بررسی اثر مانیتول در پیش‌گیری از بروز سندرم Hyperstimulation

دکتر ابوطالب صارمی، محمد علم، مینا متقی

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به روند فزاینده مصرف داروهای تحریک تخمک گذاری همراه با استفاده از روش‌های نوین درمان نازایی (Assisted reproductiv technology) عارضه OHSS به خصوص در بیمارانی که دچار سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک می‌باشند، افزایش یافته است. سرم مانیتول به عنوان عامل پیش‌گیری کننده این عارضه در بیماران مراجعه کننده به مرکز پزشکی صارم در سال‌های ۷۸-۱۳۷۷ مورد استفاده و بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۲۲۸ نفر صورت پذیرفت. این بیماران تماما مبتلا به تخمدان‌های پلی کیستیک (PCO) بوده و به منظور انجام ART به علل مختلف تحت درمان با داروهای محرک تخمک گذاری (Human Chronic Gonadatropin و Human Menopausal Gonadatropin) قرار گرفته بودند، برحسب مراجعه و به طور تصادفی به دو گروه «مورد» و «شاهد» تقسیم شدند. در گروه مورد سرم مانیتول (شرکت فرآورده‌های تزریقی ایران) با دوز ۰/۵ گرم بر حسب وزن بدن به کیلوگرم (۰/۵ g/Kg/Bw) روزانه تجویز شد و در گروه شاهد این دارو داده نشد. تاثیر مانیتول در پیش‌گیری OHSS با شاخص‌های فشار خون، هموگلوبین، هماتوکریت و WBC بررسی و با t-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۲۲۸ نفر بیمار مورد بررسی، ۱۳۲ نفر در گروه شاهد و ۹۶ نفر در گروه مورد قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر سن، وزن، فشار خون، مقدار هموگلوبین، هماتوکریت و WBC خون قبل از استفاده از سرم مانیتول مشابه بودند. در گروه شاهد، ۱۰۰ درصد بیماران و گروه مورد، ۲۵ درصد مبتلا به OHSS شدند (P<۰/۰۰۰۱). میزان فشار خون سیستولی در گروه شاهد ۱۰/۷±۸۷ و در گروه مورد ۵/۶±۱۱۲ و میزان دیاستولی در گروه شاهد ۱۰±۵۴ و در گروه مورد ۱۴±۶۳ بود. مقدار هموگلوبین در گروه شاهد، ۱/۵±۱۵/۷ و هماتوکریت، ۷±۴۵/۳ و تعداد گلبولهای سفید (WBC) ۶۱۶۵±۱۳۵۴۸ و در گروه مورد به ترتیب ۰/۷±۱۲/۶ و ۳/۸±۳۸/۳ و ۱۵۲۳±۷۷۵۲۵ بودند که در همه این شاخص‌ها اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشت(P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: تجویز سرم مانیتول موجب پیش‌گیری از سندرم OHSS شدید و کاهش نوع متوسط و خفیف آن شده، بنابراین تحقیق برای بهره‌گیری بیشتر از سرم مانیتول توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: سندرم OHSS ، سرم مانیتول ،ART

مقدمه

سندرم OHSS (Ovarian Hyperstimulation syndrom) عارضه خطرناک مصرف داروهای محرک تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCO(تخمدان‌های پلی کیستیک Polycystic Ovarian disease) می‌باشد و شیوع آن را ۱۰ درصد گزارش نموده‌اند (۱،۲،۳). برای جلوگیری و کاهش عوارض این سندرم از روش‌های مختلفی چون تجویز آلبومین وریدی (٤)، انجماد جنین‌های به دست آمده و انتقال آنان در دوره‌های بعدی (٥،٦) عدم تزریق آمپول HCGو لغو برنامه درمانی استفاده شده است(۷،۸،۹). اما با این وجود گزارشهایی از مرگ و میر در موارد بروز عوارض شدید شده است(۵،۱۰).

مانیتول دارویی است با خواص Volume expander که در درمان بیماری‌های مختلف به کار می‌رود. به عنوان مثال برای Renal Protection و جلوگیری از سندرم Dialysis disequilibrium در بیماران کلیوی و یا به منظور کاهش فشار خون داخل مغزی در بیماران مبتلا به تومور مغزی و یا درمان گلوکوم و همین طور به طور وسیع بعد از اعمال جراحی قلب و عروق و cardiac catheterization مورد مصرف دارد(۱۰،۱۱،۱۲).

از آنجایی که در سندرم OHSS خروج ناگهانی مایع داخل عروق و وارد شدن آن به فضای خارج عروقی، به چشم می‌خورد این سؤال مطرح می‌گردد که آیا سرم مانیتول با توجه به خاصیت آن قادر به پیش‌گیری از یک سندرم می‌باشد یا خیر؟! بنابراین، این تحقیق به منظور تعیین اثر مانیتول بر روی بیماری PCO که تحت درمان با داروهای HMGو HCG قرار می‌گیرد، در مرکز پزشکی صارم در سال‌های ۷۸-۱۳۷۷صورت پذیرفت.

مواد و روشها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی (Sequential Randomizize clinical trail) انجام گرفت. ۲۲۸ بیمار که مبتلا به سندرم PCO با علایم مشخصه آن بودند (۱۳،۱٤) به‌منظور انجام ART تحت درمان داروهای تحریک تخمک گذاری موردمطالعه قرار گرفتند(یادآوری می‌گردد که همگی موافقت خود را با همکاری در این تحقیق اعلام داشتند).خصوصیات سن، وزن، فشار خون، میزان هموگلوبین وهماتوکریت، تعداد گلبول‌های سفید بیماران تعیین و درفرم اطلاعاتی مخصوص ثبت شد.

به منظور تحریک تخمک گذاری روش Long protocol (۹) با تجویز GnRHa (سوپر فاکت از کمپانی هوخست آلمان) و HMG (اورگانون هلند) و HCG(سرنو ایتالیا) به کار رفت. بیماران برحسب مراجعه مستمر (Sequential) به طورتصادفی به دوگروه مورد وشاهد تقسیم گردیدند.درگروه مورد سرم‌مانیتول ۲۰درصد از شرکت فرآورده‌های تزریقی ایران ومقدار۰/۵ گرم برحسب کیلوگرم وزن(0/5/Kg/B.w) به صورت انفوزیون داخل‌وریدی از روزبعد از تزریق HCG تا سه روز پس‌از انتقال جنین‌به طورروزانه مورد استفاده قرارگرفت ولی‌به‌گروه‌شاهد این‌دارو داده نشد.

فشار خون ، هموگلوبین، هماتوکریت و تعداد گلبول‌های سفید روزانه با روش استاندارد متعارف اندازه‌گیری گردید. تشخیص OHSS با بروز علایم ذکر شده توسط Schenker (۱۵) داده شد.

میزان بروز OHSS با توجه به نوع شدید، متوسط و خفیف تعیین و آزمون آماری χ^2 و Fisher و تغییرات فشار خون، هموگلوبین، هماتوکریت و

WBC با روش t-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

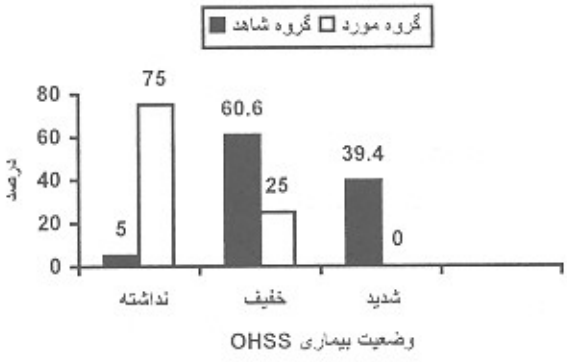
تحقیق بر روی ۲۲۸ بیمار مبتلا به PCO که در برنامه ART قرار گرفته بودند، به عمل آمد و در گروه شاهد ۱۳۲ نفر و در گروه مورد ۹۶ نفر بررسی شدند. سن بیماران گروه شاهد و مورد به ترتیب ۲۹±۳/۹ و ۲۷±۴/۳ و وزن آنان در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۶۶±۳/۸ و ۶۸±۴/۴ کیلوگرم بود و آزمون نشان داد که اختلاف ناچیزی در دو گروه وجود دارد که از نظر آماری معنی‌دار نیست(NS). میزان تجویز دارو با روش Long protocol در دو گروه یکسان بود و بیماران به مدت یک دوره پی‌گیری شدند.

میزان بروز OHSS در گروه شاهد ۱۰۰ درصد و در گروه مورد ۲۵ درصد (۲۴ نفر) بود(جدول ۱) این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (P< ۰/۰۰۰۱).

جدول ۱- توزیع بیماران تحت درمان ART بر حسب استفاده و یا عدم استفاده از سرم مانیتول در مرکز پزشکی صارم در سال‌های ۷۸-۱۳۷۷

OHSS / مانیتول	نداشتند	داشتند	جمع
نگرفته (شاهد n=۱۳۲)	- (۰)	۱۳۲ (۱۰۰)	۱۳۲ (۱۰۰)
گرفته (مورد n=۹۶)	۷۲ (۷۵)	۲۴ (۲۵)	۹۶ (۱۰۰)

در گروه شاهد، ۸۰ نفر (۶۰/۶ درصد) مبتلا به نوع خفیف و متوسط OHSS و ۵۲ نفر (۳۹/۴ درصد) مبتلا به نوع شدید عارضه شدند. در گروه مورد، ۲۴ نفر (۲۵ درصد) مبتلا به شکل خفیف و متوسط گردیدند و نوع شدید ملاحظه نشد(نمودار ۱).



نمودار ۱- میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه شاهد و مورد

میزان فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه شاهد برابر ۸۷±۱۰/۷ و ۵۴/۲±۱۰ و در گروه مورد ۲۱۱/۱±۵/۹ و ۶۳/۷±۱۴/۴ بود و t-test نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است (P<۰/۰۰۰۱).

میزان هموگلوبین، هماتوکریت و WBC در گروه قبل از تجویز سرم مانیتول اختلاف کمی داشتند که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نیست ولی پس از مداخله، میزان هموگلوبین در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۱۵/۷±۱/۵ و ۱۲/۶±۵/۷ بود که به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد(P<۰/۰۰۰۱). اختلاف هماتوکریت که در گروه شاهد و مورد نیز معنی‌دار است (P<۰/۰۰۰۱). در مورد میزان WBC نیز که در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۱۳۵۴۸±۶۱۶۵

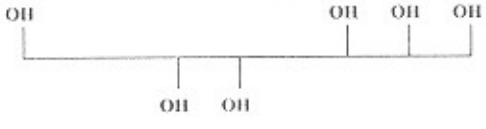
و ۱۵۲٤±۷۷۵۲۵ می باشد که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد(P<۰/۰۰۰۱).

بحث

مانیتول موجب پیش‌گیری از OHSS در بیماران PCO دریافت کننده داروهای محرک تخمک گذاری می‌گردد. چون پیشینه‌هایی در مورد مصرف این دارو در پیش‌گیری از این سندرم وجود ندارد، در نتیجه مساله مقایسه اعم از مغایرت‌ها و مشابهت ها وجود ندارد اما مکانیسم موفقیت این دارو می‌تواند برمبنای فرضیه‌های ایجاد کننده OHSS متصور باشد.

فرضیه‌های متعددی در بروز سندرم OHSS مطرح است ولی فرضیه قوی و مورد قبول فرضیه دخالت سیستم Ovarian prerenin Angiotensin (۱۰،۱۱،۱۲) است که در کنترل خون ریزی و هموستاز تخمدانی اثر مستقیم دارد. این محققان معتقد هستند که به دنبال تزریق HCG پس از تحریک تخمک گذاری، سیستم مذکور فعال شده، فرم غیر فعال آنژیوتانسین I به فرم فعال آنژیوتانسین II تبدیل می‌گردد، رنین پلاسمای خون افزایش می‌یابد و نتیجه این فعل و انفعالات خروج مایع از داخل عروق به خارج و ایجاد آسیت، هیدرو توراکس و حتی تامپوناد قلبی می‌باشد. فشار خون با دو پدیده: ۱- افزایش ویسکوزیته خون که عامل افزایش هموگلوبین و هماتوکریت و WBC می‌گردد و ۲- کاهش حجم خون، کاهش پیدا می‌کند.

مانیتول مدر اسمزی است که فرمول شیمیایی آن بدین قرار است:



نیمه عمر آن ۰/۲۵ تا ۱/۷ ساعت است و تجویز آن باعث خارج شدن آب از فضای داخل سلولی و در نتیجه افزایش حجم مایع خارج سلولی و افزایش مایع داخل عروقی می‌گردد و برآیند این اثر کاهش ویسکوزیته خون و مهار ترشح رنین است(۱۲). در تحقیق دیگری که بر روی داوطلبان سالم صورت پذیرفت اثرات انفوزیون 180cc سرم مانیتول بر حجم خون بیماران قبل و ۹۰ دقیقه پس از تجویز را مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که سرم مانیتول اثر Plasma expantion دارد(۱٦). با خواصی که از مانتیول ذکر شد، تجویز سرم مانیتول با اثر مهاری بر ترشح رنین و افزایش حجم پلاسمایی باعث جلوگیری از کاهش فشار خون و مانع بالا رفتن ویسکوزیته خون شده و به خاطر مدر بودن آن دیورز کافی به وجود می‌آید(۱۷،۱۸).

در تحقیق ما خواص مذکور به وضوح باعث پیش‌گیری از عوارض OHSS در بیماران PCO که داروهای محرک تخمک گذاری دریافت کرده بودند، گردید.

با توجه به تعداد کافی بیمار (۲۲۸ نفر) و انتخاب مناسب آنان برای این تحقیق کامل تجربی (True experimental) و بررسی شاخص‌های با ارزش قبل و بعد از مصرف سرم مانیتول در دو گروه شاهد و مورد می‌توان گفت که سرم مانیتول می‌تواند به عنوان عامل پیش‌گیری کننده از OHSS به کار گرفته شود و از آنجایی که روند به کارگیری روش‌های نوین درمان نازایی (ART) و در نتیجه عوارض OHSS که گاهی منجر به مرگ نیز شده، افزون گردیده است(۱،۱۹،۲۰). نتیجه این تحقیقات می‌تواند باعث کاهش نگرانی‌های پزشک و بیمار از عوارض OHSS شود.

از آنجایی که فقط در ۷۵ درصد موارد اثر مفید سرم مانیتول ظاهر گردید و در بقیه، عوارض تظاهر نمود این سؤال مطرح می‌شود که شاید مقدار تجویزی کافی نبوده و یا اقدامات دیگری نیز باید صورت پذیرد که تحقیق بیشتر را طلب می‌نماید.

References:

1- Adams J. Franks S. Polson DW. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin relasing houmone. Lancet. 1985; 2: 13475- 13478.

2- Asch RH. Li HP. Balmaceda JP. Weckstein LN. Serve ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. Hum Reprod. 1991; 6: 1345-1399.

3- Forman RG. Frydman R. Egan D. Serve ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin releasing hourmone for vitro fertilization: European series and a proposal for prevention. Fertil Steril. 1990; 53: 502-509.

4- Almet Z. Kahraman S. Vicdan K. Intravenous albumin combined with low dose human chorionic gonadotropin and late step-down administration of menotropins are effective in prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk patients in an in vitro fertilization program. Mid E Soc J. 1997; 2: 238-242.

5- Chen CD. Wu Intravenous albumin does not prevent the development of severe ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril.1997; 68: 287-291.

6- Rizk B. Aboulghar M. Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Repord. 1991; 6: 1082-1087.

7- Wada I. Maston PI. Iroup SA. Does elective cryopreservation of all embryos from women at risk of developing the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) reduce the incidence of the condition? Br J Obstet Gynaecol. 1993; 100: 265-269.

8- Herman A. Ron EL . Golan A. Soffer Y . Caspi E. Pregnanacy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chrionic gonadotropin in vitro fertalization stimulation with gonadotropin – releasong hormone analog and menotropins . Fertil Steril. 1990; 53: 92 – 96 .

9- Lightman A. Tarlatzis BC. Rzaso PJ. Culler MD. The ovarion renin – angiotensin system : renin – like activity and angiotensin II / III immunoreactivity in gonadotropin – stimulated and unstimulated human follicular fluid . Am. J Obstet Gynecol . 1987; 156: 808 – 816 .

10- Mc Clure N . Leya J . Radwanska E. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation . Hum.Reprod. 1992; 7: 758 – 764 .

11- Dale PO. Tanbo T. In vitro fertilization in fertile Woman with polycystic ovary syndrome . Hum Reprod. 1991; 6: 238 – 241 .

12- Ambuhl PM. Ballmer PE. Kraubenbuhl S. Quantification and predictirs of plasma oulume expansion from mannitol treatment . Intensive Care Med .1997; 23: 1159 – 1164 .

13- Seely JF. Dirks JH. Mycropunture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tube of the dug kidney . J Clin Invest .1969; 48: 2330 – 2340 .

14- Mac Dougall MJ. Jan SL. Jacobs HS. In – vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod . 1992; 7: 597 – 600 .

15- Mac Dougall MJ. Ian S L. Balen AH. Acontrolled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in vitro fertilization . Hum Reprod. 1993; 8: 223 – 237 .

16-Schenker J G. Weinstein D. Ovarian hyperstimulation Syndrome: acurrent survey . Fertil Steril . 1978;30: 125 – 268 .

17-Ong A. Eisen V. Renine DP. The Pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome . Clin Endocrinol . 1991; 34: 43 – 48 .

18- Navot D. Margalioth EJ. Laufer N. Direct correlation between plasma rennin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome . Fertil Steril. 1987; 48: 57 – 61 .

19-Paulson RJ. Do YS. Hsueh WA. Ovarian rennin production in vitro and in vivo : characterization and correlation . Fertil Steril . 1989; 51: 634 – 638 .
20- Balen AH. Braat DDM. West C. Cumulative live birth rates after the treatment of anovulatory infertility : Conception and safety and efficacy of ovulation induction in 200 patients. Hum Reprod. 1994; 9: 1563 – 1570 .
21- Bergh PA Navot D. Ovarion hyperstimulation syndrome: A review of pathophiology. J Assist Repod Genet. 1992; 9: 429 – 438