

Şiddetli Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu Gebeliklerinin Perinatal Sonuçlarının Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of the Perinatal Outcome Measures for the Women Presenting with Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Runa ÖZELÇİ,^a Derya AKDAĞ CIRIK,^a Serdar DİLBAZ,^a Aysel NALÇAKAN,^a Funda AKPINAR,^a
Şadıman ALTINBAŞ,^a Berna DİLBAZ,^a Özlem MORALOĞLU TEKİN^a

^aÜreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kliniği, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: İnfertilite tedavisi sırasında oluşan ciddi ovaryan hiperstimulasyon sendromu (OHSS)'nin kadında elektrolit bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozulması, böbrek yetmezliği gibi morbiditelere yol açabileceği bilinmektedir. Ancak ciddi OHSS olgularında gebelik komplikasyonlarının artıp artmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle biz bu çalışmada ciddi OHSS vakalarının gebelik komplikasyonlarını incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Hastanemize Ocak 2010 ile Ocak 2015 yılları arasında başvuran ve ciddi OHSS tanısı alarak yatan ve gebelikleri ilk trimester sonrasına kadar devam eden 16 hastanın perinatal sonuçları incelendi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil olan hastaların 11 tanesi in vitro fertilizasyon (IVF) ve 5 tanesi ovaryan hiperstimulasyon + intrauterin inseminasyon siklusu sonrası gebe kalmıştı. Hastalar ortalama 37. haftada (28-39 hf) ve 2615±873 gram bebek doğurdu. En sık görülen perinatal komplikasyon preterm doğum idi (n=6, % 37.5). Bir (% 6.3) hastada gestasyonel hipertansiyon, bir (% 6.3) hastada IUGR ve 2 hastada (% 12.5) gestasyonel diabet izlendi. Plasental dekolman veya intrauterin fetal kayıp ise hiçbir hastada izlenmedi. **Sonuç:** İnfertilite tedavileri sonrasında gelişen ciddi OHSS sonrası gebelikler, preterm doğum açısından artmış risk altında gibi gözükmektedir. Bu nedenle bu hastalar preterm eylemin önlenmesi için daha dikkatli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; in vitro fertilizasyon; ovaryan hiperstimulasyon sendromu; perinatal komplikasyon; preterm doğum

ABSTRACT

Objective: It is known that severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) might demonstrate many complications such as electrolyte imbalance, elevated liver enzyme and renal failure. However, whether the perinatal complications also increase in pregnant women with severe OHSS is unknown. Therefore, in this study, we aimed to investigate the perinatal complications of the women with severe OHSS. **Material and Methods:** Between January 2010 and January 2015, a total of 16 patients had severe OHSS in our reproductive endocrinology clinic and their pregnancies continued after first trimester. In the current study, we investigated the perinatal outcome measures of those patients. **Results:** Of all, 11 patients had severe OHSS after in vitro fertilization (IVF) treatment and other 5 had after ovarian stimulation. Patients delivered at 37th weeks (28-39 weeks) of gestation with a mean birthweight of 2615±873 gr. The most common perinatal complication were the preterm delivery (n=6, % 37.5). One (% 6.3) patient had gestational hypertension, one (% 6.3) had intrauterine growth restriction and 2 had (% 12.5) gestational diabetes. There was no case of placental abruption and intrauterine fetal loss. **Conclusion:** The pregnancies following severe OHSS seems to be at increased risk for preterm delivery. Therefore, those patients should be closely followed up to prevent the preterm delivery.

Key Words: In vitro fertilization; ovarian hyperstimulation syndrome; perinatal complication; pregnancy; preterm delivery

TJRMS 2018;2(1):19-22

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2018

Kabul Tarihi/Accepted: 03.04.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:

Runa ÖZELÇİ

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
runakara@gmail.com

Copyright © 2018 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), hayatı tehdit edebilen ciddi morbidite ve düşük oranda olsa da mortalite riski bulunan, sıklıkla ovaryan foliküllerin uyarımı sonucu gelişen iatrojenik bir durumdur.¹ Avrupa İnsan Üreme ve Embryoloji Cemiyeti (ESHRE) son raporuna göre Avrupa ülkelerinde OHSS %0,18-1,40 sıklığında görülmektedir.²

OHSS'nin en önemli bulguları ovulasyon indüksiyonunda kullanılan gonadotropinlere cevap olarak boyutları artmış overler ile birlikte periton boşluğu, plevra ve perikardial effüzyonu içerebilen üçüncü boşluğa sıvı sekestrasyonudur.³ Patofizyolojisi net olarak açıklanamamış olsa da, ovulasyon indüksiyon protokollerinde ovulasyonun tetiklenmesi, in vitro fertilizasyon (IVF) için ise final follikül maturasyonu için kullanılan human koryonik gonadotropin (hCG)'nin OHSS gelişiminde kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir.⁴ Günümüzde en çok kabul gören hipotez hCG'nin direk vasküler sisteme etki ederek, kapiller permabilite artışına neden olan başta vasküler endotheliyal büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına yol açtığı şeklindedir.^{4,5}

Özellikle şiddetli OHSS vakalarında üçüncü boşluklara sıvı kaçaklarına bağlı hemokonsantrasyon, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyonlarda bozulma ve hatta kardiyak disfonksiyon izlenebilmektedir.³ Tüm bu komplikasyonlar nedeni ile çocuk isteği olan bir kadında ovaryan stimülasyon ve in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi sonrasında gelişen ciddi OHSS'nin hastanın yaşamı tehdit edebileceği aşikardır. Ancak bu dönemde gebe kalan bir kadının perinatal komplikasyonlar açısından risk altında olup olmadığı henüz net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, biz de bu çalışmamızda son 5 yıl içinde hastanemizde ciddi OHSS tanısı ile yatan hastaların gebelik sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Kliniği'nde, 01 Ocak

2010 ile 01 Ocak 2015 tarihleri arasında, ovulasyon indüksiyonu veya in vitro fertilizasyon (IVF) sonrasında gelişen ciddi OHSS tanısıyla yatırılarak izlenen hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak ve hastane eğitim planlama kurulunun onayı ile yapıldı. Kliniğimizde Ciddi OHSS tanısı için Golan kriterleri kullanıldı.⁶ Asit, hidrotoraks, hematokrit ≥ 45 olması, karaciğer enzimlerinde artış, dispne, akut böbrek yetmezliği semptom ve bulgularından birinin varlığı ise hastaneye yatış kriteri olarak kabul edildi.

Hastaların dosyaları yaş, infertilite tipi (primer veya sekonder), infertilite etiyojisi, OHSS nedeni ile hastanede yatış süresi, doğumdaki gestasyonel hafta, perinatal dönemde görülen komplikasyonlar, doğumun şekli, bebeğin doğum kilosu bilgileri için tarandı. Gestasyonel yaş son adet tarihine göre ya da transfer tarihine göre hesaplandı ve birinci trimester ultrasonografik değerlendirme ile doğrulandı. Perinatal sonuçlar için 34 hafta ve öncesinde doğum, 37 hafta öncesinde doğum, gebeliğin hipertansif hastalıkları, plasenta dekolmanı, intrauterin fetal kayıp, gestasyonel diabetes, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) varlığı değerlendirildi. Değişkenler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sayı ve yüzde olarak hesaplandı.

BULGULAR

Çalışma periyodumuz boyunca 55 hasta ciddi OHSS tanısı ile kliniğimize yattı. Bunlardan ilk trimester sonrasına kadar gebeliği devam eden ve doğum bilgilerine ulaşılan 16 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların ortalama yaş ve vücut kitle indeksleri sırasıyla $25,9 \pm 4,6$ ve $23,7 \pm 5,9$ idi. Bu hastalardan 13 tanesi tekiz, 3 tanesi ikiz gebeliğe sahip idi. Hastalardan 5 tanesi kontrollü ovaryan stimülasyon+IUI ve 11 tanesi IVF ile gebe kalmıştı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de sunuldu. En sık infertilite etiyojisi polikistik over sendromu (%37,5) iken, bunları açıklanamayan infertilite (%31,5) ve erkek faktörü (%18,8) takip etti. Hastalar ortalama olarak $6,7 \pm 4,5$ gün boyunca hospitalize edildi. Hospitalize edildikleri süre boyunca 15 hastada asit ve 1 hastada ise plevral sıvı drenajı yapıldı.

TABLO 1: Hastaların demografik karakteristikleri.

Değişkenler	
Hasta sayısı	16
Yaş (yıl)	25,9± 4,6
VKİ (kg/m ²)	23,7± 5,9
İnfertilite tipi, n (%)	
Primer infertilite	13 (%81,3)
Sekonder infertilite	3 (%18,7)
Ovulasyon indüksiyonu için altta yatan sebep, n (%)	
PCOS	6 (%37,5)
Açıklanamayan infertilite	5 (%31,5)
Erkek faktörü	3 (%18,8)
Tubal Faktör	2 (%12,5)
Önceki gebelikte	
OHSS	2
Preterm eylem	2
Gebeliğin hipertansif hastalığı	1
Gestasyonel diabetes	1
İntrauterin gelişme geriliği	-
Doğum sırasında gestasyonel yaş (hafta)	37 (28-39)
OHSS nedeni ile hastanede yatış süresi (gün)	6,7±4,5

VKİ: vücut kitle indeksi, PCOS: polikistik over sendromu, OHSS: ovaryan hiperstimülasyon sendromu. Veriler sayı (yüzde) veya ortalama ± standard deviyasyon şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya dahil olan ciddi OHSS'li hastalar ortalama olarak 37. gestasyonel haftada (28-39 hafta) doğum yaptı ve bebeğin ortalama ağırlığı 2615±873 gram idi. Hastalar perinatal sonuçlar açısından incelendi ve bulgular Tablo 2'de sunuldu. Çalışmaya dahil olan bir (%6,3) hastada gestasyonel hipertansiyon, bir (%6,3) hastada IUGR ve 2 hastada (%12,5) gestasyonel diabetes izlendi. Ancak hiç bir hastada plasental dekolman veya intrauterin fetal kayıp izlenmedi. Toplam 6 hastada (%37,5) preterm doğum (37 hafta ve altında) ve 4 hastada (%25,0) 34 hafta ve altında doğum oldu. Hastaların 8 tanesi (%50) normal doğum yaparken 8 tanesi (%50) sezaryen oldu. Sezaryen endikasyonları 3 hastada ikiz gebelik, 2 hastada anne isteği, 2 hastada fetal distress ve 1 hastada geçirilmiş sezaryen öyküsü idi.

TARTIŞMA

Erken gebelik döneminde ciddi OHSS'ye maruz kalan kadınların gebelik sonuçları ile ilgili literatürde sınırlı bilgi mevcuttur. Bizim çalışmamızda ciddi OHSS nedeniyle hospitalize edilen hiç bir

hastada plasental ablyasyon ve intrauterine fetal kayıp izlenmemiştir. Ancak grubumuzda preterm doğum oranı (%37,5) oldukça yüksektir. Haas ve ark.nın 2014 yılında yayınladığı çalışmada IVF sonrası şiddetli OHSS gelişen 125 gebe ile IVF ile gebe kalan kontrol grubu kıyaslandığında, tekil gebelikler için 37 hafta ve öncesinde doğum oranının kontrollere göre belirgin olarak fazla olduğu (20.5 % vs 5.1 %) bulunmuş, ancak gruplar arasında gestasyonel diabetes, IUGR ve hipertansiyon açısından fark bulunmamıştır.⁴ Courbiere ve ark.nın ise hem preterm eylem hem de gestasyonel hipertansiyonun OHSS nedeniyle hospitalize edilen gebelerde daha fazla izlendiğini belirtmişlerdir.⁵ Bizim çalışmamızda ise Haas ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde ne IUGR ne de gestasyonel hipertansiyon ciddi OHSS sonrası oluşan gebelerde fazla oranda bulunmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında IVF sonrası oluşan gebeliklerin izlendiği bir sürveyans çalışmasında ise, IVF sonrası oluşan gebeliklerde erken doğum oranının %36,2 olduğu (Aralık: %12,5 ile %56,9) ve genel popülasyondaki %11,8 (%8,8 ile %17,6) oranına göre belirgin olarak fazla olduğu bildirilmiştir.⁶ Bizim çalışmamızda IVF sonrası oluşan gebeliklerinin fazla sayıda olması preterm doğum oranını artırmış olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tüm stimülasyon sikluslarının %0,2 ile %1'inde görülen ciddi OHSS'de vasküler permeabilite artışı ve üçüncü

TABLO 2: Hastaların gebeliklerindeki perinatal sonuçlar.

Değişkenler	
Perinatal dönemde görülen komplikasyonlar, n (%)	
Erken preterm doğum (<34 hafta ve öncesi)	4 (%25,0)
Geç preterm doğum (34-37 hafta arası)	2 (%12,5)
Gestasyonel diabetes	2 (%12,5)
Gebeliğin hipertansif hastalıkları	1 (%6,3)
İntrauterin gelişme geriliği	1 (%6,3)
Oligohidramnios	1 (%6,3)
Plasental dekolman	-
Doğum şekli, n (%)	
Vajinal doğum	8 (%50,0)
Sezaryen doğum	8 (%50,0)
Yenidoğan ağırlığı (gram)	2615± 873
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, n (%)	1 (%6,3)

Veriler sayı (yüzde) veya ortalama ± standard deviyasyon şeklinde verilmiştir.

boşluklara fazla miktarda sıvı kaçışı olması temel sorundur.⁷ Bu durumda etkili olan ana mediator VEGF olsa da, muhtemelen çeşitli inflamatuvar ve büyüme faktörleri de patofizyolojide rol oynamaktadır.⁸ Özellikle IL-2, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin hem preterm eylem hem de OHSS'nin patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.^{9,10} Gebeliklerinin ilk trimesterinde OHSS yaşayan gebeliklerde preterm eylem gibi perinatal komplikasyonlar için suçlanan olası mekanizmalar biri ise OHSS'nin yaşandığı sırada peritondaki artmış inflamatuvar sitokinler ve bozulmuş plasentasyondur.⁴ Preterm eylemin etyolojisinde de OHSS'nin oluşumda rol oynayan aynı sitokinlerin bulunması, bizim çalışmamızda OHSS sonrası oluşan gebeliklerde erken doğumun da çok görüldüğü bulgusunu açıklayabileceği düşünülebilir. Ancak, plasentasyon bozukluğu sonucu oluşabilecek gebeliğin hipertansif hastalıkları ve IUGR gibi diğer hastalıkların bizim çalışmamızda da olduğu gibi li-

teratürde de gösterilememesi bu hipotezi hakkında şüpheler doğurmaktadır. Literatürdeki az sayıdaki çalışmalar gibi bizim çalışmamızda retrospektif bir çalışma olması ve ciddi OHSS hastaların gelişen IVF protokolleri sonrası azalması nedeniyle, preterm eylem artışının OHSS dışında bir nedene bağlı olup olmadığı veya bu artışın nedenlerinin ne olduğu net olarak ortaya konmasını engellemiştir.

Sonuç olarak, ovaryan stimülasyon ve IVF tedavileri sonrasında gelişen ciddi OHSS annelerin sağlığını tehdit etmekte kalmayıp, bebekleri için de preterm eylem gibi kötü perinatal sonuçlara yol açabilecek bir durumdur. Bu hastaları preterm doğum riskine karşı gebelikleri boyunca izlemek ve önleyici tedbirler almak gereklidir. Aynı zamanda, preterm doğum oranlarının artmasının nedenlerini araştırmak ve olası tetikleyici mekanizmaların aydınlatılması için fazla hasta sayısına sahip çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(8):729-32.
2. Wang TH, Homg SG, Chang CL, Wu HM, Tsai YJ, Wang HS. et al. Human chorionic gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation syndrome is associated with up-regulation of vascular endothelial growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3300-8.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1309.
4. Haas J, Baum M, Meridor K, Hershko-Klement A, Elizur S, Hourvitz A, et al. Is severe OHSS associated with adverse pregnancy outcomes? Evidence from a case-control study. *Reprod Biomed Online* 2014;29(2):216-21.
5. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamarre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2011;95(5):1629-32.
6. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Barfield WD. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance-United States, 2011. *MMWR Surveill Summ* 2014;63(10):1-28.
7. Binder H, Dittrich R, Einhaus F, et al. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 1-Incidence and pathogenesis. *Int J Fertil Womens Med* 2007;52:11.
8. Gomez R, Soares SR, Busso C, Garcia Velasco JA, et al. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med* 2010;28:448-57.
9. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94(4):1392-8.
10. Bastek JA, Brown AG, Anton L, Srinivas SK, D'addio A, Elovitz MA. Biomarkers of inflammation and placental dysfunction are associated with subsequent preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(4):600-5.