czas hospitalizacji	8 \pm 4,5	9,8 \pm 6,2	6,9 \pm 2,5	NS
odsetek umiarkowanego OHSS	65,4%	50%	75%	NS
odsetek ciężkiego OHSS	34,6%	50%	25%	NS
średni najdłuższy wymiar jajników w USG	89,5 \pm 16,8	93 \pm 18,1	86 \pm 17,1	NS
średni wymiar największej kieszonki płynu w jamie otrzewnej	51 \pm 32	52,5 \pm 33,8	49,5 \pm 31,2	NS
średnie stężenie białka całkowitego w surowicy krwi	6,6 \pm 0,9	6,3 \pm 0,7	6,9 \pm 1,1	NS

Wyniki położnicze u kobiet zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego...

Tabela III. Odsetek ciąż u kobiet z OHSS.

	Cała grupa	Wczesny OHSS	Późny OHSS	p (wczesny vs późny OHSS)
Ciąża pojedyncza	14/26 (53,8%)	6/10 (60%)	8/16 (50%)	NS
Ciąża bliźniacza	8/26 (30,8%)	4/10 (40%)	4/16 (25%)	NS
Ciąża trójczna	4/26 (15,4%)	0/10 (0%)	4/16 (25%)	p=0,008

Tabela IV. Czas trwania ciąż powikłanych OHSS.

	Cała grupa	Wczesny OHSS	Późny OHSS	p (wczesny vs późny OHSS)
Poronienie	7/26 (26,9%)	2/10 (20%)	5/16 (31,1%)	NS
Poród przedwczesny	10/26 (38,5%)	4/10 (40%)	6/16 (37,5%)	NS
Poród o czasie	9/26 (34,6%)	4/10 (40%)	5/16 (31,4%)	NS

Tabela V. Powikłania położnicze u pacjentek ze zdiagnozowanym OHSS.

	Cała grupa	Wczesny OHSS	Późny OHSS
Nadciśnienie ciążowe	1/26 (3,8%)	0/10	1/16 (6,3%)
Cukrzyca ciążowa	2/26 (7,7%)	1/10 (10%)	1/16 (6,3%)
Cholestaza ciążowa	2/26 (7,7%)	1/10 (10%)	1/16 (6,3%)
Obumarcie płodu w ciąży wielopłodowej	1/26 (3,8%)	0/10	1/16 (6,2%)
Łożysko przodujące	1/26 (3,8%)	0/10	1/16 (6,2%)
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych	1/26 (3,8%)	1/10 (10%)	0/16
Zakażenie wewnątrzmaciczne	1/26 (3,8%)	1/10 (10%)	0/16
Niska masa urodzeniowa	7/26 (26,9%)	2/10 (20%)	5/16 (31,2%)

Oceniono powikłania położnicze w przebiegu ciąż w grupie badanej. U jednej pacjentki stwierdzono nadciśnienie ciążowe (3,8%). Cukrzyca ciążowa i cholestaza ciążowa zostały zdiagnozowane u 7,7% populacji badanych kobiet.

Odnotowano następujące powikłania okołoporodowe: obumarcie jednego płodu w ciąży trójcznej w 25 tygodniu (1 pacjentka), łożysko przodujące (1 pacjentka), przedwczesne pęknięcie błon płodowych (1 pacjentka), zakażenie wewnątrzmaciczne (1 pacjentka). Powikłania w przebiegu ciąż i porodów w badanej populacji przedstawiono w tabeli V. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w badanych podgrupach w odniesieniu do powikłań położniczych i okołoporodowych.

U 26,3% pacjentek ciąża zakończyła się porodem siłami natury. U żadnej kobiety rodzącej nie wystąpiły wskazania do ukończenia porodu przy użyciu wyciągacza próżniowego i kleszczy położniczych. Cięcia cesarskie wykonano u 73,8% rodzących. Sposób ukończenia ciąży przedstawiono w tabeli VI.

Wskazania do wykonania cięcia cesarskiego były następujące:

- Ciąża trójczna (3/19, 15,8%).
- Położenie miednicowe I płodu w ciąży bliźniaczej (3/19, 15,8%).
- Ostre objawy zagrożenia życia płodu/ów (3/19, 15,8%).
- Położenie miednicowe w ciąży pojedynczej u pierwiastki (2/19, 10,5%).
- Próba ratowania życia płodów (1/19, 5,3%).
- Rozwijające się zakażenie wewnątrzmaciczne (1/19, 5,3%).
- Łożysko przodujące (1/19, 5,3%).

Operacyjnie ukończono poród u 5 pacjentek w ciąży pojedynczej (26,3%) i u 14 pacjentek w ciąży mnogiej (73,7%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dotyczących sposobu ukończenia ciąży w badanych podgrupach.

Tabela VI. Sposób ukończenia ciąży powikłanej OHSS.

	Cała grupa	Wczesny OHSS	Późny OHSS	P (wczesny vs późny OHSS)
Poród siłami natury	5/19 (26,3%)	2/8 (25%)	3/11 (27,3%)	NS
Cięcie cesarskie	14/19 (73,8%)	6/8 (75%)	8/11 (72,8%)	NS

Informacje o stanie zdrowia noworodków uzyskano u 86,7% nowonarodzonych dzieci. Odnotowano zgon w 5 dobie życia dzieci z ciąży bliźniaczej urodzonych w 25 tygodniu o masach ciała: 780 i 750 g oraz zgon w 2 dobie życia noworodków z ciąży trojaczej urodzonych w 23 tygodniu (masa ciała: 610g, 670g, 690g). Średnia masa ciała noworodków, które przeżyły wynosiła:

- w ciąży pojedynczej 3181±683 g,
- w ciąży bliźniaczej 2315±325 g,
- w ciąży trojaczej 1986,7±132g.

Masę urodzeniową noworodków poniżej 2500g stwierdzono u 26,9% rodzących kobiet i dotyczyły ciąż bliźniaczych i trojacznych. Jedna ciąża bliźniacza i jedna ciąża trojaczna zakończyły się urodzeniem dzieci z masą ciała poniżej 1500g. Stan pozostałych noworodków określono jako dobry. Średnia punktacja w skali Apgar w pierwszej minucie życia wynosiła 8,8±1,2 a średnie pH z tętnicy pępowinowej 7,27±0,08. U trzech noworodków wystąpiły adaptacyjne zaburzenia oddychania, nie wymagające oddechu zastępczego. U żadnego noworodka nie stwierdzono zaburzeń genetycznych ani wad wrodzonych.

Dyskusja

Zespół hiperstymulacji jajników jest jatrogennym powikłaniem indukcji owulacji. Jego wpływ na wyniki położnicze nie jest do końca poznany. W badanej populacji 5,2% pacjentek leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego było hospitalizowanych z powodu OHSS. Należy podkreślić, że prezentowane badanie oparte jest na obserwacji niewielkiej grupy chorych z jednego ośrodka w stosunkowo krótkim okresie czasu (2,5 roku).

Sugeruje się, że OHSS może mieć potencjalnie niekorzystny wpływ na rozwój ciąży, stan zdrowia matki, płodu i noworodka. Indukcja owulacji jest związana ze zwiększoną częstością ciąż mnogich, poronień i porodów przedwczesnych [15, 16]. Ponadto towarzyszące OHSS zaburzenia hemodynamiczne, nadkrzepliwość krwi, hemokoncentracja, hipoksemia i dysfunkcja narządów wewnętrznych warunkujących homeostazę ustroju dodatkowo zwiększają ryzyko zachorowalności matki i dziecka. Wpływ wysokiego stężenia estradiolu, cytokin, prostaglandyn, reniny, angiotensyny i innych czynników na przebieg ciąży jest nieznanym [5, 16].

OHSS występuje w dwóch postaciach, które mają podobną patofizjologię [1, 4]. Późna postać zespołu zwykle towarzyszy rozwijającej się ciąży. Sporadycznie późny OHSS może być powikłaniem w cyklu przebiegającym bez koncepcji. W badanej populacji ciążę rozpoznano u 94,1% pacjentek z późnym OHSS. Tylko u jednej pacjentki nie potwierdzono ciąży. Podobne spostrzeżenia podają inni badacze [1, 16]. Odsetek ciąż był znacznie niższy w grupie pacjentek z wczesnym OHSS i wyniósł

55,6%. Nie wykazano istotnego wpływu stopnia zaawansowania OHSS (umiarkowany vs ciężki OHSS) na odsetek ciąż.

Klinicznie potwierdzone ciążę powikłane OHSS mają zwiększone ryzyko niepowodzenia. Według danych z literatury w ogólnej populacji kobiet leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego odsetek poronień osiąga poziom 18-22% [16]. Według Abramova i wsp. odsetek ten jest wyższy i wynosi 29,8% [16]. Natomiast w prezentowanym badaniu utraty ciąży przed ukończeniem 22 tygodnia doświadczyło 26,9% pacjentek. Nie wykazano znamiennej różnicy w częstości występowania tego powikłania we wczesnej i późnej postaci OHSS, co potwierdzają inni autorzy [1, 4]. Wspomniane wcześniej czynniki endokrynne i parakrynne, a zwłaszcza wysokie stężenie estradiolu mogą niekorzystnie działać na środowisko wewnątrzmaciczne, głównie na receptywność endometrium i wzrost kurczliwości myometrium. Natomiast wydaje się, że czynniki te nie mają wpływu na jakość zarodków [17,18].

W prezentowanym badaniu u żadnej pacjentki nie było konieczności powtórnej hospitalizacji. Rozwój ciąży nie wpływa bowiem na zaostrzenie przebiegu zespołu hiperstymulacji jajników. Stężenie hCG, hormonu odpowiedzialnego za wystąpienie objawów OHSS osiąga swój szczyt ok. 10 tygodnia ciąży, a następnie spada. Brak nasilenia objawów w przebiegu ciąży jest również związany ze stopniowo wyczerpującym się kompartmentem komórek syntetyzujących substancje wazoaktywne pod wpływem hCG. Być może istnieje również zmienna osobniczo wrażliwość na wystąpienie OHSS [1].

Analizowano również częstość występowania ciąż mnogich. Ciążę bliźniaczą i trojaczą potwierdzono u 46,2% pacjentek. Wartość ta jest zdecydowanie wyższa od odsetka ciąż mnogich stwierdzanych w ogólnej populacji chorych leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego, wynoszącego 22-27% [16]. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami wykazano, że z późnym OHSS jest skojarzony wyższy odsetek ciąż klinicznych. Dotyczy to zwłaszcza ciąż mnogich trojacznych, które w 100% potwierdzono u kobiet z tą postacią zespołu. Ciążę trojaczą potwierdzono u 15,3% pacjentek, podczas gdy w ogólnej populacji kobiet poddanych procedurze IVF odsetek ten wynosi 3-5% [4, 16].

Zaobserwowano wzrost odsetka porodów przedwczesnych w badanej grupie pacjentek, który przekroczył wartość 38%. Według Abramova i wsp. odsetek ten wynosi 44,2% i jest istotnie wyższy niż w populacji kobiet leczonych metodami wspomaganego rozrodu (24-28%) [16]. W Polsce odsetek porodów przedwczesnych w populacji ogólnej jest szacowany na 7,2-8,4% [19]. Etiopatogeneza przedwczesnego zakończenia ciąży jest wieloczynnikowa. Zwrócono uwagę, że w grupie badanej istotnym czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego była ciąża wielopłodowa, ale także zakażenie wewnątrzmaciczne, przedwczesne pęknięcie błon płodowych oraz łożysko przodujące.

Wyniki położnicze u kobiet zakwalifikowanych do programu zapłodnienia pozaustrojowego...

Większość opublikowanych prac dotyczących sposobu ukończenia ciąży, uzyskanej w programie zapłodnienia pozaustrojowego wskazuje na wysoki odsetek cięć cesarskich. Dotyczy to zarówno ciąż bliźniaczych, jak i pojedynczych. W prezentowanym badaniu u 73,8% kobiet w ciąży powikłanej OHSS wykonano cięcie cesarskie. Jest to odsetek zdecydowanie wyższy niż ten szacowany w populacji ogólnej pacjentek po zastosowaniu procedury IVF (43-47%) [16]. Fakt ten tłumaczy się wyższym odsetkiem porodów operacyjnych elektrycznych oraz współistnieniem dodatkowych patologii położniczych, będących nagłymi wskazaniami do cięcia cesarskiego. W prezentowanym badaniu miał na to wpływ wysoki odsetek ciąż mnogich, spośród których takie wskazania wystąpiły u 73,8% pacjentek. Wydaje się, że nagle wskazania do cięcia cesarskiego obejmujące łożysko przodujące, ostre objawy zagrożenia życia płodów oraz rozwijające się zakażenie wewnątrzmaciczne nie mają związku przyczynowo-skutkowego z zespołem hiperstymulacji jajników.

Ze względu na małą liczną grupę badaną, analizując szczegółowo przebieg ciąży po zapłodnieniu pozaustrojowym powikłanym OHSS trudno jest wyciągać jednoznaczne wnioski. Częściej niż w ogólnej populacji pacjentek po leczeniu IVF występuje cukrzyca ciążowa (7,68% vs 0,8%) oraz zakażenie wewnątrzmaciczne (3,8% vs 1,5%) [16]. Nie potwierdzono zwiększonej częstości występowania nadciśnienia ciążowego, choć inni autorzy wskazują na wzrost ryzyka jego wystąpienia w populacji ogólnej kobiet leczonych metodą IVF [20]. Niewiele danych w literaturze wskazuje na współistnienie OHSS z cholestazą ciążową [21]. Podkreśla się m.in. udział podwyższonego stężenia estradiolu w jej patogenezie. Opisano przypadek nawracającej cholestazy w ciąży bliźniaczej powikłanej OHSS, której objawy występowały w pierwszym i trzecim trymestrze [22]. W prezentowanej pracy objawy cholestazy ciążowej pojawiły się typowo w trzecim trymestrze i dotyczyły 7,7% grupy badanej. Określono, że ryzyko względne cholestazy ciążowej w całej populacji kobiet leczonych IVF wynosi 3,8, podczas gdy w ogólnej populacji kobiet ciężarnych rasy kaukaskiej częstość tej choroby nie przekracza 1% [23,24].

Oceniając wyniki neonatologiczne zwrócono uwagę na zgon noworodków urodzonych przedwcześnie w 23 i 25 tygodniu ciąży. Niską masę urodzeniową <2500g stwierdzono u 26,9% dzieci, spośród których były tylko noworodki z ciąż mnogich, urodzone przedwcześnie. W ogólnej populacji kobiet leczonych metodą IVF odsetek dzieci z niską masą urodzeniową jest podobny i wynosi 24-36% [16]. Abramov i wsp. wykazali, że odsetek ten jest zdecydowanie wyższy, gdy ciążę wikła ciężki lub krytyczny OHSS i wynosi 63,1% [16]. U żadnego dziecka nie stwierdzono wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych. Wydaje się, że mimo zwiększonego odsetka poronień i porodów przedwczesnych, OHSS nie ma znaczącego wpływu na procesy organogenezy. Podobne dane wykazali również inni autorzy. Częstość występowania malformacji płodu nawet w krytycznej postaci OHSS wynosi 1,9%, podczas gdy w populacji ogólnej kobiet poddanych procedurze IVF 2-2,8% [16].

Wnioski

Zespół hiperstymulacji jajników jest czynnikiem wysokiego ryzyka ciąży mnogiej, poronienia i porodu przedwczesnego. Późna postać OHSS jest w wysokim stopniu skojarzona z ciążą. W przebiegu ciąży powikłanej OHSS częściej niż w populacji

ogólnej kobiet leczonych metodą zapłodnienia pozaustrojowego występuje cukrzyca ciążowa, zakażenie wewnątrzmaciczne i cholestaza ciążowa. U ciężarnych obciążonych OHSS częściej również występują wskazania do operacyjnego ukończenia porodu. Optymalna kontrola kobiet w ciąży powikłanej zespołem hiperstymulacji jajników pozwala na osiągnięcie zadowalających wyników neonatologicznych i urodzenie zdrowych dzieci. Powyższa praca jest pierwszym doniesieniem na temat powikłań położniczych, będących następstwem OHSS w naszym kraju. W związku ze wzrostem ilości ośrodków zapłodnienia pozaustrojowego w Polsce konieczne wydaje się szczegółowe monitorowanie jego następstw, w tym powikłań zespołu hiperstymulacji jajników. Obecnie w programie IVF dąży się do redukcji ilości transferowanych zarodków, zmniejszenia odsetka ciąż mnogich i ich następstw oraz zwraca się uwagę na zapobieganie występowania OHSS.

Piśmiennictwo

1. Papanikolaou E, Tournaye H, Verpoest W, [et al.]. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod.* 2005, 20, 636-641.
2. Mathur R, Jenkins J. Ovarian hyperstimulation syndrome: an endocrinopathy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001, 13, 329-333.
3. Agrawal R, Tan S, Wild S, [et al.]. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in in-vitro fertilization cycles predict the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1999, 71, 287-293.
4. Mathur R, Jenkins J. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG.* 2000, 107, 943-946.
5. Abramov Y, Schenker J, Lewin A, [et al.]. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1996, 11, 1381-1386.
6. Delvigne A, Dubois M, Battheu B, [et al.]. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod.* 1993, 8, 1361-1366.
7. Rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia niepłodności – skrót. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 149-154.
8. Levine Z, Navot D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. Gardner D, Weissman A, Howles C, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Technologies*, Third Edition. 2008, 759-772.
9. Navot D, Bergh P, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992, 58, 249-261.
10. Aflatoonian A, Bidgoli T. Prevention is an ideal treatment for OHSS!!! *Iranian J Reprod Med.* 2005, 3, 51-61.
11. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, [et al.]. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989, 44, 430-440.
12. Vloeberghs V, Peeraer K, Pexsters A, D'Hooghe T. Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009, 23, 691-709.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2008, 90, 188-193.
14. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. *Cambridge University Press*, 2000.
15. Frydman R, Belaisch-Allart J, Fries N, [et al.]. An obstetric assessment of the first 100 births from the in vitro fertilization program at Clamart, France. *Am J Obstet Gynecol.* 1986, 154, 550-555.
16. Abramov Y, Elchalal U, Schenker J. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril.* 1998, 70, 1070-1076.
17. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod.* 2003, 9, 515-522.
18. Simon C, Cano F, Valbuena D, [et al.]. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *Hum Reprod.* 1995, 10, 2432-2437.
19. Czajka R. Poród przedwczesny. W: Ciąża wysokiego ryzyka. Red. Bręborowicz G. Poznań: *OWN*, 2010, 121-135.
20. Tough S, Tofflemire K, Newburn-Cook C, [et al.]. Increased risks of pregnancy complications and adverse infant outcomes associated with assisted reproduction pregnancies. *Int Cong Series.* 2004, 1271, 376-379.
21. Balasch J, Carmona F, Llach J, [et al.]. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1990, 5, 348-351.
22. Midgley D, Khalaf Y, Braude P, Nelson-Piercy C. Recurrent cholestasis following ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum Reprod.* 1999, 14, 2249-2251.
23. Koivurova S, Hartikainen A, Karinen L, [et al.]. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod.* 2002, 17, 2897-2903.
24. Riely C, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2004, 8, 167-176.