

Strokovni prispevek/Professional article

INTRAUTERINA INSEMINACIJA (IUI) IN VEČPLODNA NOSEČNOST

INTRAUTERINE INSEMINATION (IUI) AND MULTIPLE PREGNANCY

Sašo Drobnič

Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 77-8

Ključne besede: *intrauterina inseminacija; večplodna nosečnost*

Izvleček – Izhodišča. Zaradi večjega števila dozorelih jajčnih celic v spodbujenem ciklusu so večplodne nosečnosti razmeroma pogost zaplet spodbujanja ovulacije in postopka IUI. Želeli smo oceniti vpliv različnih vrst spodbujanja in drugih ukrepov za preprečevanje večplodnih nosečnosti na njihovo pojavljanje.

Metode. Retrospektivno smo analizirali podatke postopkov IUI na Ginekološki kliniki, vpliv različnih vrst stimulacije in priprave žensk na postopek. Pojavljanje večplodnih nosečnosti in rezultate primerjali z objavljenimi v literaturi.

Rezultati. Med 183 nosečnostmi po IUI je bilo večplodnih 24 (13%), kar je ob stopnji zanositve 10,2% na ciklus razmeroma malo, še zmerom pa desetkrat več kot v splošni populaciji.

Zaključki. Primerna priprava žensk in zmerna spodbuda ovulacije zmanjša pojavljanje večplodnih nosečnosti v postopkih IUI. Kadar je tveganje za večplodno nosečnost v postopku povečano, moramo ustrezno ukrepati ali postopek zamenjati za IVF-ET.

Indikacije za postopek IUI in zapleti postopka

Spodbujanje ovulacije in IUI je razmeroma preprost in učinkovit način zdravljenja neplodnosti zaradi motenj ovulacije, blage endometrioze, blagih in zmernih sprememb v kakovosti semen in neplodnosti zaradi neznanega vzroka (1). IUI lahko uporabimo v spontanem ali spodbujenem ciklusu. Spodbujanje ovulacije pred IUI izboljša uspeh postopka, ker je po spodbujanju število foliklov, ki so na voljo za oploditev večje. Š spodbujanjem, lahko odpravimo motnje ovulacije in izboljšamo časovno uskladitev med ovulacijo in samim postopkom inseminacije. Pred inseminacijo s pomočjo ultrazvoka in hormonskih preiskav ocenimo število foliklov, zasledujemo njihovo rast in dozorevanje in s tem tudi ocenimo tveganje za zaplete. Najresnejši zaplet postopka je poleg sindroma ovarijske hiperstimulacije povečana pojavnost večplodne nosečnosti, ki se pojavlja v 13–29% vseh postopkov (2–7), kar je deset do tridesetkrat pogostejše kot v splošni populaciji (8, 9). Oba pa sta posledica povečanega števila foliklov in posle-

Key words: *intrauterine insemination; multiple pregnancy*

Abstract – Background. Multiple pregnancies are relatively common complication of IUI following ovarian stimulation due to increased number of the preovulatory follicles in the procedure. We tried to estimate the influence of different stimulation protocols and other measures on the multiple pregnancy rates.

Methods. Retrospective analysis of data from IUI cycles, influences of different stimulation protocols and patient preparing on multiple pregnancy rates and comparison of the results with those obtained from the literature.

Results. Multiple pregnancy rate was 13% (24/183), which is, considering the overall pregnancy rate of 10.2% relatively low, but still ten times higher than in average population.

Conclusions. Patient preparing and mild ovarian stimulation decrease multiple pregnancy rates in the IUI procedures. IUI can be changed to IVF-ET in high-risk cycles.

dično višje koncentracije hormonov (predvsem E2) v spodbujenem postopku.

Zapleti mnogoplodne nosečnosti so številni tako pri materi (preeklampsija, prezgodnji porod, povečano število carskih rezov in njihovih zapletov itd.) kot pri plodu (posledice prezgodnjega poroda, zastoj rasti ploda v maternici, porodni zapleti itd.) z vsemi posledicami za zdravje matere in otrok. Zdravljenje teh zapletov je tudi velik finančni zalogaj za zdravstveno blagajno tako kratkoročno kot tudi dolgoročno. Zmanjšanje pojavnosti večplodnih nosečnosti po postopkih IUI, ne da bi s tem zmanjšali uspeh postopka, je ena od važnejših nalog vseh, ki se s takimi postopki ukvarjamo.

Dejavniki tveganja za pojavljanje večplodne nosečnosti

Uspešno preprečevanje večplodne nosečnosti v postopkih spodbujanja ovulacije in IUI temelji na prepoznavanju skupine žensk z velikim tveganjem. Pri njih se večplodna noseč-

nost pogosteje pojavlja. Med dejavniki tveganja, ki se najpogosteje pojavljajo, so koncentracija E2 na dan uporabe humanega gonadotropina (hCG) (6, 9–11), večje število foliklov ob hCG (3, 5–7, 12, 13) in starost žensk (12, 14) v času postopka. Čeprav pojavnost večplodnih nosečnosti ne kolerira neposredno s številom zrelih foliklov, se večplodna nosečnost pojavlja pogosteje v ciklikih z velikim številom zrelih foliklov in posledično visoko koncentracijo E2 v serumu med postopkom (15).

Ukrepi za preprečitev zapletov postopka IUI

Spodbujanje ovulacije z manjšimi odmerki zdravil (gonadotropinov), ki povzročijo rast omejenega števila foliklov (npr. do 3) tveganje za večplodno nosečnost zmanjša, žal pa se ob taki stimulaciji zmanjša tudi uspešnost postopka (16). Odmerki gonadotropinov, potrebnih za uspešno spodbujanje ovulacije pri različnih ženskah tudi močno variirajo tako, da ga je mnogokrat težko vnaprej določiti. Zaradi praga učinkovitosti, ki je značilen za vsako žensko, pa odmerka zdravil tudi ne moremo v nedogled zmanjševati. Stimulacija s klomifen citratom (KC), ki je praviloma zmernejša, pa je mnogokrat neučinkovita, stopnja zanositve v postopku, spodbujenem s KC pa približno za polovico manjša.

Skupina žensk z največjim tveganjem za razvoj večplodne nosečnosti v postopku IUI so ženske z motnjami ovulacije in sindromom policističnih ovarijev (PCO). Spodbujanje ovulacije s klomifen citratom je pri njih največkrat neuspešno, spodbujanje z gonadotropini pa praviloma povzroči močno reakcijo s številnimi folikli in visoko koncentracijo E2. Stopnja zanositve v tej populaciji je po postopku IUI visoka, tveganje za razvoj večplodne nosečnosti pa največje. Na odzivnost na spodbujanje ovulacije pri njih pa lahko vplivamo tudi s primerno pripravo pred postopkom. Elektrokoagulacija ali resekcija ovarijev lahko reaktivnost ovarijev spremeni tako, da se na zdravljenje z gonadotropini odzivajo zmerneje, mnogokrat je uspešno tudi spodbujanje s klomifen citratom.

Če se kljub skrbnemu načrtovanju spodbujanja v postopku IUI razvije večje število foliklov, lahko ukrepamo na več načinov. De Geyter in sod. (17) predlagajo transvaginalno aspiracijo odvečnih foliklov (več kot 3), ki uspešnosti postopkov ne zmanjšajo, zmanjšajo pa pojav večplodnih nosečnosti. Če z aspiracijo število foliklov zmanjšamo, potem ni potrebe po opustitvi postopka zaradi tveganja zapletov. Rosenwaks in sod. v takih primerih priporočajo zamenjavo postopka IUI za IVF, kjer je to mogoče. Taka zamenjava je še lažja po uvedbi antagonistov GnRH v postopke IVF-ET. Če pa zamenjava ni mogoča priporočajo opustitev postopkov, če je tveganje za razvoj večplodne nosečnosti povečano (14, 18).

IUI in večplodne nosečnosti na Ginekološki kliniki v Ljubljani

V letih 1996 do 2000 smo na Ginekološki kliniki v Ljubljani opravili 1793 ciklusov IUI pri 615 parih. Zanosilo je 183 žensk (10,2% na ciklus IUI oziroma 29,75% vseh, ki so pričele s postopkom). Od 183 nosečnosti je bilo večplodnih 24 (13,1%), dvajsetkrat dvojčki in po dvakrat trojčki in četvorčki. Vse večplodne nosečnosti so nastale po postopku, stimuliranem z gonadotropini. Razmeroma nizek odstotek večplodnih nosečnosti pri nas je posledica stimulacije ovulacije s klomifen citratom, ki ga uporabljamo v prvih postopkih IUI.

V kasnejših ciklikih za stimulacijo uporabljamo razmeroma nizke odmerke gonadotropinov, kadar pa je število foliklov in koncentracija E2 po stimulaciji kljub temu previsoka, pa pred inseminacijo nadštevilne folikle aspiriramo. Elektroko-

agulacija jajčnikov, ki jo naredimo večini žensk s PCO, zmanjšuje njihovo odzivnost na stimulacijo in prav tako zmanjšuje tveganje za pojav večplodne nosečnosti pa tudi sindroma hiperstimulacije jajčnikov in spontanega splava v nosečnosti po postopkih IUI. Pojavnost spontanega splavov (12,02%) in zunajmaterničnih nosečnosti (4,37%) po postopku IUI pri nas je primerljiva s podatki, objavljenimi v študijah drugih avtorjev.

Zaključki

Večplodna nosečnost je najpomembnejši zaplet sicer uspešnega postopka IUI. Nastane zaradi dozorevanja večjega števila foliklov po spodbujanju ovulacije. Zaradi narave postopka pojavljanja večplodne nosečnosti ne moremo povsem odpraviti, ne da bi uspeh postopka bistveno zmanjšali. Pojavljanje večplodnih nosečnosti pa lahko omejimo s skrbno pripravo žensk pred samim postopkom, zmernim, dobro kontroliranim spodbujanjem ovulacij in ustreznimi ukrepi, kadar je tveganje za večplodno nosečnost zelo povečano.

Literatura

- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177–83.
- Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1999; 14: 2110–5.
- Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 698–703.
- Isaksson R, Titinen A. Superovulation combined with insemination or timed intercourse in the treatment of couples with unexplained infertility and minimal endometriosis. *Act Obst Gyn Scand* 1997; 76: 550–4.
- Tur R, Buxaderas C, Martinez F, Busquets A, Coroleu B, Barri PN. Comparison of the role of cervical and intrauterine insemination techniques on the incidence of multiple pregnancy after artificial insemination with donor sperm. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 250–3.
- Goldfarb JM, Peskin B, Austin C, Lisbona H. Evaluation of predictive factors for multiple pregnancies during gonadotropin/IUI treatment. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 88–91.
- Vollenhoven B, Selub M, Davidson O, Lefkowitz H, Henault M, Serpa N, Hung TT. Treating infertility. Controlled ovarian hyperstimulation using human menopausal gonadotropin in combination with intrauterine insemination. *J Reprod Med* 1996; 41: 658–64.
- Schenker JG, Yarkoni S, Granat M. Multiple pregnancies following induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35: 105–23.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Induction of ovulation. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 5th revision. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994; 897–930.
- Pasqualotto EB, Falcone T, Goldberg JM, Petrauskis C, Nelson DR, Agarwal A. Risk factors for multiple gestation in women undergoing intrauterine insemination with ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1999; 72: 613–8.
- Derom C, Derom R, Vlietinck R, Maes H, Van den Bergue H. Iatrogenic multiple pregnancy in East Flanders, Belgium. *Fertil Steril* 1993; 60: 493–6.
- Valbuena D, Simon C, Romero JL, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 663–8.
- Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod* 2001; 16: 2124–9.
- Rosenwaks Z, Chung PH. High-order multiple pregnancy: is it a matter of inaction or a consequence of practice patterns? *Fertil Steril* 2003; 79: 25–6.
- Dickey RP. A year of inaction on high-order multiple pregnancies due to ovulation induction. *Fertil Steril* 2002; 79: 53.
- Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. Reducing the risk of high order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000; 343: 2–7.
- De Geyter C, De Geyter M, Nieschlag E. Low multiple pregnancy rates and reduced frequency of cancellation after ovulation induction with gonadotropins, if eventual supernumerary follicles are aspirated to prevent polyovulation. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 111–6.
- Jones HW, Schnorr JS. Multiple pregnancies: A call for action. *Fertil Steril* 2001; 75: 11–3.