

مقایسه‌ی تأثیر تزریق وریدی کلسیم و هیدروکسی اتیل استارچ در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زنان با خطر بالا در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اصفهان: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

فاطمه مستأجران^۱، هتاو قاسمی تهرانی^۲، افشان فرشادمهر^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده است که هیدروکسی اتیل استارچ (Hydroxyethyl starch یا HES) و کلسیم گلوکونات در پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان سودمند می‌باشند. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق کلسیم گلوکونات و HES در پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران با خطر بالا انجام شد.

روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی، ۱۰۰ زن در معرض خطر بالا برای سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند. در گروه مورد، ۱۰ میلی‌گرم کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد حل شده در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین در طی دو ساعت در اتاق عمل و سپس، ۳ روز بعد از خروج اووسیت تزریق شد. در گروه شاهد، ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول HES در زمان و مدت مشابه تزریق گردید. بروز و شدت سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: بروز سندرم بیش از حد تخمدان در هر دو گروه ۲۱ مورد (۴۲ درصد) بود، اما شدت عارضه در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = ۰/۰۲۶$)؛ به طوری که عارضه در ۳ نفر (۱۴ درصد) از گروه HES شدید بود، موردی از عارضه‌ی شدید در گروه مورد (کلسیم گلوکونات) دیده نشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از کلسیم گلوکونات و HES برای پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مؤثر هستند، اما شدت عارضه در روش تزریق کلسیم گلوکونات پایین‌تر می‌باشد. از این رو، احتمال می‌رود تجویز کلسیم گلوکونات در پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ارجح باشد.

واژگان کلیدی: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، کلسیم، هیدروکسی اتیل استارچ

ارجاع: مستأجران فاطمه، قاسمی تهرانی هتاو، فرشادمهر افشان. مقایسه‌ی تأثیر تزریق وریدی کلسیم و هیدروکسی اتیل استارچ در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زنان با خطر بالا در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اصفهان: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۴): ۱۰۴۳-۱۰۳۷

مقدمه

سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی (Ovarian hyperstimulation syndrome) یا (OHSS)، یک عارضه‌ی به نسبت شایع در تحریک تخمک‌گذاری است و در موارد نادر، می‌تواند منجر به مرگ بیمار گردد. در موارد شدید و بحرانی آن، بزرگ شدن شدید و ناگهانی تخمدان‌ها، به آسیت شدید، فلج یک‌طرفه، اختلالات الکترولیتی، کاهش حجم خون، کاهش فشار خون و کاهش حجم ادرار منجر می‌گردد (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 می‌شود که به دنبال آن، کاهش آلبومین، تغلیظ خون و اختلالات الکترولیتی ایجاد می‌گردد (۲). به دنبال ایجاد این حالت‌ها، خطر ترومبوآمبولی افزایش می‌یابد (۳-۴) و آسیت شدید با کاهش پرفوزیون کلیه، سبب ایجاد لیگوری و درجاتی از نارسایی کلیوی می‌شود و اگر در این سندرم دیسترس تنفسی بالغین ایجاد شود، خطر مرگ و میر بسیار بالا می‌رود (۵).

پاتوفیزیولوژی این سندرم، هنوز به خوبی شناخته نشده است، اما عده‌ای از محققین، فعال شدن سیستم پرورین-آنژیوتانسین تخمدانی (۶)، عده‌ای سنتز پروستاگلاندین‌ها (۷) و برخی نیز تغییرات عروقی

۱- استاد، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: افشان فرشادمهر

Email: afshanfarshadmehr@gmail.com

از آن جایی که OHSS عارضه‌ی شایعی در تحریک تخمدان است و در مواردی سبب مرگ می‌شود و با توجه به این که تا کنون روش مؤثری در جهت کاهش میزان بروز این عارضه معرفی نشده است و از سوی دیگر، گزارش‌های متفاوت و گاهی متناقض از تأثیر کلسیم و یا HES در جلوگیری از بروز OHSS گزارش شده است (۱۸)، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق کلسیم با HES در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در زنان با خطر بالا انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش، یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در مرکز ناباروری بیمارستان بهشتی و مرکز ناباروری مشتاق اصفهان انجام شد. جامعه‌ی پژوهش، زنان تحت درمان IVF و Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) مراجعه کننده به این مراکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل زنان تحت درمان ناباروری با روش IVF و ICSI دارای خطر بالا برای OHSS (با سن کمتر از ۳۵ سال، وزن کم، تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی (PCO)، عدم تخمک‌گذاری مزمن همراه با هیپراندرژیسم، سابقه‌ی قبلی بیش تحریکی تخمدان) (۱۵)، وجود بیش از ۱۸ فولیکول با اندازه‌ی بیش از ۱۲ میلی‌متر در بررسی سونوگرافیک ترانس‌واژینال به دنبال انجام شیوه‌نامه‌ی تحریک تخمک‌گذاری، موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه، عدم سابقه‌ی عمل جراحی رحمی، عدم وجود میوم رحمی ساب موکوزال یا ایترامورال با قطر بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر و عدم وجود بیماری کلیوی یا کبدی شناخته شده بود. همچنین، اگر بیمارانی مایل به ادامه‌ی حضور در مطالعه نبودند، از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، بروز OHSS که در مطالعات دیگر حدود ۱۶ درصد برآورد شد (۱۹) و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۳ در نظر گرفته شد، به تعداد ۴۶ بیمار در هر گروه برآورد گردید که جهت اطمینان بیشتر، ۵۰ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش کار بدین صورت بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه و ثبت و تأیید طرح در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران، در ابتدا هدف از انجام مطالعه برای تک تک بیماران توضیح داده شد و پس از موافقت آنان برای شرکت در مطالعه، از آنان رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. پس از ورود مادران باردار به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، سابقه‌ی بیماری‌های زمینه‌ای

را به خاطر هستیامین، سروتونین و سیتوکاین‌ها و سطح بالای عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) یا VEGF (۸-۹) و نیز اینترلوکین ۶ (Interleukin-6 یا IL-6) در سرم و مایع پریتونال و مایع فولیکولی را مرتبط با شدت علائم OHSS دانسته‌اند (۱۴-۱۰).

عوامل مساعد کننده برای ایجاد این سندرم عبارت از سن کم (کمتر از ۳۵ سال)، وزن کم، تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی (Polycystic ovary syndrome یا PCO)، عدم تخمک‌گذاری مزمن همراه با هیپراندرژیسم، سابقه‌ی قبلی بیش تحریکی تخمدان و غلظت بالای استرادیول سرم در زمان تزریق Human chorionic gonadotropin (HCG) می‌باشد (۱۵).

در سال‌های اخیر، روش‌هایی برای پیش‌گیری از ایجاد این سندرم مطرح گردیده است. به عنوان مثال، چون HCG نقش بسیار مهمی برای ایجاد این سندرم دارد، پس یا مقدار آن کاهش داده می‌شود و یا این که چون HCG نیمه عمر طولانی (بیشتر از ۲۴ ساعت) دارد، از تزریق یک دز GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) به جای HCG استفاده می‌شود که در این روش، به خاطر خاصیت شعله‌ور کردن (Flare up) سبب آزاد کردن Luteinizing hormone (LH) داخلی می‌گردد و چون LH نیمه عمر کوتاهی (حدود ۲۰ دقیقه) دارد، پس خطر ایجاد این سندرم کاهش می‌یابد (۱۶). روش‌های دیگر برای جلوگیری از ایجاد این سندرم، متوقف کردن چرخه و عدم تزریق HCG، تبدیل چرخه‌ی تحریک تخمک‌گذاری به In vitro fertilization (IVF)، به کار بردن پروژسترون به جای HCG برای تقویت مرحله‌ی لوتئال (Luteal phase)، انجام جنین و عدم انتقال آن و غیره می‌باشد (۲).

تزریق کلسیم گلوکونات برای پیش‌گیری از بروز OHSS در برخی مطالعات پیشنهاد و نشان داده شده است که ممکن است کلسیم از طریق مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین (Renin-angiotensin system یا RAS) سبب کاهش تولید VEGF شود و از این طریق، سبب کاهش بروز OHSS گردد. همچنین، در برخی از مطالعات، تزریق ترکیباتی همچون هیدروکسی اتیل استارچ (Hydroxyethyl starch یا HES) پیشنهاد و مطرح شده است (۱۳).

در بیماران مبتلا به OHSS به دلیل افزایش نفوذپذیری عروق، حجم داخل عروقی کاهش می‌یابد و این مایع به فضای سوم و فضای بین عروقی می‌رود و تجمع می‌یابد و هیپوولمی ایجاد شده، منجر به کاهش برون‌ده قلبی و کاهش خون‌رسانی بافتی می‌گردد و در صورتی که شدید باشد، نارسایی چند عضوی رخ می‌دهد. بنابراین، استفاده از مایعات کلوتیدی مانند آلبومین یا HES برای افزایش حجم داخل عروقی روش درمانی مناسبی به نظر می‌رسد (۱۷).

عدم حاملگی، پروژسترون قطع می‌گردید. کلیه‌ی بیماران، ۵ روز پس از انتقال جنین از نظر یافته‌های سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی مانند اندازه‌ی تخمدان‌ها و ایجاد آسیت و تعیین شدت OHSS تحت سونوگرافی قرار گرفتند. قابل ذکر است که در ابتدا به بیماران آموزش داده شد تا در صورت بروز علائم تحریک بیش از حد تخمدانی مانند تهوع، استفراغ، درد شکم و بزرگی شکم و کاهش حجم ادرار به درمانگاه مراجعه کنند.

کلیه‌ی بیماران طی ۳ ماه متوالی پس از زمان دریافت دارو، از نظر بروز علائم OHSS یا ایجاد بارداری تحت پی‌گیری قرار گرفتند و موارد بروز OHSS و شدت آن تعیین و ثبت گردید.

اطلاعات به دست آمده، در پایان وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 (جهت مقایسه‌ی داده‌های کیفی و اسمی بین دو گروه)، t (جهت مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه) و Mann-Whitney (جهت مقایسه‌ی داده‌های رتبه‌ای بین دو گروه) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ خانم مبتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی که در طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ مراکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی و مشتاق در اصفهان مراجعه کرده و حایز شرایط ورود به مطالعه بودند، در دو گروه ۵۰ نفره‌ی دریافت کننده‌ی کلسیم و HES مورد مطالعه قرار گرفتند. در طی مطالعه، هیچ بیماری به علت عدم مراجعات بعدی یا بروز عوارض از مطالعه خارج نشد. میانگین سن دو گروه به ترتیب $32/32 \pm 5/38$ و $32/56 \pm 5/98$ سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/830$). همچنین، دو گروه پیش‌گفته از نظر نمایه‌ی توده‌ی بدنی مدت زمان ناباروری و سابقه‌ی قبلی OHSS اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه کلسیم میانگین \pm انحراف معیار	HES میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
سن (سال)	$32/32 \pm 5/38$	$32/56 \pm 5/98$	۰/۸۳۰
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m^2)	$26/46 \pm 3/45$	$41/26 \pm 4/33$	۰/۹۵۰
مدت زمان ناباروری (سال)	$6/58 \pm 4/36$	$6/76 \pm 4/6$	۰/۸۴۰
سابقه‌ی OHSS	تعداد (درصد) ۱۶ (۳۲)	تعداد (درصد) ۱۳ (۲۶)	۰/۶۶۰

HES: Hydroxyethyl starch; OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome

مانند دیابت، فشار خون، قند بالا، بیماری‌های قلبی، سابقه‌ی مصرف سیگار و سابقه‌ی سقط، BMI) Body mass index) و مدت زمان ناباروری سؤال شد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات، ثبت گردید.

تمام این بیماران برای انجام دوره‌ی درمانی IVF یا ICSI بوسرلین زیر جلدی یا GnRH-a ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه از روز ۲۱ دوره‌ی ماهیانه‌ی قبل به مدت ۱۴-۱۰ روز مصرف کردند و پس از شروع دوره‌ی قاعدگی، سونوگرافی واژینال برای آنان انجام شد و در صورتی که فولیکول‌های کمتر از ۶ میلی‌متر داشتند و نیز استرادیول سرم کمتر از ۴۰ پیکوگرم/میلی‌لیتر بود، تحریک تخمک‌گذاری با آمپول Human menopausal gonadotropins (HMG) روزانه ۳ عدد شروع شد (Long protocol) و مراقبت و پایش رشد فولیکولی توسط سونوگرافی ترانس‌واژینال برای همه‌ی بیماران صورت گرفت. پس از این که اندازه‌ی فولیکول‌ها به ۱۸-۲۰ میلی‌متر رسید، به بیماران ۱۰۰۰۰ واحد آمپول HCG داخل عضلانی تزریق شد و تخلیه‌ی فولیکولی ۳۶-۳۴ ساعت بعد صورت می‌گرفت.

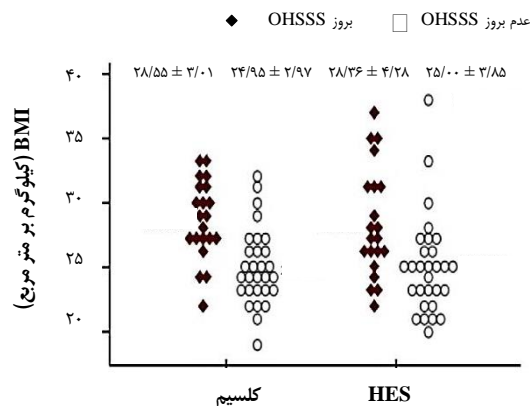
در روز تزریق HCG، بیمارانی که در تخمدان‌هایشان بیش از ۱۸ فولیکول داشتند، به عنوان بیماران با خطر بالا برای سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی تلقی و وارد مطالعه گردیدند. در طی فرایند نمونه‌گیری، ۱۰۰ بیمار دارای معیارهای ورود، انتخاب شدند و با استفاده از روش تصادفی‌سازی در دو گروه ۵۰ نفره‌ی دریافت کننده‌ی HES (به عنوان گروه شاهد) و کلسیم گلوکونات (به عنوان گروه مورد) تقسیم شدند. جهت تصادفی‌سازی نمونه‌ها و تخصیص آن‌ها بین دو گروه، از نرم‌افزار Random allocation soft ware استفاده شد.

در گروه مورد، پس از بررسی افراد توسط متخصص بیهوشی از نظر نداشتن آریتمی قلبی و عدم مصرف دیگوکسین در زمان گرفتن اووسیت، در اتاق عمل ۱۰۰ میلی‌گرم سرم نرمال‌سالین همراه با ۱۰ میلی‌گرم کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد در مدت ۲ ساعت به آنان تزریق شد و این کار در روز سوم گرفتن اووسیت نیز تکرار گردید.

در گروه شاهد، در زمان گرفتن اووسیت، ۵۰۰ سی‌سی HES تزریق و در روزهای دوم و سوم تکرار شد. بیماران چند ساعت پس از القای تخمک و دریافت دارو تحت نظر متخصص بیهوشی و زنان قرار گرفتند و سپس، ترخیص شدند.

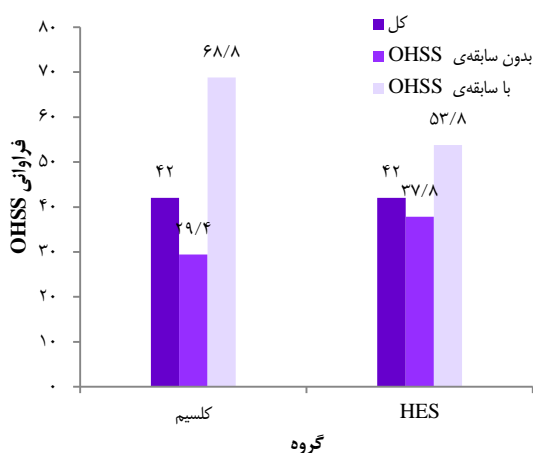
با انجام لقاح با اسپرم‌های دریافت شده و کشت آن‌ها، پس از ۴۸ ساعت جنین در مرحله‌ی ۸-۲ سلولی منتقل می‌شد. برای حمایت از مرحله‌ی لوتئال پروژسترون به صورت تزریق عضلانی ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه از روز قبل از انتقال جنین داده می‌شود و در صورت حاملگی تا ۸ هفته‌ی اول حاملگی ادامه می‌یافت و در صورت

میانگین BMI در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به OHSS به ترتیب $30.1 \pm 28/55$ و $24.97 \pm 24/95$ کیلوگرم/مترمربع و اختلاف بین دو گروه معنی دار بود ($P = 0/013$). در گروه شاهد (درمان با HES) نیز میانگین BMI در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به OHSS به ترتیب $36.28 \pm 28/36$ و $25/00 \pm 25/00$ بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ($P = 0/046$).



شکل ۱. توزیع نمایه‌ی توده‌ی بدنی (Body mass index) BMI بیماران بر حسب بروز و عدم بروز (OHSS) Ovarian hyperstimulation syndrome (HES) (Hydroxyethyl starch) و کلسیم تحت درمان با

در شکل ۲، توزیع فراوانی بروز OHSS بر حسب سابقه‌ی قبلی بیماری در دو گروه تحت درمان با کلسیم و HES آمده است که طبق آن، در گروه کلسیم بروز عارضه در افراد با و بدون سابقه‌ی قبلی OHSS به ترتیب ۶۸/۸ و ۲۹/۴ درصد ($P = 0/003$) و در گروه HES به ترتیب ۵۳/۸ و ۳۷/۸ درصد بود ($P = 0/060$).



شکل ۲. توزیع فراوانی بروز Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) بر حسب سابقه‌ی قبلی بیماری به تفکیک دو گروه تحت درمان با کلسیم و (HES) Hydroxyethyl starch

در جدول ۲، توزیع فراوانی بروز OHSS در دو گروه تحت درمان با کلسیم و HES آمده است. برابر این جدول، بروز OHSS در هر دو گروه ۴۲ درصد بود ($P < 0/990$). همچنین، شدت عارضه در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. هیچ یک از بیماران دو گروه دچار عارضه‌ی بعد از درمان نشدند و بروز باروری در دو گروه کلسیم و HES به ترتیب ۵۴ و ۴۸ درصد بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه دیده نشد.

جدول ۲. توزیع فراوانی بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه	کلسیم تعداد (درصد)	HES تعداد (درصد)	مقدار P
بروز OHSS		۲۱ (۴۲/۰)	۲۱ (۴۲/۰)	$< 0/990$
شدت OHSS (از ۲۱ مورد)	خفیف	۱۴ (۶۶/۷)	۸ (۳۸/۱)	$0/026$
	متوسط	۷ (۳۳/۳)	۱۰ (۴۷/۶)	
	شدید	۰ (۰)	۳ (۱۴/۸)	
بروز بارداری		۲۷ (۵۴/۰)	۲۴ (۴۸/۰)	$0/690$

HES: Hydroxyethyl starch; OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome

انجام آزمون Logistic regression بر روی داده‌های پیش گفته نشان داد که شانس ابتلا به OHSS در بیمارانی که کلسیم وریدی دریافت نمودند، نسبت به بیماران تحت درمان با HES $1/467$ برابر می‌باشد که از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/001$). همچنین، سابقه‌ی قبلی OHSS شانس ابتلا به این عارضه را به میزان $3/769$ برابر بالاتر می‌برد. نمایه‌ی توده‌ی بدنی نیز در بروز این عارضه تأثیر معنی داری داشت و به ازای افزایش هر واحد BMI، شانس ابتلا به OHSS $1/23$ برابر شد. سایر متغیرها نظیر سن بیمار و مدت زمان ناباروری، تأثیر معنی داری در افزایش شانس ابتلا به OHSS نداشتند. نتایج در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳. نسبت شانس دامنه‌ی اطمینان نسبت شانس و سطح معنی داری تأثیر متغیرهای مورد مطالعه در ایجاد Ovarian hyperstimulation syndrome

متغیر	نسبت شانس	دامنه‌ی اطمینان نسبت شانس	مقدار P
تزریق کلسیم نسبت به HES	$1/467$	$1/66-1/846$	$0/001$
سابقه‌ی قبلی OHSS	$3/769$	$1/01-17/33$	$0/046$
BMI	$1/230$	$1/045-1/447$	$0/013$

HES: Hydroxyethyl starch; OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome; BMI: Body mass index

در شکل ۱، توزیع BMI بیماران بر حسب بروز و عدم بروز OHSS آمده است. طبق این نمودار، در گروه مورد (تزریق کلسیم)

بحث

بیمارانی که تحت تزریق تحریک تخمک‌گذاری قرار می‌گیرند، در معرض خطر بروز یک عارضه به نام سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی قرار دارند که عوارضی نظیر بزرگی بیش از حد تخمدان‌ها، اختلال الکترولیت و غیره قرار دارند و در مواردی نیز ممکن است به مرگ بیمار بینجامد. از این رو، انجام اقدامات پیش‌گیرانه در جهت جلوگیری از این عارضه در زنان تحت درمان‌های ناباروری، لازم و ضروری می‌باشد. تزریق وریدی کلسیم و یا HES از روش‌هایی است که جهت پیش‌گیری از بروز این عارضه پیشنهاد شده است، اما به علت اخذ نتایج متفاوت و گاهی متناقض، این مطالعه با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق کلسیم با HES در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در زنان با خطر بالا انجام شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بروز OHSS در هر دو گروه تحت تزریق کلسیم و HES برابر بوده است، اما تزریق کلسیم گلوکونات از بروز موارد شدید این عارضه پیش‌گیری می‌کند. در حالی که تزریق HES با بروز موارد شدید در ۱۴/۸ درصد بیماران همراه بود که احتمال می‌رود این تفاوت، مربوط به تأثیر کلسیم گلوکونات در پیش‌گیری از شرح اولیه‌ی رنین باشد و کاهش ستنز رنین نیز منجر به کاهش تولید آنژیوتانسین II می‌گردد که به نوبه‌ی خود، باعث کاهش اثر تحریکی آنژیوتانسین II در VGEF می‌شود (۱۸).

از این رو، تزریق وریدی کلسیم گلوکونات، می‌تواند به عنوان یک راهبرد قابل استفاده در پیش‌گیری از بروز OHSS مطرح گردد. هر چند که در برخی از مطالعات، اثربخشی این روش مورد تردید بوده است (۱۷-۱۸).

در این رابطه، همکاران در مطالعه‌ی خود میزان بروز OHSS را در دو گروه تحت تزریق کلسیم گلوکونات و گروه شاهد مقایسه کردند که طبق نتایج این مطالعه، میزان بروز این عارضه در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳/۶ و ۱۶/۲ درصد بوده است (۱۹). در مقابل، در مطالعه‌ی Youssef و همکاران، بیان شده است که استفاده از آلبومین و همچنین HES نسبت به گروه شاهد، میزان بروز موارد شدید OHSS را کاهش می‌دهد، اما از نظر باروری فرقی بین دو گروه دیده نشد (۱۷).

در مطالعه‌ی El-Khayat و El-Sadek، ۲۰۰ زن با خطر بالای ابتلا به OHSS که تحت درمان با IVF/ICSI بودند، در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به گروه مورد ۱۰ میلی‌لیتر کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال‌سالین ۰/۹ درصد تزریق شد و در گروه شاهد، با حجم مشابه نرمال‌سالین تزریق گردید و

میزان بروز OHSS در دو گروه مقایسه شد. در این مطالعه، میزان بروز OHSS در گروه مورد ۷ درصد و در گروه شاهد ۲۳ درصد گزارش شد. همچنین، بروز OHSS با شدت متوسط در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب برابر با ۱ و ۸ درصد و بروز OHSS شدید به ترتیب برابر با ۰ و ۴ درصد بود. در این مطالعه، هیچ‌گونه عوارضی برای گروه مورد گزارش نشد و همچنین، میزان بارداری در هر دو گروه تفاوت نداشت (۲۰).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز باروری در دو گروه تحت تزریق کلسیم و HES، اختلاف معنی‌داری نداشت. مطالعات انجام گرفته‌ی قبلی نیز میزان بروز باروری را در بیماران تحت درمان با کلسیم گلوکونات و یا HES را نسبت به گروه شاهد گزارش نکرده‌اند (۲۱-۲۰).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، نمایه‌ی توده‌ی بدنی بیماران، تأثیر معنی‌داری در بروز OHSS نداشت، اما در یک مطالعه که توسط Navot و همکاران انجام گرفته است، بین بروز OHSS و BMI بیماران، ارتباط معنی‌داری وجود داشته است (۲۲)، اما در مطالعات Lewis و همکاران (۲۳) و نیز Enskog و همکاران (۲۴)، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، تأثیر معنی‌داری در افزایش خطر OHSS نداشته است (۲۴-۲۳).

نتیجه‌گیری نهایی این که بروز عارضه‌ی تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه تحت تزریق وریدی کلسیم گلوکونات و HES مشابه است، اما شدت عارضه در گروه تحت تزریق کلسیم گلوکونات به طور معنی‌داری کمتر می‌باشد. از طرف دیگر، عارضه‌ی جانبی خاصی در بیماران تحت تزریق دو دارو دیده نشد. از این رو، با توجه به مزایای دیگر کلسیم گلوکونات، نظیر کاربرد آسان، هزینه‌ی کمتر و در دسترس بودن این دارو، به نظر می‌رسد استفاده از کلسیم گلوکونات با هدف پیش‌گیری از OHSS ارجحیت داشته باشد، اما با توجه به محدودیت‌های این مطالعه نظیر کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.



تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی زنان و زایمان است که با شماره‌ی ۳۹۵۱۶۷ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90(5): S188-S193.
2. Abbara A, Islam R, Clarke SA, Jeffers L, Christopoulos G, Comninos AN, et al. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(6): 920-7.
3. Gebril A, Hamoda H, Mathur R. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and a review of existing guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2018; 21(2): 98-105.
4. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 559-77.
5. Yakovenko SA, Sivozhelezov VS, Zorina IV, Dmitrieva NV, Apryshko VP, Voznesenskaya JV. Prevention of OHSS by intravenous calcium. *Hum Reprod*.2009;24(Suppl 1):i61.
6. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
7. Hardarson T, Hanson C, Sjogren A, Lundin K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. *Hum Reprod* 2001; 16(2): 313-8.
8. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 269(14): 1829-35.
9. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, Jr., et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344(8917): 235-6.
10. Abramov Y, Barak V, Nisman B, Schenker JG. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67(2): 261-5.
11. Friedlander MA, Loret de Mola JR, Goldfarb JM. Elevated levels of interleukin-6 in ascites and serum from women with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1993; 60(5): 826-33.
12. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Abramov Y, Schenker JJ, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66(1): 66-71.
13. Krasnow JS, Berga SL, Guzick DS, Zeleznik AJ, Yeo KT. Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 552-5.
14. Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Gindlesperger V, Friedlander MA. Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4): 581-7.
15. Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6(10): 1395-9.
16. Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J. 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(7): 1399-402.
17. Youssef MA, Al-Inany HG, Evers JL, Aboulghar M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD001302.
18. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125-39.
19. Gurgan T, Demiroglu A, Guven S, Benkhalifa M, Girgin B, Li TC. Intravenous calcium infusion as a novel preventive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome for patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96(1): 53-7.
20. El-Khayat W, Elsadek M. Calcium infusion for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2015; 103(1): 101-5.
21. Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96(2): 187-92.
22. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1): 210-5.
23. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990; 53(6): 1097-9.
24. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71(5): 808-14.

Comparing the Effects of Intravenous Infusion of Calcium or Hydroxyethyl Starch as Preventive Therapies of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High-Risk Women in Isfahan City, Iran, during the Years 2006-2017: A Clinical Trial Study

Fatemeh Mostajeran¹, Hatav Ghasemi-Tehrani², Afshan Farshadmehr³

Original Article

Abstract

Background: Some of studies suggest that hydroxyethyl starch (HES) and calcium Infusion may be beneficial for women with a high risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). This study aimed to compare the effects of intravenous infusion of calcium or hydroxyethyl starch in preventing OHSS in high-risk women.

Methods: This clinical trial study was carried out on 100 women considered at risk of developing OHSS were divided in two equal groups. The first group received 10 mg of 10% calcium gluconate in 100 mg normal saline within 2 hours, and the dose was repeated at the third day of oocyte retrieval. In the second group, in a time of oocyte retrieval, 500 cc hydroxyethyl starch was administered by infusion, and it was repeated at second and third days of oocyte removal. Finally, incidence and intensity of OHSS was measured and compared between the two groups.

Findings: OHSS was found in 21 patients (42%) in each group; but intensity of OHSS in hydroxyethyl starch group was higher ($P = 0.024$). There was no sever OHSS in calcium group, whereas in hydroxyethyl starch group, 3 patients (14%) had sever form OHSS.

Conclusion: Calcium or hydroxyethyl starch infusion strategies were both effective in preventing OHSS, but the intensity of OHSS in calcium infusion was lower. Therefore, probably calcium infusion is a better novel therapy that may be used effectively in prevention of OHSS.

Keywords: Calcium, Hydroxyethylated starches, Ovarian hyperstimulation syndrome

Citation: Mostajeran F, Ghasemi-Tehrani H, Farshadmehr A. **Comparing the Effects of Intravenous Infusion of Calcium or Hydroxyethyl Starch as Preventive Therapies of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High-Risk Women in Isfahan City, Iran, during the Years 2006-2017: A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(494): 1037-43.

1- Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Afshan Farshadmehr, Email: afshanfarshadmehr@gmail.com