

بررسی آزمایشات ترومبوفیلی و تغییرات آن‌ها در فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۷/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۱۱

چکیده

لیلی صفدریان

محبوبه محمدزاده*

مرضیه اقاچسینی

اشرف ال یاسین

فاطمه سروی

گروه زنان و زایمان، بخش نازایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: مهم‌ترین عوارض فن‌آوری‌های کمک باروری سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) و وقایع ترومبوآمبولیک مرتبط با آن است. هدف از این مطالعه ارزیابی برخی ترومبوفیلی‌ها در بیماران منتخب می‌تواند در ارزیابی خطر و تصمیم‌گیری برای اقدامات پیشگیرانه سودمند باشد. **روش بررسی:** در ۱۰۸ بیمار کاندیدای لقاح آزمایشگاهی که به دنبال تحریک تخمدان ۲۰ فولیکول یا بیش‌تر داشتند، سطح فعالیت پروتئین S، پروتئین C، آنتی‌ترومبین، آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین و لوپوس آنتی‌کوآگولانت اندازه‌گیری شد. آزمایشات ترومبوفیلی در بیماران دچار علائم شدید و غیرشدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مقایسه شد و تغییرات آن‌ها پس از شروع تظاهرات بالینی، با تکرار آزمایشات در هنگام بستری ۲۳ بیماری که با علائم شدید OHSS مراجعه کردند پی‌گیری شد. **یافته‌ها:** میانگین پروتئین S بیمارانی که علائم OHSS شدید پیدا کردند، کم‌تر بود ($1.01/7 \pm 16/3$) در مقابل ($11/4 \pm 17/0$; $P < 0/001$). فعالیت این پروتئین پس از بروز تظاهرات بالینی OHSS شدید نیز کاهش یافت و به $91/6 \pm 20/1$ رسید ($P < 0/001$). سطح آنتی‌ترومبین مبتلایان به فرم شدید، با بروز علائم ۲/۰۹ درصد کاهش یافت، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ($P = 0/051$). سطوح پروتئین C، آنتی‌ترومبین و آنتی‌بادی‌های آنتی‌کاردیولپین یا آنتی‌کوآگولانت لوپوسی، ارتباطی با بروز OHSS شدید نداشتند. **نتیجه‌گیری:** بیماران با فعالیت پروتئین S نسبتاً پایین، به دنبال تحریک تخمدان در معرض خطر بالاتر بروز OHSS شدید و بالطبع خطرات متعاقب آن هستند؛ در هنگام بروز تظاهرات بالینی Severe OHSS پروتئین S کم‌تر نیز می‌شود. بنابراین بیماران در مقابل افزایش انعقادپذیری آسیب‌پذیرتر خواهند بود. این نکته باید در ارزیابی ریسک بیماران و طراحی استراتژی پیشگیرانه مد نظر باشد.

کلمات کلیدی: ترومبوفیلی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، فن‌آوری‌های کمک باروری.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، تقاطع جلال آل احمد، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه دوم، بخش نازایی
تلفن: ۰۲۱-۸۴۹۰۲۴۲۱
E-mail: mhb60719@yahoo.com

محسوب می‌شود.

مقدمه

با افزایش ضریب ایمنی روش‌های درمان نازایی، می‌توانیم از به‌مخاطره انداختن سلامت افراد برای یک فرآیند غیر اورژانس و انتخابی جلوگیری کنیم.^۱ در اکثر روش‌های ART برای به‌دست آوردن چندین تخمک مناسب لقاح، از تحریک تخمدان (Ovarian stimulation) استفاده می‌شود. مهم‌ترین عارضه تحریک تخمدان، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (OHSS) است که با آسیت، تنگی نفس، ادم، کاهش حجم

استفاده از فن‌آوری‌های کمک باروری Assisted Reproduction Technologies (ART) در دنیای امروز در حال گسترش است و هر ساله بر تعداد زوج‌هایی که در صدد انجام درمان‌های نازایی بر می‌آیند افزوده می‌شود. بنابراین خطرات و عوارض حاصل از انجام ART مورد توجه روزافزون قرار گرفته است و ایمنی بیمار طی انجام سیکل‌های درمان ناباروری یکی از اولویت‌های طب باروری

پروفیلاکتیک دریافت کنند.^{۱۱} هر چند مطالعات نشان داده‌اند غربالگری روتین برای ترومبوفیلی‌های ارثی از نظر اقتصادی مقرون به‌صرفه نیست،^{۱۶} ترومبوفیلی‌های اکتسابی با تست‌های ارزان‌تری قابل تشخیص هستند و با توجه به احتمال شدت یافتن این اختلالات در زمان بروز OHSS و افزایش احتمال ایجاد ترومبوز، انجام غربالگری از نظر این اختلالات ممکن است در پیشگیری اولیه از پیامدهای خطرناک ART سودمند باشد.^{۱۹-۱۷} تاکنون بیش از صد مورد ترومبوز عروقی متعاقب تحریک تخمدان در متون گزارش شده است که اکثر آن‌ها در بیماران حامله، پس از فروکش کردن تظاهرات OHSS، بدون سابقه قبلی ترومبوز در فرد یا خانواده وی بوده است. تعداد قابل توجهی از این بیماران دارای حداقل یکی از فاکتورهای ترومبوفیلی مثبت بوده‌اند.^{۲۱-۲۰} بنابراین انجام تست‌های ترومبوفیلی ممکن است بتواند در پیش‌بینی خطر OHSS و تشکیل ترومبوز به ما کمک کند. با مشخص شدن افراد در معرض خطر بالا و استفاده از درمان ضد انعقادی مناسب برای پیشگیری از ترومبوز، ایمنی بیماران در روش‌های مختلف ART افزایش می‌یابد.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی تعداد ۱۰۸ بیمار که در فاصله فروردین ۱۳۸۸ تا اسفند ۱۳۸۹ به درمانگاه نازایی بیمارستان شریعتی مراجعه کرده و کاندید انجام IVF/ICSI بودند، بر اساس معیارهای زیر وارد مطالعه شدند: پس از انجام تحریک کنترل‌شده تخمدان با استفاده از گونادوتروپین در سونوگرافی دارای ۲۰ فولیکول یا بیشتر باشند، سابقه شکست مکرر IVF (سه بار یا بیشتر)، سقط‌های خودبه‌خود مکرر (سه سقط متوالی یا بیشتر)، سابقه ترومبومبولی وریدی یا شریانی و یا سابقه فردی یا خانوادگی از هرگونه ترومبوفیلی شناخته‌شده قبلی نداشته باشند، تحت درمان با هیچ داروی ضد انعقادی نباشند و رضایت آگاهانه خود را جهت انجام مطالعه به‌صورت کتبی اعلام کرده باشند. بیماران تحت پروتکل طولانی‌مدت تحریک تخمک‌گذاری و ICSI قرار گرفتند. قبل از تزریق HCG و گرفتن تخمک نمونه خون جهت اندازه‌گیری استرادیول سرم، پروتیین S، پروتیین C، آنتی‌ترومبین، آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین (IgM, IgG) و لوپوس آنتی‌کوآگولانت گرفته شد و سپس سیکل ART بیماران طبق

درون عروقی، افزایش غلظت و ویسکوزیته خون و هیپوتانسیون تظاهر می‌یابد.^۳

OHSS عمده‌ترین و خطرناک‌ترین عارضه تحریک تخمدان محسوب می‌شود^۳ زیرا می‌تواند عواقب بسیار خطرناکی از جمله سندرم دیسترس تنفسی بزرگسالان Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، نارسایی کلیه، ترومبوز عروقی و آمبولی ریوی به‌دنبال داشته باشد که هر یک از آن‌ها ممکن است باعث مرگ بیمار شود.^۴ افرادی که کاندید انجام ART هستند، اغلب مشکل جدی سلامت ندارند و امید به زندگی بالایی دارند. بنابراین حتی میزان کم ناخوشی و به‌خصوص مرگ و میر به‌دنبال انجام ART ناخوشایند است، لذا تلاش برای کاستن از خطرات درمان‌های نازایی یکی از ضرورت‌ها محسوب می‌شود. برای این کار باید افراد در معرض خطر بالا را شناسایی کرده و اقدامات پیشگیرانه و احتیاط لازم را در مورد آن‌ها به‌کار بندیم.^۶ OHSS به‌دنبال دو تا شش درصد سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی In Vitro Fertilization/ Intracytoplasmic Sperm Injection (IVF/ICSI) ایجاد می‌شود.^۷ تخمدان‌های پلی‌کیستیک، تخمدان‌های حجیم با تعداد فولیکول زیاد و سطح بسیار بالای استرادیول به‌دنبال تحریک تخمدان فاکتورهای هستند که خطر بروز OHSS را افزایش می‌دهند.^۹ اما هیچ‌یک از این عوامل به‌تنهایی نمی‌توانند بروز OHSS را دقیقاً پیش‌بینی کنند.^{۱۰} در برخی مطالعات دیده شده که شیوع ترومبوفیلی در بیماران مبتلا به OHSS بیش‌تر از افراد گروه کنترل است.^{۱۱} اما در این مطالعات تست‌های ترومبوفیلی در هنگام بروز تظاهرات OHSS از بیماران گرفته شده در حالی که شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند ممکن است فاکتورهای ترومبوفیلی اکتسابی در این زمان به‌صورت مقطعی تغییر یابند.^{۱۲} از سوی دیگر انتخاب افراد به‌عنوان کنترل و تست‌های انجام‌شده و روش انجام آن‌ها در مطالعات مختلف با یک‌دیگر متفاوت بوده، به‌نحوی که نمی‌توان نتایج آن‌ها را با هم مقایسه کرد، یا به درستی تعمیم داد.^{۱۳}

در بسیاری از منابع توصیه می‌شود برای کاستن از پیامدهای وخیم OHSS، برای همه مبتلایان به OHSS شدید تجویز پروفیلاکسی ضد انعقادی مد نظر قرار گیرد.^{۱۵} برخی صاحب‌نظران نیز معتقدند بهتر است تمام افرادی که کاندید انجام ART هستند از نظر ترومبوفیلی غربالگری شوند و در صورت وجود اختلال، درمان ضد انعقادی

سیکل ART کنسل شد که به جز دو نفر (یکی به علت فقدان اسپرم در نمونه همسر و دیگری به علت انصراف بیمار)، درمان بقیه با استفاده از جنین‌های منجمد ادامه یافت. ۴۳ نفر (۳۹/۸٪) از بیماران دچار علائم شدید OHSS شدند و در بیمارستان بستری گردیدند. ۵۸ نفر (۵۳/۷٪) نیز دچار علائم OHSS شدند، اما شدت آن به حدی نبود که نیاز به بستری داشته باشند. هفت بیمار (۶/۵٪) نیز هیچ‌گونه مشکلی را گزارش نکردند. هیچ‌کدام از بیماران دچار Critical OHSS (عوارضی مانند ARDS, Renal failure یا حوادث ترومبوآمبولیک) نشدند. بیمارانی که علائم Severe OHSS پیدا کردند، از نظر سن، نوع و علت نازایی تفاوتی با سایرین نداشتند. تعداد فولیکول‌ها، تعداد اووسیت‌ها و سطح استرادیول سرم در گروه OHSS شدید به طرز معنی‌داری بالاتر بود. میانگین BMI در گروه Severe OHSS ۲/۵ کیلوگرم بر متر مربع کم‌تر از بیماران بدون علائم شدید بود ($P=0/001$). میانگین پروتئین S بیمارانی که علائم OHSS شدید پیدا کردند $101/7 \pm 16/3$ درصد بود و در بیمارانی که علائم شدید پیدا نکردند این مقدار $118/4 \pm 17/0$ درصد بود. اختلاف بین این دو گروه $16/6$ بود که به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/001$). یک بیمار از گروه Severe و یک بیمار از گروه Nonsevere سطح فعالیت پروتئین S کم‌تر از نرمال داشتند. شیوع کمبود پروتئین S در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین پروتئین C در بیماران با علائم شدید $104/8 \pm 20/0$ درصد و در بیماران بدون علائم شدید $98/3 \pm 17/9$ درصد بود. این $6/49$ درصد اختلاف به حدی نبود که از نظر آماری معنی‌دار باشد ($P=0/090$). میانگین آنتی‌ترومبین بیماران با علائم شدید $96/6 \pm 13/5$ بود. در بیماران بدون علائم شدید میانگین آنتی‌ترومبین $100/8 \pm 14/9$ بود که اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه یافت نشد. مثبت بودن آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولپین یا آنتی‌بادی آنتی‌کوآگولانت لوپوسی ارتباطی با بروز OHSS شدید نداشت. تعداد موارد کنسل شدن سیکل در گروه Severe OHSS بیش‌تر از سایر بیماران بود (۹۳٪ در مقابل ۲۳/۳٪). از بیمارانی که با علائم Severe OHSS مراجعه کرده و بستری شدند، در هنگام بستری مجدداً نمونه خون جهت آزمایشات ترومبوفیلی گرفته شد.

در جدول ۲ تغییرات این آزمایشات در مقایسه با آزمایشات قبل از ظهور علائم کلینیکی OHSS آورده شده است. میانگین سطح فعالیت پروتئین S قبل از بروز علائم OHSS شدید $101/7 \pm 16/3$ درصد بود

روال معمول ادامه یافت. ادامه یا کنسل شدن سیکل بیماران با نظر پزشک معالج تعیین می‌شد. بیمارانی که با تظاهرات OHSS نظیر ادم، آسیت، تنگی نفس، تهوع، استفراغ، اولیگوری، و بزرگ‌شدگی تخمدان‌ها مراجعه کردند و جهت درمان در بخش بستری شدند، به‌عنوان OHSS شدید در نظر گرفته شدند. طی بستری این بیماران، نمونه خون مجدد برای آزمایشات ترومبوفیلی فوق‌الذکر گرفته شد که با نتایج آزمایشات نوبت اول مقایسه شد. نتایج حاصله به کمک نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ آنالیز شد؛ و تست‌های ترومبوفیلی بیماران دچار Severe OHSS با بیماران Non Severe OHSS مقایسه شد. در مرحله بعدی نیز آزمایشات قبل و بعد از بستری بیماران گروه Severe OHSS با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها

تعداد ۱۰۸ بیمار وارد مطالعه شدند که خصوصیات آنان و مشخصات سیکل درمانی آن‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است. علت نازایی در ۲۴ نفر (۲۲/۲٪) عامل مردانه، و در ۸۴ نفر (۷۷/۸٪) عوامل زنانه شامل اختلالات تخمک‌گذاری در ۶۷ نفر (۶۲٪)، مشکلات لوله‌ای در ۱۳ نفر (۱۲٪)، و نازایی غیر قابل توضیح در چهار نفر (۳/۷٪) بود. بین دو گروه OHSS شدید و غیر شدید تفاوت قابل ملاحظه‌ای از نظر علل نازایی یافت نشد ($P<0/05$).

از همه بیماران آزمایشات ترومبوفیلی شامل پروتئین S، پروتئین C، آنتی‌ترومبین، Lupus anticoagulant antibody، Anticardiolipin، antibody (IgM, IgG) به عمل آمد (جدول ۱). پروتئین S بیماران به‌طور میانگین $111/8 \pm 18/5$ بود. میانگین پروتئین C بیماران $100/5 \pm 18/9$ بود. میانگین آنتی‌ترومبین $98/7 \pm 14/4$ بود. آنتی‌بادی آنتی‌کوآگولانت لوپوسی تنها در یک بیمار مثبت بود، که دچار فرم غیر شدید OHSS شده بود، و به حاملگی نیز دست نیافت. آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولپین در سه بیمار مثبت بود، که هر سه دچار OHSS شدید شدند و سیکل ART آنان کنسل شد. در نهایت دو تن از آنان به حاملگی دست یافتند، اما هیچ‌کدام به هفته دوازدهم نرسیدند. این آنتی‌بادی در دو بیمار نیز پس از بروز علائم OHSS مثبت گردید. هیچ‌یک از این دو بیمار حامله نشدند. انجام ART و انتقال جنین در ۴۷ بیمار (۴۳/۵٪) در همان سیکل ادامه یافت. در ۶۱ بیمار (۵۶/۵٪)

که در هنگام بروز علائم با ۱۰/۱ درصد کاهش، به ۹۱/۶±۲۰/۱ رسید. این تفاوت به لحاظ آماری معنی دار بود ($P<۰/۰۰۱$).

میانگین پروتئین C بیماران قبل از علامت دار شدن ۱۰۴/۸±۲۰/۰ و پس از ایجاد علائم ۱۰۳/۶±۱۸/۳ بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری با هم نداشتند. سطح آنتی ترومبین بیماران قبل از بروز علائم ۹۶/۶±۱۳/۵ درصد بود و با بروز علائم به ۹۴/۵±۱۳/۳ درصد رسید. این تفاوت ۲/۰۹ درصدی به حدی که از نظر آماری معنی دار باشد نرسید ($P=۰/۰۵۱$). تعداد موارد مثبت آنتی بادی آنتی کاردیولپین و آنتی بادی آنتی کوآگولانت لوپوسی نیز قبل و بعد از بروز علائم تغییر معنی داری نکرد. تعداد فولیکول‌های مشاهده شده در بیماران و تعداد اووسیت‌های به دست آمده با نتایج آزمایشات ترومبوفیلی ارتباط معنی داری نداشتند ($P>۰/۰۵$).

تعداد فولیکول‌ها و تعداد اووسیت‌های بیماران با سطح استرادیول سرم ارتباط داشتند و سطح استرادیول بیماران با پروتئین S رابطه

معکوس داشت. میانه استرادیول در سه بیماری که آنتی بادی آنتی کاردیولپین مثبت داشتند ۱۰۲۴۰ و در سایر بیماران ۲۱۰۰ بود ($P=۰/۰۰۹$). سایر تست‌های ترومبوفیلی ارتباط معنی داری با سطح استرادیول نداشتند. انتقال جنین در ۴۷ بیمار به صورت تازه، و در ۵۹ بیمار با استفاده از جنین فریز (به علت تحریک بیش از حد تخمدان، ادامه درمان قطع شده بود) انجام گرفت.

از بین بیمارانی که جنین Fresh برایشان منتقل شده بود، ۲۱ نفر (۴۴/۷٪) به حاملگی بیوشیمیایی دست پیدا کردند؛ در حالی که تنها ۱۵ نفر (۲۵/۴٪) از گروهی که از جنین فریز استفاده کرده بودند Beta HCG مثبت داشتند. اختلاف بین این دو گروه به لحاظ آماری معنی دار بود ($P=۰/۰۳۴$). میزان حاملگی Ongoing در گروه انتقال جنین تازه (۲۷/۷٪ (۱۳ مورد)، و در گروه انتقال جنین فریز ۱۶/۹٪ (۱۰ مورد) بود. هرچند این اختلاف از نظر بالینی قابل توجه است، اما از نظر آماری معنی دار نبود ($P=۰/۱۸۴$).

جدول ۱- خصوصیات و نتایج آزمایشات بیماران شرکت کننده در مطالعه، به تفکیک شدت OHSS

نام متغیر	علائم غیر شدید	علائم شدید	P
سن (سال)	میانگین (SD)	میانگین (SD)	۰/۷۷۹
شاخص توده بدن (kg/m^2)	میانگین (SD)	میانگین (SD)	۰/۰۰۱
تعداد فولیکول‌ها (عدد)	میانه (محدوده تغییرات)	میانه (محدوده تغییرات)	۰/۰۰۱
تعداد اووسیت‌ها (عدد)	میانه (محدوده تغییرات)	میانه (محدوده تغییرات)	<۰/۰۰۱
انتقال جنین تازه (عدد)	تعداد (%)	تعداد (%)	<۰/۰۰۱
انتقال جنین فریز (عدد)	تعداد (%)	تعداد (%)	<۰/۰۰۱
حاملگی شیمیایی (تعداد)	تعداد (%)	تعداد (%)	۰/۴۰۵
حاملگی ادامه یافته (تعداد)	تعداد (%)	تعداد (%)	۱/۰۰۰
استرادیول (pg/ml)	میانه (محدوده تغییرات)	میانه (محدوده تغییرات)	<۰/۰۰۱
پروتئین S	میانگین (SD)	میانگین (SD)	<۰/۰۰۱
پروتئین C	میانگین (SD)	میانگین (SD)	۰/۰۹۰
آنتی ترومبین	میانگین (SD)	میانگین (SD)	۰/۲۳۴
آنتی بادی آنتی کوآگولانت لوپوسی مثبت	تعداد (%)	تعداد (%)	۱/۰۰۰
آنتی بادی آنتی کاردیولپین مثبت	تعداد (%)	تعداد (%)	۰/۱۵۹

جدول ۲: آزمایشات ترومبوفیلی بیماران پس از بروز تظاهرات Severe OHSS و میزان تغییرات آن‌ها نسبت به حد پایه

P	تفاوت نسبت به مقادیر قبل از بروز تظاهرات بالینی	مقادیر پس از بروز تظاهرات بالینی	میانگین (SD)	پروتیین S
<۰/۰۰۱	۱۰/۱۱	۹۱/۶۷(۲۰/۱۱)	میانگین (SD)	
۰/۲۸۴	۱/۲۰	۱۰۳/۶۵(۱۸/۳۲)	میانگین (SD)	پروتیین C
۰/۰۵۱	۲/۰۹	۹۴/۵۸(۱۳/۸۰)	میانگین (SD)	آنتی ترومبین
۰/۱۵۹	۱	۱(۰/۲۳)	تعداد (%)	آنتی‌بادی آنتی‌کوآگولانت لوپوسی مثبت
۱/۰۰۰	۲	۵(۰/۱۱/۶)	تعداد (%)	آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین مثبت

بحث

انتقال می‌یابد. بنابراین غلظت و ویسکوزیته خون زیاد می‌شود. عده‌ای از صاحب‌نظران این پدیده را مسئول افزایش ریسک ترومبوز می‌دانند. اما در مواردی نیز ترومبوز متعاقب تحریک تخمدان، بدون وجود آسیت یا سایر علائم بالینی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان دیده می‌شود.^۹

Dulitzky، شیوع ترومبوفیلی را در ۲۰ بیمار دچار فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، را با ۴۰ بیمار تحت القای تخمک‌گذاری که دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان نشده بودند، مقایسه کرد. وی دریافت که شیوع ترومبوفیلی در گروه فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ۸۵٪ و در گروه کنترل ۲۶/۸٪ می‌باشد.^۸ زمان نمونه‌گیری برای بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی در گروه مورد در هنگام بروز علائم فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، و در گروه کنترل (شاهد) در فاز لوتئال سیکل درمانی بود. از طرفی گروه کنترل به‌روش گذشته‌نگر انتخاب شده بود. این عوامل موجب شد افرادی مانند Mc Donough این احتمال را مطرح کنند که تفاوت وضعیت هورمونی دو گروه در هنگام نمونه‌گیری، و اختلاف قابل‌توجه سطح استرادیول در گروه مورد و شاهد، باعث مخدوش شدن نتایج و مشاهده این میزان تفاوت بین آزمایشات گروه مورد و شاهد شده باشد.^{۱۳،۱۴} بنابراین ممکن است بروز سندرم بالینی تحریک بیش از حد تخمدان موجب ایجاد تغییراتی در تست‌های ترومبوفیلی شود؛ و انجام یک نوبت آزمایشات ترومبوفیلی برای تعیین هدف Dulitzky دقت کافی نداشته است.^{۱۴} Machac، جهش‌های فاکتور V لیدن، MTHFR C677T، و جهش G20210A پروترومبین را در بیماران مبتلا به سندرم تحریک بیش از

علت واقعی افزایش ریسک ترومبوز در بیماران مبتلا به OHSS هنوز کاملاً مشخص نیست. در طی هیپر استیمولاسیون تخمدان، تعداد زیادی فولیکول رشد می‌کنند و موجب افزایش قابل ملاحظه استروژن در جریان خون می‌شوند. همان‌طور که هیپر استروژنمی در حاملگی و مصرف OCP موجب بالا رفتن ریسک حوادث ترومبوآمبولیک می‌شود، می‌تواند در بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان نیز زمینه‌ساز ترومبوز شود.^{۹،۲۲} اما در مطالعات مختلف ارتباط واضحی بین سطح استروژن و وقوع ترومبوز یافت نشده است. وضعیت افزایش انعقادپذیری متعاقب تحریک تخمک‌گذاری با حد اکثر غلظت استرادیول هم‌زمانی ندارد. هر چند قبل از تزریق hCG هم سطح استروژن بسیار بالاست. بروز ترومبوآمبولی قبل از تزریق hCG نادر است. بنابراین نقش استروژن به‌عنوان تنها علت افزایش ترومبوز مورد تردید است.^{۹،۶}

از طرفی در تمام بیماران دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، هیپر استروژنمی وجود دارد، اما فقط در تعداد اندکی از آنان ترومبوز ایجاد می‌شود. بنابراین عواملی به‌جز استروژن در این افزایش خطر ترومبوز دخیل می‌باشند.^{۹،۲۲} در سال‌های اخیر ترومبوفیلی‌ها به‌عنوان فاکتور مستعدکننده ترومبوز در افراد حامله و مصرف‌کنندگان قرص‌های پیشگیری از بارداری مطرح شده‌اند و احتمال دارد که در بروز ترومبوز در بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان نیز نقش داشته باشند.^{۹،۲۳} در بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان نفوذپذیری عروق زیاد می‌شود و مایع درون عروقی به فضای سوم

PCR مقرون به‌صرفه نیست.^{۱۶} ما نمونه‌های مرحله اول را قبل از تزریق hCG گرفتیم. سپس بیماران دو گروه شدند: یک گروه بیمارانی که با تظاهرات کلینیکی فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مراجعه کردند و در بیمارستان بستری شدند؛ دسته دوم آن‌هایی که نیاز به بستری شدن پیدا نکردند (فرم غیر شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان). هنگام بستری در بیمارستان و قبل از شروع هپارین پروفیلاکتیک، از بیماران گروه فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان نمونه‌گیری مرحله دوم جهت ارزیابی تست‌های ترومبوفیلی به‌عمل آمد تا تغییرات احتمالی مارکرهای ترومبوفیلی با بروز تظاهرات بالینی بررسی شود. با توجه به این‌که هیپر استروژنی و کاهش حجم داخل عروقی در زمان بروز علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، به‌عنوان فاکتورهای موثر بر وضعیت انعقادی مطرح شده‌اند، ما بیماران دچار به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدید و غیر شدید را که هر دو سطوح استروژن بالاتر از حد فیزیولوژیک دارند، مقایسه کردیم و آزمایشات گروه فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان را در زمان بروز علائم مجدداً تکرار کردیم.

در اولین مرحله اندازه‌گیری، سطح پروتئین S در بیماران گروه فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ۱۶٪ پایین‌تر از گروه فرم غیر شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بود. این میزان با بروز علائم بالینی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ۱۰٪ دیگر کاهش پیدا کرد، هر چند که به حد کم‌تر از نرمال نرسید، اما این اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار بودند. بنابراین ممکن است تغییرات فیزیولوژیک حاصل از سندرم بالینی تحریک بیش از حد تخمدان موجب کاهش پروتئین S شده باشد. در مطالعه Curvers نیز سطح پروتئین S در زمان هیپر استیمولاسیون تخمدان، کاهش معنی‌داری پیدا کرده بود.^{۲۲} کاهش سطح پروتئین S نسبت به میزان پایه، می‌تواند افزایش استعداد بروز ترومبوز را در مرحله تظاهرات بالینی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان توجیه کند.

سطح پروتئین S در گروه دچار به فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان کم‌تر از گروه فرم غیر شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان است، اما به حد کم‌تر از نرمال نمی‌رسد. با توجه به این‌که ریسک ایجاد ترومبوز در بیماران دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدید بالا می‌رود، شاید این کمبود نسبی پروتئین S نیز

حد تخمدان شدید با افراد کنترل مقایسه کرد، وی به این نتیجه رسید که جهش فاکتور V لیدن در بیماران نابارور شیوع بیش‌تری دارد؛ اما این امر موجب افزایش خطر بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدید نمی‌شود.^{۱۸}

Fabregues، نمونه خون گرفته‌شده قبل از شروع سیکل درمانی ۲۰ بیمار مبتلا به فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان را با ۴۰ بیمار فرم غیر شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و ۱۰۰ بیمار کنترل سالم، از نظر فاکتورهای ترومبوفیلی شامل آنتی‌ترومبین، پروتئین C، پروتئین S، جهش فاکتور V لیدن، پروترومبین G20210A، آنتی‌بادی آنتی‌کواگولان لوپوسی و آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین مقایسه کرد.^{۱۶} وی نتیجه گرفت که شیوع ترومبوفیلی در بیمارانی که دچار فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شوند، افزایش ندارد و غربال‌گری روتین بیماران کاندید ART از نظر اقتصادی مقرون به‌صرفه نیست.^{۱۶} Curvers، تغییرات پارامترهای هموستاتیک نشان‌دهنده فعالیت مسیر پروتئین C را در مقاطع زمانی مختلف سیکل IVF و حاملگی متعاقب آن را بررسی کرد. (از جمله پروتئین S) مطابق با افزایش سطح استروژن نیست. بنابراین وی به این نتیجه رسید که هیپر استروژنی به‌تنهایی نمی‌تواند مسئول تغییرات ایجاد شده در تست‌های انعقادی بیماران باشد.^{۲۲} طبق مروری که Nelson در سال ۲۰۰۹ انجام داد، تحریک تخمک‌گذاری باعث افزایش فاکتورهای انعقادی، از جمله فاکتور V، فیبرینوژن و فاکتور فون ویلبراند می‌شود. پروتئین S، و آنتی‌ترومبین نیز طی سیکل تحریک تخمک‌گذاری کاهش می‌یابند.^۶ بنابراین به‌دنبال تحریک تخمک‌گذاری آبشار انعقادی فعال می‌شود و فعالیت فیبرینولیتیک مهار می‌گردد. در بیمارانی که دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شوند، این تغییرات بیش‌تر است و در صورت حامله شدن این بیماران، سطوح سرمی این فاکتورها کندتر به‌حالت طبیعی بر می‌گردد (حداقل سه هفته).^{۲۲}

در این مطالعه ما میزان فعالیت پروتئین S، پروتئین C و آنتی‌ترومبین و آنتی‌بادی‌های آنتی‌کواگولان لوپوسی و آنتی‌بادی آنتی‌کاردیولیپین را در ۱۰۸ بیمار بررسی کردیم. این فاکتورها نسبت به آزمایشات Polymerase Chain Reaction (PCR) ارزان‌ترند و انجام دادن آن‌ها آسان‌تر می‌باشد. از طرفی مطالعات قبلی (Fabregues) نشان داده بود که بررسی فاکتورهای ترومبوفیلی نیازمند

بخش اجرا شده و انجام مطالعه موجب تغییر در پروتکل‌های بخش نشده بود، موردی از ترومبوز در بیماران دیده نشد. به نظر می‌رسد بیمارانی که فعالیت پروتیین S به نسبت پایینی دارند، به دنبال تحریک تخمدان در معرض خطر بالاتر بروز Severe OHSS و بالطبع خطرات متعاقب آن هستند؛ در هنگام بروز تظاهرات بالینی Severe OHSS نیز این مقدار باز هم کم‌تر می‌شود. بنابراین احتمالاً این بیماران به سایر عواملی که موجب افزایش انعقادپذیری می‌شوند آسیب‌پذیرتر خواهند بود و این نکته باید در تصمیم‌گیری برای تجویز ترومبوپروفیلاکسی و ارزیابی ریسک بیماران مد نظر قرار گیرد. مطالعات بیشتر برای بررسی ارتباط فاکتورهای ترومبوفیلی ارثی شایع در جمعیت زنان نابارور ایرانی با OHSS، و همچنین تعیین نقش عوامل تعدیل‌کننده ریسک عوارض ترومبوتیک پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران انجام شده است.

در بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در خور توجه باشد و لازم باشد برای ارزیابی نیاز بیماران تحت تحریک تخمک‌گذاری به پروفیلاکسی با داروهای ضد انعقادی، Cut off point جدیدی تعیین شود.

در مطالعه ما آنتی‌ترومبین نیز پس از بروز علائم در گروه فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان حدود ۲/۰۹٪ کاهش یافت که P آن بسیار به حد معنی‌دار بودن نزدیک بود (۰/۰۵۱) و ممکن است با افزایش حجم نمونه، نتیجه معنی‌داری در این مورد به دست آید. در مطالعه Dulitzky نیز در بیماران گروه فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، سطح آنتی‌ترومبین کم‌تر از گروه کنترل بود.^{۲۴} آنتی‌ترومبین و پروتیین S نقش فیزیولوژیک مهمی در مهار انعقاد دارند. بنابراین ممکن است افت‌گذرای پروتیین S و آنتی‌ترومبین در افزایش ریسک ترومبوز مؤثر باشند. با توجه به این‌که در مطالعه ما اقدامات پیشگیرانه و احتیاطی طبق روش مرسوم در

References

- Källén B. Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(3):549-58.
- Chipwete SE, Bugren S, Rafla N. Thrombosis post ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009;91(5):1956.e13-4.
- Kim SM, Jee BC, Kim JW, Youn JM, Lee HU, Suh CS, Kim SH. The clinical implications of acquired thrombophilia in patients with ovarian hyperstimulation syndrome. *Korean J Obstet Gynecol* 2008;51(7):744-749.
- Alasiri SA, Case AM. Thrombosis of subclavian and internal jugular veins following severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(7):590-7.
- Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132(2):171-96.
- Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 3:S8-S15.
- Celebioglu B, Topatan B, Güler A, Aksu TA. Fatal mesenteric artery thrombus following oocyte retrieval. *BJOG* 2004;111(11):1301-4.
- Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update* 2003;9(3):275-89.
- Nelson SM, Greer IA. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2006;4(8):1661-3.
- Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology: new observation. *Fertil Steril* 2009;92(2):620-5.
- Delvigne A, Kostyla K, De Leener A, Lejeune B, Cantiniaux B, Bergmann P, et al. Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002;17(8):1994-6.
- Grandone E, Colaizzo D, Vergura P, Cappucci F, Vecchione G, Lo Bue A, et al. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2004;19(8):1796-9.
- Bellver J, Simón C, Pellicer A. Estrogen levels and thrombophilia: an intervening variable or a confounder? *Fertil Steril* 2002;78(4):887-8; author reply 888-9.
- McDonough PG. Estrogen levels and thrombophilia: an intervening variable or a confounder? *Fertil Steril* 2002;78(4):887-8; author reply 888-9.
- Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149(2):209-20.
- Fàbregues F, Tàssies D, Reverter JC, Carmona F, Ordinas A, Balasch J. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. *Fertil Steril* 2004;81(4):989-95.
- Ou YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, et al. Thromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a woman with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report. *Hum Reprod* 2003;18(11):2375-81.
- Machac S, Lubusky M, Prochazka M, Streda R. Prevalence of inherited thrombophilia in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006;150(2):289-92.

19. Singh S, Vitthala S, Zosmer A, Sabatini L, Tozer A, Davis C, et al. Thrombophilia screening in women with thromboembolism (TE) following ovarian stimulation (OS). Abstracts of the 26th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Rome, Italy, 27-30 June 2010.
20. Chan WS, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot. *J Thromb Haemost* 2006;4(8):1673-7.
21. Machac S, Procházka M, Lubuský M. Prevalence of thrombophilia in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Ceska Gynekol* 2005;70(4):254-7.
22. Curvers J, Nap AW, Thomassen MC, Nienhuis SJ, Hamulyák K, Evers JL, et al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway. *Br J Haematol* 2001;115(2):400-7.
23. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(3):207-18.
24. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(3):463-7.

Evaluating thrombophilia in severe ovarian hyperstimulation syndrome

Leila Safdarian M.D.
Mahboobeh Mohammadzade
M.D.*
Marzieh Agha Hosseini M.D.
Ashraf Alleyassin M.D.
Fatemeh Sarvi M.D.

Department of Infertility, Shariati
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of
Infertility, Shariati Hospital, North Kargar
St., After Gisha Bridge, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88008810
E-mail: mhb60719@yahoo.com

Abstract

Received: September 25, 2011 Accepted: January 01, 2012

Background: Ovarian hyper stimulation syndrome (OHSS) and its consequences, especially thromboembolic events, are of the most dangerous complications of assisted reproductive technologies (ART). It is unclear whether a thrombophilic predisposition or changes in blood components during clinical presentation of OHSS increase thrombotic risks. Testing for certain thrombophilias in selected high risk patients may help risk assessment and decision-making about prophylactic measures.

Methods: In this study carried out in April 2010 to March 2011, 108 *in vitro* fertilization candidates with ≥ 20 follicles following ovarian stimulation were recruited. Protein S, protein C, antithrombin, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies were measured. Blood tests were compared between severe and non-severe OHSS groups and their changes were traced after onset of clinical OHSS in 43 patients presenting with severe symptoms by repeating the tests at hospital admission.

Results: Mean protein S activity was lower in severe OHSS group (101.7 ± 16.3 vs. 118.4 ± 17.0 ; $P < 0.001$). After clinical presentation of severe OHSS, this level decreased to 91.6 ± 20.1 ($P < 0.001$). Antithrombin levels decreased 2.09% after the onset of symptoms in the group with severe OHSS, but this difference was not statistically significant ($P = 0.051$). Protein C, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies were not correlated to severe OHSS development.

Conclusion: Patients with relatively lower protein S activity were at higher risk for the development of severe OHSS, and its dangerous consequences. During clinical OHSS presentation, protein S decreased even more, and patients were more vulnerable to hypercoagulability states. These points should be kept in mind in risk assessment and adoption of prophylactic strategies.

Keywords: Assisted reproductive technology, ovarian hyperstimulation syndrome, thrombophilia.