

نقش آلبومین تزریقی در پیشگیری از ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی در سیکل‌های ART

انسیه شاهرخ تهرانی نژاد^۱ (M.D.)، سوسن ضیایی^۲ (M.D.)

۱- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استادیار، گروه آندوکرینولوژی و ناباروری، مؤسسه رویان

۳- رزیدنت گروه زنان و زایمان، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

هدف از این مطالعه ارزیابی اثر آلبومین برای پیشگیری از ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی در زنانی است که در معرض خطر قرار دارند. این مطالعه بصورت آینده نگر و مداخله گر و تصادفی در پژوهشکده رویان انجام شد.

در این مطالعه ۹۰ بیمار که در سیکل IVF و یا ICSI قرار داشتند و خطر ایجاد سندرم هیپراستیمولاسیون تخمدانی متوسط تا شدید را داشته، بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند ۵۷ نفر در گروه مطالعه و ۳۳ نفر در گروه شاهد جای گرفتند. در گروه مورد مطالعه در زمان گرفتن اووسیت ۵۰ گرم آلبومین را در ۵۰۰ میلی لیتر سرم نرمال سالین ریخته و بصورت تزریق وریدی به بیمار داده شد و در گروه شاهد فقط ۵۰۰ میلی لیتر سرم نرمال تزریق شد. نتیجه این تحقیق نشان داد که تمام بیماران در گروه مورد مطالعه و شاهد از نظر سن، تعداد اووسیت، میزان سطح استرادیول در زمان تزریق hCG، مدت زمان مرحله فولیکولی، تعداد آمپولهای hMG مصرفی و تعداد جنینهای انتقال یافته با یکدیگر مشابه بودند. در گروه مورد مطالعه یک بیمار از ۵۷ بیمار دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی شد ولی در گروه شاهد ۴ نفر از ۳۳ بیمار دچار این سندرم شده و بستری گردیدند. (۱/۸٪ در مقابل ۱۲٪ با $p < ۰/۰۵$) بنابراین دادن سرم آلبومین در زمان گرفتن اووسیت در بیمارانی که در خطر ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی هستند می تواند به میزان قابل توجهی خطر ایجاد این سندرم را کاهش دهد.

کل واژگان: IVF، سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی، آلبومین

آدرس مکاتبه: تهران، پژوهشکده رویان، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۴۶۴۴

مقدمه

سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی (OHSS) یک عارضه نسبتاً شایع در تحریک تخمک گذاری است و در موارد نادر می تواند منجر به مرگ گردد. در موارد شدید و بحرانی آن بزرگ شدن شدید و ناگهانی تخمدانها، آسیت شدید، فلج یکطرفه، اختلالات الکترولیتی، کاهش حجم خون، کاهش فشارخون و کاهش حجم ادرار منجر می گردد (۱).

مکانیسم ایجاد این سندرم آنژیوژنیز (تشکیل عروق مویرگی) و افزایش نفوذپذیری عروق است که سبب تجمع مایع از فضاهای داخل عروقی به فضاهای خارج عروقی می شود که به دنبال آن کاهش آلبومین، تغلیظ خون و اختلالات الکترولیتی ایجاد می گردد (۲).

به دنبال ایجاد این حالتها خطر ترومبوآمبولی افزایش یافته (۳ و ۴) و آسیت شدید با کاهش پرفوزیون کلیه، سبب ایجاد الیگوری و درجاتی از نارسایی کلیوی می شود. و اگر در این سندرم دیسترس تنفسی بالغین^۲ ایجاد شود خطر مرگ و میر بسیار بالا می رود (۵).

پاتوفیزیولوژی این سندرم هنوز به خوبی شناخته نشده است البته عواملی را در ایجاد آن مؤثر می دانند که هیچ کدام به طور کامل ثابت نگردیده است. عدهای از محققین فعال شدن سیستم پرورین - آنژیوتانسین تخمدانی را مؤثر دانسته اند (۶) عدهای سنتز پروستاگلاندینها (۷) را دخیل دانسته و برخی تغییرات عروقی را به خاطر هسیتامین، سروتونین و سیتوکینها و سطح بالای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۳ (VEGF) می دانند (۸ و ۹) و نیز اینترلوکین ۶ (IL-6) در سرم و مایع پریتونئال و مایع فولیکولی را مرتبط با شدت OHSS دانسته اند (۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۴).

1-Ovarian Hyperstimulating Syndrome
2- Adulth Respiratory Diseas syndrom

فاکتورهای مساعد کننده برای ایجاد این سندرم عبارتند از: سن کم (کمتر از ۳۵ سال)، وزن کم، تخمدانهای پلی کیستیک در سونوگرافی (PCO)، عدم تخمک گذاری مزمن همراه با هیپراندرژنیسم، تعداد اووسیت بالا و غلظت بالای استرادیول سرم در زمان تزریق hCG (۱۵) می باشد.

در سالهای اخیر روشهایی برای پیشگیری از ایجاد این سندرم مطرح گردیده است به عنوان مثال چون hCG یک نقش بسیار مهم برای ایجاد این سندرم دارد پس یا مقدار آنرا کاهش می دهیم و یا اینکه چون hCG نیمه عمر طولانی دارد (بیشتر از ۲۴ ساعت) از تزریق یک دوز GnRH به جای hCG استفاده می شود که در این روش به خاطر خاصیت شعله ور کردن (flare UP) سبب آزاد کردن LH داخلی می گردد و چون LH نیمه عمر کوتاهی دارد (حدود ۲۰ دقیقه) پس خطر ایجاد این سندرم کاهش می یابد (۱۶). روشهای دیگر برای جلوگیری از ایجاد این سندرم متوقف کردن سیکل و عدم تزریق hCG، تبدیل سیکل تحریک تخمک گذاری به IVF، به کار بردن پروژسترون بجای hCG برای تقویت فاز لوتئال، انجماد جنین و عدم انتقال آن و غیره می باشد (۲). برای اولین بار Asch و همکارانش در سال ۱۹۹۳ کاربرد آلبومین را برای پیش گیری از ایجاد این سندرم پیشنهاد کردند (۱۷). و ما را بر آن داشت که برای اولین بار این مطالعه را در ایران نیز انجام بدهیم.

مواد و روشها

این مطالعه بصورت آینده نگر، مداخله گر و تصادفی در مرکز درمان ناباروری رویان در سال ۱۳۷۶ انجام شد. در این بررسی از بیمارانی که در سیکل IVF و ICSI قرار داشتند، ۹۰ بیمار را که در معرض خطر

3- Vascular Endothelial Growth Factor

سندرم هیپراستیمولاسیون تخمدانی بودند بصورت تصادفی به دو گروه شاهد و نمونه تقسیم گردیدند که ۵۷ بیمار در گروه نمونه و ۳۳ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند.

تمام این بیماران برای انجام سیکل درمانی IVF و ICSI بوسرلین زیر جلدی (GnRH-a) ۵۰۰ میلی گرم روزانه از روز ۲۱ سیکل ماهیانه قبل به مدت ۱۴-۱۰ روز مصرف کردند و پس از شروع سیکل قاعدگی سونوگرافی واژینال برای آنان انجام می شود و در صورتی که فولیکولهای کمتر از ۶ mm داشتند و نیز استرادیول سرم کمتر از ۴۰ pg/ml بود تحریک تخمک گذاری با آمپول hMG روزانه ۳ عدد شروع می شود (Long protocol) مانیتورینگ رشد فولیکولی توسط سونوگرافی ترانس واژینال صورت می گرفت، پس از اینکه اندازه فولیکولها به ۱۸-۲۰ mm می رسید به بیماران ۱۰۰۰۰ IU آمپول hCG داخل عضلانی تزریق می شد و تخلیه فولیکولی ۳۶-۳۴ ساعت بعد صورت می گرفت. در روز تزریق hCG بیماران که سطح استرادیول بالای ۲۰۰۰ pg/ml داشتند و یا در تخمدانهایشان بیش از ۲۰ فولیکول وجود داشت به عنوان بیماران با خطر بالا برای سندرم تحریک بیش از

سالین همراه با ۵۰ گرم آلبومین انسانی در مدت ۲ ساعت داده می شد و در گروه شاهد فقط سرم نرمال سالین بدون آلبومین داده می شد. با انجام لقاح با اسپرمهای دریافت شده و کشت آنها، پس از ۴۸ ساعت جنین در مرحله ۸-۲ سلولی منتقل می شد. برای حمایت از فاز لوتئال پروژسترون بصورت تزریق عضلانی ۱۰۰ mg روزانه از روز قبل از انتقال جنین داده می شود و در صورت حاملگی تا ۸ هفته اول حاملگی ادامه می یابد و در صورت عدم حاملگی پروژسترون قطع می گردید. در کلیه بیماران مورد مطالعه و شاهد، ۵ روز پس از انتقال جنین بررسی سونوگرافیک از نظر یافته های سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی مانند اندازه تخمدانها و ایجاد آسیت انجام می شد. البته در صورتی که بیمار قبل از ۵ روز علائم تحریک بیش از حد تخمدانی مانند تهوع، استفراغ، درد شکم و بزرگی شکم و کاهش حجم ادرار داشت و به او آموزش داده می شود که به کلینیک مراجعه کند.

نتایج

به طور کلی در این بررسی ۹۰ بیمار که در معرض خطر تحریک بیش از حد تخمدانی شدید در زمان تزریق

جدول شماره ۱: بررسی متغیرها در دو گروه نمونه و شاهد

متغیر	میانگین نمونه	میانگین شاهد	P Value
تعداد اووسیت برداشته شده	۱۶/۷	۱۳/۳	۰/۰۵۹
سطح استرادیول بیماران	۲۴۲۹/۸	۲۲۰۹/۱	۰/۰۵۶
طول فاز فولیکولار	۱۱/۷	۱۲/۵	۰/۰۵۷
تعداد hMG مصرفی	۲۸/۹	۲۹/۲	۰/۸۰۷
طول مدت نازایی	۷/۵	۷/۳	۰/۸۸۸

hCG، وارد مطالعه شدند و ۵۷ بیمار آلبومین انسانی دریافت کردند و ۳۳ بیمار فقط سرم نرمال سالین گرفتند. هر دو گروه از نظر سن، وزن، تعداد اووسیت های

حد تخمدانی تلقی شده و بصورت تصادفی به دو گروه نمونه و شاهد تقسیم می شدند. در گروه نمونه در زمان گرفتن اووسیت در اتاق عمل ۵۰۰ میلی گرم سرم نرمال

برداشته شده، سطح استرادیول سرم، طول فاز فولیکولار (از زمان شروع hMG تا تزریق hCG)، تعداد جنینهای منتقل شده و تعداد آمپول hMG مصرفی و مدت نازایی با یکدیگر مشابه بوده و هیچ اختلاف معنی داری برای هیچ کدام وجود نداشت ($P > 0/05$) (جدول شماره ۱). در گروه مورد مطالعه از ۵۷ بیمار یک مورد با OHSS شدید در بیمارستان بستری شد ($1/8\%$) و در گروه شاهد از ۳۳ بیمار، ۴ مورد با تشخیص این سندرم شدید (12%) که این اختلاف کاملاً معنی دار بود ($P < 0/05$).

بحث

همان طور که ذکر گردید این مطالعه در سال ۷۶ در مرکز تحقیقات رویان انجام شد و درمان آلبومین برای پیشگیری از تحریک بیش از حد تخمدان بکار برده شد. سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی که در اثر مصرف گونادوترپینها حاصل می شود شیوع آن در گزارشات مختلف متفاوت است ولی فرم شدید آن از ۲-۱٪ گزارش شده است. این سندرم به سه دسته خفیف، متوسط، شدید و به ۵ درجه تقسیم می شود که فرم شدید آن خطرناک بوده و گاهی سبب مرگ نیز خواهد شد. علت اصلی مرگ در بیماران، ترومبوآمبولی، اختلالات کلیوی و اختلالات الکترولیتی می باشد. در این سندرم در صورتیکه بیمار خوب کنترل شود خود بخود بهبودی می یابد و به یک شدت علائم آن ۷ تا ۹ روز پس از تزریق hCG مشاهده می شود، از طرف دیگر چون بیمار تزریق گونادوترپینها را داشته که از نظر هزینه قیمت بالایی دارند در توقف سیکل بیمار از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نیست. بنابراین بایستی بتوان از روشهایی استفاده کرد که از ایجاد فرم شدید این سندرم جلوگیری گردد. همان طور که میدانیم آلبومین توسط کبد با میزان 12 gr/day تولید می شود وزن مولکولی آن کم و در حدود ۶۹۰۰۰ دالتون و نیمه

عمر آن ۲۰-۱۷ روز است و تقریباً ۶۰٪ آن در فضای خارج عروقی وجود دارد. ولی با وجود این، آلبومین بهترین پروتئین در گردش خون است (۱۷، ۱۸) آلبومین دارای عملکرد اسموتیک و انتقالی است و مسئول ایجاد ۷۵٪ از فشار انکوتیک پلاسما می باشد و مصرف 50 gr محلول آن سبب کشیده شدن ۸۰۰ میلی لیتر مایع فضای خارج سلولی به داخل گردش خون در عرض ۱۵ دقیقه می شود. بنابراین سبب کاهش غلظت خون و انتقال مایع خارج سلولی به داخل گردش خون در عرض ۱۵ دقیقه می شود. بنابراین سبب کاهش تغلیظ و ویسکوزیته خون می گردد (۱۹). از طرف دیگر آلبومین انسانی یک پروتئین اتصالی و انتقالی اصلی برای بعضی هورمونها، اسیدهای چرب، بیلی روبین و استروئیدهای جنسی می باشد و موادی که به آلبومین متصل می شوند در واقع در گردش خون غیر فعال بوده و فقط فرم آزاد مواد است که فعال می باشد پس در واقع آلبومین یا اتصال به مواد و هورمونهای آنژیوژنیک موجود در خون، در مواردی که خطر OHSS وجود دارد در زمان گرفتن اووسیت سبب غیرفعال شدن این مواد شده و چون نیمه عمر نسبتاً طولانی دارد این اثر پایدار باقی مانده و در نتیجه سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی ایجاد نخواهد شد (۱۸ و ۱۹).

البته در برخی مقالات نیز (۲۰ و ۲۱ و ۲۲ و ۲۳ و ۲۴) عنوان شده است که آلبومین نمی تواند از بروز ایجاد این سندرم جلوگیری کند. ما معتقدیم که همچون بعضی از مطالعات دیگری که شده است در مواردی که خطر بسیار شدید ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان وجود دارد، نمیتواند به طور مطلق سبب پیشگیری از آن بشود ولی میتواند شدت ایجاد OHSS را کاهش دهد و با توجه به اینکه غیر سمی بوده و عاری از آلودگی های ویروسی است برای تزریق آن نیازی به cross match نیست. خطر ایجاد حساسیت در اثر تزریقهای مکرر

دارد از آلبومین انسانی در زمان گرفتن اووسیت برای پیشگیری از این سندرم استفاده شود.

تشکر و قدردانی:

از کلیه همکاران محترم پژوهشگرده رویان بویژه خانم دکتر اشرفی، معینی، معدنی کمال تشکر را دارد.

وجود ندارد فقط در موارد نادر ممکن است در بیمارانی که مشکل قلبی دارند بخاطر افزایش سریع حجم پلاسما در اثر آلبومین ایجاد ادم قلبی- ریوی و نارسایی قلبی کند که در بیماران ما مشکل ایجاد نشد.

بنابراین توصیه ما این است که در مواردی که خطر ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی شدید وجود

Reference:

- 1- Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril.* 1978, 30:255-68.
- 2- Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992, 58:249-261.
- 3- Mills MS, Eddowes HA, Fox R, Subclavian vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1992, 7:370-371.
- 4- Hignett M, Spence JEH, Claman P. Internal jugular vein thrombosis: a late complication of ovarian hyperstimulation syndrome despite mini-dose heparin prophylaxis. *Hum Reprod.* 1995, 10:3121-3123.
- 5- Zosmer A, Katz Z, Lancet M. Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1987, 47:527-526.
- 6- Delbaere A, Bergmann PJM, Gervy-Decoster C, et al. Prorenin and active renin concentrations in plasma and ascites during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 1997, 12:236-240.
- 7- Schenker JG, Polishuk WZ. Role of prostaglandins in ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstet Gynecol.* 1976, 31:742-745.
- 8- Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM, et al. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *AM J Med Assoc.* 1993, 269:1829-35.
- 9- McClure N, Healy DL, Rogers PAW, et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet.* 1994, 344:235-6.
- 10- Abramov Y, Barak V, Nisman B, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1997, 67:261-5.
- 11- Fridlander MA, Loret de Mola JR, Goldfarb JM, et al. Elevated levels of interleukin -6 in ascites and serum from women with ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 1993, 60:826-33.
- 12- Revel A, Barak V, Lavy Y, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 1996, 66:66-71.
- 13- Krasnow JS, Berga SL, Guzick DS, et al. Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril.* 1996, 65:552-5.
- 14- Loret de Mola JR, Baumgardner GP, Goldfarb JM, et al. Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin -6 signal. *Obstet Gynecol.* 1996, 87: 58-7.
- 15- Asch RH, Balmaceda JP. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod.* 1991, 6:1395-1399.
- 16- Lewit N, Kol S, Manor D. Comparison of gonadotrophin releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod.* 1996, 11: 1399-1402.

- 17-Asch RH, Ivery G, Godsman M, et al. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1993;8:1015-1020.
- 18-Shoham Z, Weissman A, et al. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an *in vitro* fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Fertil Steril. 1994, 62:137-142.
- 19-Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, et al. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk *in vitro* fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. Hum Reprod. 1995,10:1373-1376.
- 20-Morris RS, Paulson RJ. Letter to the Editor: Does intravenous albumin prevent ovarian hyperstimulation syndrome? Hum Reprod. 1994, 9:753.
- 21-Lewit N, Kol S, Ronen N, et al. Does intravenous administration of human albumin prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome? Fertil Steril. 1996, 66:654-656.
- 22-Mukherjee T, Copperman AB, Sandler B, et al. Severe ovarian hyperstimulation despite prophylactic albumin administration at the time of oocyte retrieval for *in vitro* fertilization and embryo transfer. Fertil Steril. 1995, 64:641-643.
- 23-Orvieto R, Dekel A, Dicker D, et al. A severe Case of ovarian hyperstimulation syndrome despite the prophylactic administration of intravenous albumin. Fertil Steril. 1995, 64:860-862.
- 24-Ng E, Leader A, Claman P, et al. Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an *in vitro* fertilization programme. Hum Reprod. 1995, 10:807-810.