

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## Ovarian hyperstimulation syndrome and its relation to pregnancy

Vytautas Abraitis<sup>1</sup>, Saulė Kržčonavičiūtė<sup>1</sup>, Marija Vaitkevičiūtė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup> *Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania*

### Abstract

**Introduction:** Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) is an iatrogenic complication manifested by suprafysiological ovarian stimulation. This syndrome is commonly related to assisted reproduction. OHSS has been associated with an increased risk of miscarriage, multiple pregnancies, and more severe clinical course of the syndrome. However, there are few studies examining the relationship between OHSS and pregnancy, and more consistent studies are needed. **The aim** - to discuss the characteristics of OHSS and its possible links with pregnancy. **Research method:** systematic literature review was conducted. Articles, describing OHSS and its links to pregnancy, were selected. The review was done using the electronic database Pub-Med (Medline). **Results:** OHSS prevention is selected individually based on risk factors, anti-müllerian hormone concentration, and number of tertiary follicles. Mild to moderate OHSS may regress spontaneously and treatment is not always necessary. Patients who develop signs of severe OHSS should be hospitalized and treated with medication and (or) surgery. In case of unclear pathogenesis of the disease, only symptomatic treatment is possible. A correlation was observed between OHSS and an increased risk of miscarriage, preterm birth, gestational hypertension and low birth weight. **Conclusions:** OHSS is an iatrogenic complication that can occur at different stages and degrees due to variety of risk factors and prevention. Mild to moderate OHSS is often a transient condition, however, severe OHSS can be potentially life-threatening. The complications associated with OHSS are miscarriage and preterm birth, although there are also associations between this syndrome and gestational hypertension as well as low birth weight.

**Keywords:** ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS treatment, pregnancy.

# Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas ir jo sąsajos su nėštumu

Vytautas Abraitis<sup>1</sup>, Saulė Kržconavičiūtė<sup>1</sup>, Marija Vaitkevičiūtė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Akušerijos ir ginekologijos skyrius, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, Lietuva

## Santrauka

*Ivadas:* Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas (KHSS) yra jatrogeninė komplikacija, pasireiškianti suprafiziologiniu kiaušidžių stimuliavimu. Šis sindromas dažniausiai siejamas su pagalbinu apvaisinimu. Nustatyta, jog KHSS yra susijęs su persileidimo rizika, didesniu daugiavaisių nėštumų dažniu ir sunkesne klinikine sindromo eiga. Vis dėlto, tyrimų, nagrinėjančių KHSS ryšį su nėštumo ypatybėmis, nėra daug, todėl reikalingos nuoseklesnės studijos. *Tyrimo tikslas* - aptarti dažniausiai literatūroje aprašomas KHSS eigos ir gydymo ypatybes bei sąsajas su nėštumu. *Tyrimo metodai:* sisteminė literatūros apžvalga, kurios metu atrinkti straipsniai, aprašantys KHSS ir jo sąsajas su nėštumu. Apžvalga atlikta naudojantis elektronine duomenų baze Pub-Med (Medline). *Rezultatai:* KHSS prevencija parenkama individualiai, atsižvelgiant į rizikos veiksnius, antimulierinio hormono koncentraciją ir tretinių folikulų skaičių. Lengvas ir vidutinis KHSS gali spontaniškai regresuoti ir gydymas būtinas ne visada. Pacientės, kurioms pasireiškė sunkūs KHSS požymiai, turi būti stacionarizuojamos ir gydomos medikamentiniu ir (arba) chirurginiu būdu. Esant neaiškiai ligos patogenezei, gali būti taikomas tik simptominis gydymas. Pastebėta koreliacija tarp KHSS, pasireiškusio nėštumo metu, ir didesnės persileidimo, priešlaikinio gimdymo, nėščiųjų hipertenzijos, mažo naujagimo svorio tikimybės. *Išvados:* KHSS – jatrogeninė komplikacija, kuri dėl rizikos faktorių ir taikytų prevencijos metodų, pasireiškia skirtingomis stadijomis ir laipsniais. Lengvo ir vidutinio sunkumo KHSS dažnai yra greitai ir savaime praeinančios būklės, visgi sunkus KHSS gali būti potencialiai grėsmingas gyvybei ir turi būti gydomas. KHSS yra siejamas su persileidimu ir priešlaikiniu gimdymu, pastebima šio sindromo sąsajų su nėščiųjų hipertenzija ir mažu naujagimio svoriu.

**Raktažodžiai:** kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas, KHSS gydymas, nėštumas.

**Įvadas.** Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas (KHSS) yra potencialiai grėsminga jatrogeninė komplikacija, pasireiškianti suprafiziologiniu kiaušidžių stimuliavimu. Šis sindromas dažniausiai siejamas su pagalbiniu apvaisinimu, kai kiaušidės yra stimuliuojamos siekiant daugiau nei vieno folikulo subrendimo. Rečiau KHSS gali išsivystyti dėl ovuliacijos indukcijos [1]. KHSS yra būklė, reikalaujanti ypatingo budrumo, nes net ir gydymo metu galimas įvairių komplikacijų pasireiškimas, pvz.: dauginis organų nepakankamumas ar pacientės mirtis. Taip pat nustatyta, jog ankstyvasis KHSS (įvykęs 3-7 d. po ovuliacijos) yra susijęs su didesne persileidimo rizika, o vėlyvasis KHSS (12–17 dienų po ovuliacijos) gali būti susijęs su daugiavaisiais nėštumais ir sunkesne klinicine sindromo eiga [2]. Remiantis tyrimais nustatyta sąsaja tarp KHSS ir nepageidaujamo nėštumo bei mažo gimimo svorio [3]. Vis dėlto, tyrimų, nagrinėjančių KHSS ryšį su nėštumo ypatybėmis, nėra daug ir reikalingos nuoseklesnės studijos, apibendrinančios ir patvirtinančios pavienių autorių išvadas. Šios sisteminės literatūros apžvalgos tikslas yra išsiaiškinti ir aptarti dažniausiai literatūroje aprašomas KHSS eigos ir gydymo ypatybes bei sąsajas su nėštumu.

**Tyrimo medžiaga ir metodai.** Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, kurios metu buvo atrinkti straipsniai, nagrinėjantys kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromą ir jo sąsajas su nėštumu. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis „PubMed“ mokslinė duomenų baze, atrenkant publikacijas anglų bei lietuvių kalba ir naudojant raktažodžius: kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas, KHSS gydymas, nėštumas. Atlikta 40 straipsnių analizė ir buvo pašalinti besidubliuojantys, pagal pavadinimą ir santrauką temos neatitinkantys straipsniai. Išnagrinėti šių publikacijų pilni tekstai ir iš jų atrinkti 19 straipsnių. Didžioji dalis nagrinėtų

straipsnių buvo publikuoti per paskutinius 5 metus, tačiau citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas.

### 1. *Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas*

**Prevencija.** Svarbiausia KHSS prevencija - išankstinis šio sindromo išsivystymo tikimybės įvertinimas, atsižvelgiant į rizikos veiksnius [4]. Antimiulerinio hormono (AMH) koncentracija kraujo serume tiesiogiai koreliuoja su KHSS išsivystymo rizika: viename tyrime teigiama, jog jei AMH koncentracija didesnė nei 3,36 ng/l, moteris turi didesnę KHSS išsivystymo riziką. Nustatyta, jog antralinių folikulų skaičius taip pat tiesiogiai koreliuoja su KHSS išsivystymo tikimybe [6]. Atsižvelgiant į šiuos rodiklius ir rizikos veiksnius bei nustatčius aukštą KHSS išsivystymo tikimybę, taikomos individualiai parenkamos prevencijos priemonės, pavyzdžiui, skiriamas metforminas, gonadotropiną atpalaiduojančio hormono antagonistai ar albuminas, mažinamos hCG dozės [4,5].

**Klinikinės išraiškos ir klasifikacija.** Dažniausiai naudojama Gloan *et al.* 1989 metais aprašyta klasifikavimo sistema [7]. Šios klasifikacijos kriterijai sudaryti atsižvelgiant į klinikinius simptomus, laboratorinių ir ultragarso tyrimų duomenis (1 lentelė). Pradinis KHSS simptomų pasireiškimas dažniausiai yra pilvo pūtimas, atsirandantis dėl padidėjusių kiaušidžių. Sunkesniais atvejais yra stebimas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir ascitas bei dėl to sumažėjęs intravaskulinis tūris, sukiantis inkstų funkcijos pažeidimus [9]. Esant inkstų parenchimos suspaudimui sumažėja inkstų kraujotaka, atsiranda kanalėlių disfunkcija; diurezės sutrikimai (oligurija ir anurija); prerenalinė azotemija ir didėjanti antidiurezinio hormono, renino, angiotenzino, aldosterono koncentracija lemia arterinę vazokonstrikciją [10].

1 lentelė. Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo klasifikacija ir klinikinės išraiškos

Laipsnis	KPS stadija		
	Lengvas	Vidutinis	Sunkus
1	Pilvo pūtimas, diskomfortas.		
2	Pilvo pūtimas, diskomfortas, pykinimas, vėmimas ir/arba viduriavimas.		
	Kiaušidžių padidėjimas iki 5 – 12 cm.		
3		Lengvo KHSS požymiai + ultragarsu nustatytas ascitas.	
4			Vidutinio KHSS požymiai + klinikiniai ascito požymiai ir/arba hidrotoraksas arba apsunkintas kvėpavimas.
5			Visi aukščiau išvardyti KHSS požymiai + kraujo tūrio pokyčiai, padidėjęs kraujo klampumas, krešėjimo anomalijos, sumažėjusi inkstų perfuzija ir sutrikusi funkcija.
Golan A. <i>et al.</i> , Ovarian hyperstimulation syndrome an update review. <i>Obstet Gynecol Surv.</i> 1989; 44: 430-440			

**Gydymas.** Esant neaiškiai ligos patogenezei, gali būti taikomas tik simptominis gydymas. Gydomo rekomendacijos skiriamos pagal KHSS stadijas. Nastri *et al.* teigia, jog lengvas ir vidutinis KHSS gali spontaniškai regresuoti per 10 – 14 dienų ir gydymas šiuo atveju nėra būtinas [11], tačiau gydymo gali prireikti, jei įvyksta implantacija ir savaiminio KHSS išnykimo tikimybė mažėja, didėja progresavimo į vidutinio sunkumo KHSS rizika [12]. Tyrėjai siūlo lengvo ir vidutinio laipsnio atvejais skirti palaikomąjį gydymą, susidedantį iš stebėjimo, lovos režimo, skysčių ir elektrolitų balanso korekcijos [11, 13]. Svarbu echoskopu stebėti kiaušidžių dydžio pokyčius ir laboratorinius

rodiklius. Rekomenduojama pacientės ambulatoriškai stebėti mažiausiai 2 savaites [13].

Kumar *et al.* rekomenduoja, jog pacientės, kurioms pasireiškė sunkaus KHSS požymiai, nedelsiant turi būti stacionarizuojamos [12]. Stacionare gali būti taikomas medikamentinis ir (arba) chirurginis gydymas. Medikamentinis gydymas parenkamas atsižvelgiant į simptomus, įvertinus gyvybinius rodiklius, pilvo apimtį, ultragarso rodiklius, krūtinės rentgenogramą, elektrolitų ir kreatinino koncentracijas ir nustačius, ar yra nėštumas [4]. Kumar *et al.* Nurodo, kad pagrindinis medikamentinis sunkaus KHSS gydymo metodas

yra elektrolitų ir hipovolemijos korekcija fiziologiniu arba 5 proc. dekstrozės tirpalu, infuzuojant 125 – 150 ml/h greičiu. Jei šlapimo išsiskyrimo tūris išlieka nepakankamas, skiriama hiperosmolinė intraveninė 200 ml 25proc. žmogaus albumino infuzija [12]. Diuretikų vartojimas sunkaus KHSS atveju gali būti kenksmingas, nes didėja hipovolemijos progresavimo tikimybė, gali didėti kraujo klampumas ir venų trombozės rizika. Įprastai diuretikai skiriami tik plaučių edemos gydymui [14]. Siekiant išvengti trombozės, pirmąją stacionarizavimo dieną turi būti pradama MMMH terapija profilaktinėmis dozėmis. Ascito gydymui gali būti atliekama paracentezė ultragarso kontrolėje, jei pacientė jaučia didelį diskomfortą, skausmą arba jeigu nustatomas plaučių ar inkstų pažeidimas [12]. Chirurginis gydymas yra specifinis ir atliekamas tik pagal tam tikras indikacijas: plyšus kiaušidės cistai, esant kiaušidžių apsisukimui, nustačius ektopinį arba heterotopinį nėštumą arba esant nėštumo nutraukimo būtinybei [4]. Kritinės būklės atveju, kai stebimas inkstų nepakankamumas, kepenų pažeidimai, tromboembolijos reiškiniai, KHSS serganti pacientę Kumar *et al.* rekomenduoja perkelti į intensyvios terapijos skyrių ir gydoma kompleksiai [12].

Naudingas paracentezės poveikis užfiksuotas gydant ascitą, įskaitant ir pacientėms, sergančioms KHSS. Žinoma, kad paracentezė kepenų ciroze sergantiems pacientams sumažina intraabdominalinį slėgį ir padidina širdies tūrį, vėliau taip padidėja kraujo grįžimas ir pagerėja širdies kamerų užpildymas [10]. Thaler *et al.* pirmieji aprašė paracentezės naudą pacientėms, sergančioms KHSS, ir nustatė reikšmingą klinikinį pagerėjimą po ascitinio skysčio pašalinimo [15]. Po pacienčių, sergančių KHSS, ascito pašalinimo, taip pat pastebimas hematokrito ir leukocitozės sumažėjimas. Teigiamą dinamiką po paracentezės

galima paaiškinti intraabdominalinio slėgio sumažėjimu dėl skysčio pašalinimo. Daugeliu atvejų statistiškai reikšmingas slėgio sumažėjimas fiksuojamas tik tada, kai buvo pašalinta mažiausiai 2000 ml skysčio [10].

## 2. KHSS sąsajos su nėštumu

Pastebėtos KHSS sąsajos su daugiavaisiu nėštumu. Nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis daugiavaisio nėštumo dažnis vėlyvoje KHSS, lyginant su ne KHSS pacientėmis (atitinkamai 45,5 proc. ir 29,1 proc.) [2]. Nors Mathur *et al.* nustatė, kad daugiavaisio nėštumo, susijusio su vėlyvuju KHSS, rodikliai yra žymiai didesni nei ankstyvosios grupės [16], Papnikalaou *et al.* tyrimas parodė 5,5 proc. skirtumą vėlyvojo tipo naudai, tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga (45,5 proc. palyginti su 40 proc. atitinkamai) [2]. Šis daugybinių nėštumų padidėjimas rodo endogeninio hCG poveikį KHSS patogenezėje.

Luke *et al.* tyrime nustatyta, kad tiek sunkus, tiek lengvas KHSS padidina nepageidaujamo nėštumo (priešlaikinio gimdymo ar negimusio, mažo gimimo svorio naujagimio) riziką 26 proc., o mažo gimimo svoris buvo stebimas 40 proc. atvejų [3]. Taip pat Abramov *et al.* tyrime nustatytas ryšys tarp persileidimo ir KHSS, iš 29,8 proc. persileidimų 25 proc. buvo ankstyvi (7–13 savaičių) ir 4,8 proc. - vėlyvieji persileidimai (13 - 20 savaičių) [17].

Nors IVF laikomas saugiu būdu pastoti ir susilaukti naujagimio, tačiau vis tiek išlieka KHSS rizika. JAV atliktame tyrime nustatyta kad, KHSS dėl IVF nuo 2000 m. iki 2006 m. padidėjo nuo 10,0 iki 14,3 iš 1 000 atvejų, o nuo 2006 iki 2015 m. sumažėjo iki 5,3 iš 1 000 atvejų. Priežastis, kodėl 2000–2006 m. KHSS atvejų padažnėjo, yra neaiški, o sumažėjimas

nuo 2006 m. iki 2015 m. gali atspindėti vis didesnį GnRH antagonistų vartojimą, kuris yra veiksminga ir gerai ištirta KHSS prevencijos priemonė [18]. Kitame tyrime nustatyta, jog hospitalizavimas dėl KHSS buvo reikalingas 1,14 proc. atvejų iš 1504 tirtų IVF ciklų [19]. Keturiolikos pacientės hospitalizuotos dėl sunkaus KHSS. Tyrimo duomenimis ankstyvasis KHSS (3–7 dienos po ovuliacijos) pasireiškė 22,5 proc. pacienčių, o vėlyvasis KHSS (12–17 dienų po ovuliacijos) - likusiuose 77,5 proc. pacienčių. KHSS grupėje 10 proc. atvejų buvo stebimos tromboembolinės komplikacijos. Nėščiųjų hipertenzija ir prieššlaikinis gimdymas dažniau pasireiškė KHSS nei kontrolinėje grupėje (atitinkamai 21,2 proc., palyginti su 9,2 proc. ir 36 proc., palyginti su 10,7 proc.) [19].

**Išvados.** Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas – jatrogeninė komplikacija, kuri dėl rizikos faktorių ir taikytų prevencijos metodų, pasireiškia skirtingomis stadijomis ir laipsniais. Lengvo ir vidutinio sunkumo KHSS dažnai yra greitai ir savaime praeinančios būklės, visgi sunkus KHSS gali sukelti potencialiai gyvybei grėsmingų komplikacijų, todėl turi būti gydomas. KHSS siejamas su didesniu persileidimo ir prieššlaikinio gimdymo dažniu, pastebima šio sindromo sąsaja su nėščiųjų hipertenzija ir mažu naujagimio svoriu.

## Literatūra

1. Mathur RS, Tan BK. British Fertility Society Policy and Practice Committee: prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2014;17(4):257–68.
2. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician  
Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. *Fertil. Steril.*, 2010 - Review in journal
3. The high responder: a review of pathophysiology and outcomes during IVF treatment  
Mascarenhas M, Balen AH. *Hum. Fertil. (Camb)*, 2017 - Journal article
4. Namavar Jahromi B MD, Parsanezhad ME MD, Shomali Z MD, Bakhshai P MD, Alborzi M MD, Moin Vaziri N MD PhD, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):248–60.
5. Nastro CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2–3):121–8.
6. Lee T-H, Liu C-H, Huang C-C, Wu Y-L, Shih Y-T, Ho H-N, et al. 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.
7. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012;98(3):657–63.
8. Update on management of ovarian hyperstimulation syndrome. Chen CD, Wu MY, Chao KH, Lien YR, Chen SU, Yang YS. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, 2011 - Review in journal
9. Shmorgun D, Claman P, JOINT SOGC-CFAS CLINICAL PRACTICE GUIDELINES COMMITTEE. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(11):1156–62.

10. Petrenko AP, Castelo-Branco C, Marshalov DV, Salov IA, Shifman EM. Ovarian hyperstimulation syndrome. A new look at an old problem. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(8):651–6.
11. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention: Pathophysiology, staging, prediction and prevention of OHSS. Natri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitão VM, Martins WP. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015 - Review in journal
12. Current medical strategies in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome Kasum M. *Acta Clin. Croat.*, 2017 - Journal article
13. Ovarian hyperstimulation syndrome management strategies: where are we going? Eskew AM, Omurtag KR. *Minerva Endocrinol.*, 2018 - Review in journal
14. Jakimiuk AJ, Fritz A, Grzybowski W, Walecka I, Lewandowski P. Diagnosing and management of iatrogenic moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in clinical material. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45 Suppl 1:S105-8.
15. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine *Fertil. Steril.*, 2016 - Review in journal
16. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome Nelson SM. *Thromb. Res.*, 2017 - Review in journal
17. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1140–1. Schirmer DA 3rd, Kulkarni AD, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2020;114(3):567–78.
18. Schirmer DA 3rd, Kulkarni AD, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2020;114(3):567–78.
19. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamerre 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.