

The Efficacy of Mannitol Therapy in the Management of Moderate and Severe Forms of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A New Application

ARTICLE INFO

Article Type

Original research

Authors

Saremi A.T.* MD,
Namdar Khanzadeh M.¹
Pharm.D,
Shami M.² BSc,
Mohammad Aliha F.² BSc,
Pooladi A.¹ MD, PhD

How to cite this article

Saremi A T, Namdar Khanzadeh M, Pharm D, Shami M, Mohammad Aliha F, Pooladi A. The Efficacy of Mannitol Therapy in the Management of Moderate and Severe Forms of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A New Application. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;1(4):145-152.

*Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR) and Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

¹Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR) and Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

²Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432
saremiat@yahoo.com

Article History

Received: April 3, 2016

Accepted: January 9, 2016

ePublished: October 20, 2017

ABSTRACT

Aims Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an important complication of assisted reproductive technique (ART) following ovulation stimulation. Based on the disease pathophysiology and the mechanisms of drug effectiveness, mannitol was selected as an alternative for albumin. The objective of this study was to evaluate the efficacy of mannitol therapy in the management of moderate and severe forms of OHSS.

Materials & Methods This interventional non-experimental study was conducted on patients with moderate and severe OHSS over a period of 19 years (1994-2013). A total of 6970 women entered the ovarian stimulation protocol for IVF. All patients at risk for OHSS received a preventive dose of mannitol. If the patients developed signs of moderate/severe OHSS, they included in the study. Mannitol therapy was started daily or twice a day using doses ranged between 1 to 1.5 g/kg/dose. Patients were monitored according to the standard protocols. Data were analyzed by SPSS 19 software.

Findings OHSS developed in 1737 (24.92%) women. Mild OHSS was found in 1360 (78.30%), moderate in 338 (19.46%), and severe in 39 (2.24%) patients. A significant weight loss ($p=0.024$) was found after mannitol therapy. The correction of mean intake/output (I/O) balance of fluids ($p=0.009$) showed significant difference before and after mannitol therapy. Mean duration of hospitalization was 4.72 ± 2.24 days, and the mortality rate was 0.0%.

Conclusion Mannitol therapy is an effective protocol in the management of moderate and severe forms of OHSS.

Keywords Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS); Management; Mannitol; Therapy; Efficacy

CITATION LINKS

[1] Symposium: Update on prediction and management of ... [2] Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation ... [3] Ovarian Hyperstimulation ... [4] Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: Randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and ... [5] Ovarian Hyperstimulation syndrome: Modern ... [6] Ovarian Hyperstimulation syndrome: A current ... [7] Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro ... [8] The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of ... [9] Role of vascular endothelial ... [10] Patterns of expression of vascular endothelial ... [11] Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal menstrual cycle: Association with changes in ovarian and uterine ... [12] Vascular endothelial growth ... [13] Textbook of in vitro fertilization and assisted ... [14] Value of serum and follicular fluid cytokine profile in the prediction of moderate ... [15] Direct correlation between plasma ... [16] Ovarian hyperstimulation syndrome ... [17] The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ... [18] Decreased incidence of severe ovarian ... [19] Intravenous albumin prevents moderate-severe ... [20] The detrimental role of colloidal ... [21] Ovarian hyperstimulation ... [22] Can dopamine agonists reduce ... [23] Intra-venous fluids for the prevention of severe ... [24] Intravenous albumin does not prevent ... [25] Intravenous albumin administration ... [26] Administration of intravenous albumin ... [27] Sweeteners and sugar alternatives in ... [28] Drug information handbook: Comprehensive ... [29] Endocrine gland-derived vascular ... [30] Treatment of ovarian hyperstimulation ... [31] Administration of mannitol to prevent severe ... [32] Pathogenesis of ovarian hyperstimulation

بررسی اثربخشی مانیتول در مدیریت نوع متوسط و شدید سندروم بیش‌تحریکی تخمدان

ابوطالب صرمی* MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم و پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

مریم نامدار خانزاده Pharm.D

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم و پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

مریم شامی BSc

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

فریبا محمدعلیها BSc

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

آرش پولادی MD, PhD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم و پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

چکیده

اهداف: سندروم بیش‌تحریکی تخمدان (OHSS)، از مهمترین عوارض روش‌های کمک‌باروری (ART) به‌دنبال استفاده از داروهای تحریک تخمک‌گذاری است. با توجه به فیزیوپاتولوژی OHSS و براساس مکانیزم اثر داروهای مختلف، داروی مانیتول به‌عنوان جایگزین آلومین انتخاب شد. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی مانیتول در مدیریت نوع متوسط و شدید OHSS بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مداخله‌ای غیرتجربی روی بیماران دارای انواع متوسط و شدید OHSS طی دوره ۱۹ساله (از سال‌های ۱۳۷۳ تا ۱۳۹۲) انجام شد. تعداد ۶۹۷۰ بیمار به روند تحریک تخمک‌گذاری برای IVF وارد شده بودند. در پروتکل درمانی، تمام بیماران دوز پیشگیرانه مانیتول را دریافت کردند و در صورت بروز علائم مربوط به انواع متوسط و شدید OHSS، وارد مطالعه شدند. برای درمان آنها ۱ تا ۱/۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن در هر روز به‌صورت روزانه تا دوبار در روز، مانیتول تزریق شد. بیماران در مدت درمان طبق پروتکل استاندارد دارویی، تحت پایش کامل قرار گرفتند. داده‌های بیماران با کمک نرم‌افزار SPSS 19 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: تعداد ۱۷۳۷ نفر (۲۴/۹۲٪) علایمی از OHSS را بروز دادند. ۱۳۶۰ نفر (۷۸/۳۰٪) OHSS خفیف، ۳۳۸ نفر (۱۹/۴۶٪) OHSS متوسط و ۳۹ نفر (۲/۲۴٪) OHSS شدید داشتند. کاهش وزن ($p=0.024$) و اصلاح میانگین نسبت دریافت مایع به دفع مایع ($p=0.009$) قبل و بعد از درمان با مانیتول، تفاوت معنی‌داری نشان داد. میانگین طول مدت بستری معادل $4/72 \pm 2/24$ روز بود و هیچ موردی از مرگ‌ومیر در بیماران رخ نداد.

نتیجه‌گیری: درمان با داروی مانیتول با پروتکل تشریح‌شده، در مدیریت نوع متوسط و شدید OHSS موثر است.

کلیدواژه‌ها: سندروم بیش‌تحریکی تخمدان (OHSS)، مدیریت، مانیتول، درمان، اثربخشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۹

*نویسنده مسئول: saremiat@yahoo.com

ریوی) اتفاق می‌افتد که ممکن است باعث تجمع مایعات در کاویته پریتونیهال و پلور، بالارفتن هماتوکریت و کاهش پروفوزیون آرگان‌ها شود. علایم این سندروم ممکن است از احساس فشار شکمی تا احساس پری ریه و تنگی نفس متغیر باشد. نوع حاد آن می‌تواند منجر به عوارض خطرناک تهدیدکننده حیات و مرگ‌ومیر ناشی از عوارض شود^[2]. شیوع نوع متوسط این سندروم ۳ تا ۶٪ و نوع شدید آن ۰/۱ تا ۲٪ در منابع ذکر شده است، اما در زنانی که در گروه high risk قرار می‌گیرند به رقم شیوع تا ۳۸٪ و بالاتر صعود می‌کند^[1, 3]. این امر، اهمیت شناسایی بیماران با ریسک بالا و درپیش‌گرفتن استراتژی‌های پیشگیرانه در این گروه را نشان می‌دهد. البته همیشه احتمال مواجه‌شدن با سندروم OHSS در زنانی که high risk نیستند نیز وجود دارد^[4].

OHSS ممکن است در دو زمان معین که بیمار در معرض اثر hCG قرار می‌گیرد اتفاق افتد. OHSS اولیه، بلافاصله پس از تخلیه فولیکولی اتفاق می‌افتد و منعکس‌کننده اثر hCG آگزوژن است که به‌منظور بالغ‌کردن نهایی فولیکول‌ها پس از مصرف FSH، تزریق شده است. OHSS ثانویه، ۱۰ روز یا بیشتر بعد از دوز اولوتوری hCG اتفاق می‌افتد و عامل آن hCG اندوژن ناشی از حاملگی اولیه است. نوع ثانویه OHSS می‌تواند خطرناک‌تر و شدیدتر از نوع اولیه باشد و به سختی قابل پیش‌بینی است^[3].

از آنجا که این سندروم از عوارض مهم برنامه‌های درمانی ART و روش‌های IVF محسوب می‌شود، انجام اقدامات پیشگیرانه اولیه قبل از شروع برنامه IVF برای بیماران که احتمال بروز این سندروم برای آنها پیش‌بینی می‌شود و اقدامات پیشگیرانه ثانویه برای بیماران که طی دوره تحریک تخمدان در پروسه درمان، علایم پاسخ بیش‌ازحد را از خود بروز می‌دهند پیشنهاد شده است^[4].

در حالی که نوع خفیف سندروم بیش‌تحریکی تخمدان از اهمیت بالینی چندانی برخوردار نیست و نیازی به مداخلات درمانی ندارد، نوع شدید آن به سختی کنترل و درمان می‌شود و حتی می‌تواند تهدیدکننده حیات بیمار هم باشد. در OHSS، تخمدان‌ها درجات قابل توجهی از ورم ناحیه استرومال را دارند و به‌طور پراکنده میان آنها کیست‌های متعدد خونریزی‌دهنده فولیکولی و theca-lutein، نکروز در ناحیه کورتکس و نیووسکولاریزاسیون مشاهده می‌شود. جابه‌جایی شدید مایعات بدن، پدیده پاتوفیزیولوژیک دیگر OHSS است که منجر به آسیب و افیوژن ریوی می‌شود. دیرزمانی است که پژوهشگران معتقدند این جابه‌جایی مایعات در اثر افزایش نفوذپذیری مویرگی اتفاق می‌افتد^[5]. بیش از سه‌دهه پیش افزایش نفوذپذیری در مدل‌های خرگوش آزمایشگاهی^[6] و پس از آن در بیماران IVF، انفیلتراسیون مایعات از داخل فضای عروقی به بخش بینابینی طی مراحل تحریک تخمدان گزارش شده است^[7].

افزایش نفوذپذیری عروق در اثر مواد وازواکتیوی است که از تخمدان‌های بیش‌تحریک‌شده، به دنبال تزریق hCG یا LH، حاصل می‌شوند. به نظر می‌رسد میان این مواد، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) نقش اصلی را ایفا می‌کند^[3]. در پژوهش‌های *in vitro*، hCG محرک قوی سلول‌های گرانولوزای تخمدان برای ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است. این یافته می‌تواند ارتباط بالینی میان hCG و بروز OHSS را توجیه کند^[3]. نقش VEGF در پاتوژنز OHSS به‌طور گسترده‌ای توسط پژوهشگران بررسی شده است^[8-12]. VEGF یکی از فاکتورهای اصلی

مقدمه

سندروم بیش‌تحریکی تخمدان (OHSS) غالباً یک عارضه ایاتروژنیک (درمان‌زاد) تکنیک‌های کمک‌باروری (ART) است که می‌تواند پس از تحریک کنترل‌شده تخمدان (Controlled Ovarian Hyperstimulation; COH) به‌دنبال تزریق گونادوتروپین انسانی (Human Chorionic Gonadotropin; hCG) اتفاق افتد. OHSS با بزرگ‌شدن تخمدان‌ها، آسیب، هیدروتوراکس، به‌هم‌خوردن تعادل الکترولیت‌ها، هیپوولمی و الیگوری خودنمایی می‌کند^[1]. جابه‌جایی حاد مایعات از درون فضای داخل عروقی به فضای سوم (عمدتاً به فضای شکمی و

دارویی کشور متناوباً با کمبود و نایابی مواجه است. این دارو یک محصول حیوانی است و تامین آن در تمام دنیا با محدودیت‌هایی روبه‌رو است. هر چند مصرف آلبومین به‌عنوان روش کلاسیک پیشگیری یا درمان OHSS مطرح بوده، اما در مورد اثربخشی آن اختلاف نظرهای زیادی در کتب و مقالات بین پژوهشگران و کلینیسین‌ها وجود دارد [24-26]. همچنین انتقال آرزین‌ها و بیماری‌های ویروسی از جمله دغدغه‌هایی هستند که همواره در مورد داروهای حیوانی (از جمله آلبومین) مطرح هستند و پیدا کردن یک جایگزین غیربیولوژیک با خواص مشابه، ارزشمند است [4]. مانیترول از نظر شیمیایی، در گروه Sugar alcohols طبقه‌بندی می‌شود [27] و از دیدگاه فارماکولوژی در گروه اسموتیک دیورتیک‌ها قرار می‌گیرد. این دارو با افزایش فشار اسمزی در فیلترای گلومرولی و جلوگیری از بازجذب آب و الکترولیت‌ها موجب ایجاد دیورز اسموتیک می‌شود. کاربرد آنفوزیون این دارو در کنترل افزایش فشار خون داخل جمجمه همراه با ادم مغزی، افزایش فشار داخل کره چشم، تحریک ترشح ادراری مواد توکسیک مورد تایید است [28].

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در شناسایی پاتوفیزیولوژی سندروم OHSS، هنوز اطلاعات در این زمینه کافی نیستند و به همین دلیل، پیشگیری از بروز آن راهکار کلیدی پیشگیری از مرگ‌ومیر ناشی از آن است [29, 30]. در پژوهش حاضر، رویکرد مدیریت سندروم پیش‌تحریکی تخمدان با پروتکلی ترکیبی شامل اقدام پیشگیرانه و درمانی با داروی مانیترول، مورد نظر بود. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی مانیترول در مدیریت نوع متوسط و شدید OHSS بود.

مواد و روش‌ها

طراحی پژوهش و انتخاب بیمار: این پژوهش، مداخله‌ای از نوع غیرتجربی است که به‌مدت ۱۹ سال روی بیماران مبتلا به درجات متوسط و شدید OHSS در محدوده زمانی سال‌های ۸۴-۱۳۷۳ در مرکز پزشکی صرم و پس از آن از سال ۱۳۸۴ تا سال ۱۳۹۲ در بیمارستان زنان صرم انجام شد. در این دوره زمانی، تعداد ۶۹۷۰ نفر از زنانی که برای انجام IVF کاندید و وارد پروتکل تحریک تخمدان شده بودند، بررسی شدند.

همان‌طور که پیش از این نیز اشاره شد، در ایران در سال‌های اواسط دهه شصت به دلیل جنگ، تحریم‌ها و کمبود دارویی، پزشکان مرکز پزشکی صرم مانیترول را با در نظر گرفتن خواص فارماکولوژیک آن در مدتی محدود به‌ناچار جایگزین داروی گران‌قیمت و نایاب آلبومین کردند. برای طراحی پروتکل مصرف مانیترول، از پروتکل‌های مصرف دارو در موارد تایید شده الگوبرداری شده بود [28]. پس از گذشت چند سال از این تجربه به‌منظور طراحی پژوهشی مناسب و کامل، پژوهشگران این مقاله با در دست داشتن نتیجه مطلوب اولیه به‌عنوان پایلوت اجباری اولیه، نتایج و مستندات را به کمیته اخلاق مرکز پزشکی ارائه کردند. این کمیته پس از بررسی‌های لازم، با توجه به ایمن بودن دارو در دوز مصرفی با شرط رعایت پروتکل‌های تایید شده مصرف مانیترول و اخذ رضایت آگاهانه از بیماران طی مجوز شماره ۴-۳۲۶۳- تاریخ ۱۳۷۴/۲/۲۹ اجازه شروع پژوهش مداخله‌ای را صادر کرد.

نوع خفیف سندروم پیش‌تحریکی تخمدان، نیازی به مداخله درمانی ندارد [13, 30]. بنابراین، تنها بیماران مبتلا به درجات متوسط و شدید سندروم OHSS وارد این پژوهش شدند. در جریان آماده‌سازی بیماران برای پروسه IVF و پس از شروع تحریک

ایجادکننده افزایش نفوذپذیری مویرگی در آسیت ناشی از OHSS است [13].

برخلاف نقش تعیین‌کننده hCG در ایجاد OHSS به نظر نمی‌رسد که این هورمون به‌تنهایی بتواند این سندروم را ایجاد کند، نقش انواعی از سایتوکاین‌ها و اینترلوکین‌های مرتبط با التهاب [8, 14]، inhibin (A&B) گروه selectin‌ها مانند E-selectin، فاکتور Von Willebrand، تغییرات ایمونوگلوبولین‌ها، تغییرات متابولیک [13] و همچنین سیستم رنین-آنژیوتانسین در ارتباط با شدت و بروز OHSS به اثبات رسیده است [15, 16]. عموماً مقدار بالای استرادیول وقتی باعث ایجاد OHSS می‌شود که مقدار hCG نیز بالا باشد. بالابودن استرادیول سرمی نشان ارزشمندی برای پیش‌بینی وقوع OHSS است، به‌طوری که بیماران در ریسک OHSS یا مقادیر بالای استرادیول سرمی دارند (بیشتر از ۲۵۰۰ پتاگرم بر میلی‌لیتر) یا استرادیول سرم آنها به سرعت صعود می‌کند [16, 17].

پیشگیری از سندروم OHSS، با روش‌های دارویی و غیردارویی امکان‌پذیر است. روش‌های غیردارویی عبارت از کاهش میزان تحریک تخمدان، کاهش دوز βhCG، تاخیر در تزریق βhCG یا Coasting، کنسل کردن سیکل، انجماد جنین به‌منظور جایگزینی در زمان بعد، آسپیراسیون فولیکولی و Verification اوسیت است. روش‌های دارویی مطرح نیز شامل آنفوزیون آلبومین یا هیدروکسی‌اتیل‌استراچ و درمان با آگونیست‌های دوپامینی است [4, 13].

تزریق وریدی مایعات ممکن است منجر به تجدید حجم داخل عروقی و غیرفعال شدن میانجی‌های وازواکتیوی که در پاتوژنز OHSS دخالت دارند شود [4, 14, 17-20]. آج و همکاران از اولین کسانی بودند که تزریق داخل وریدی آلبومین را در خلال آسپیراسیون فولیکولی به‌منظور پیشگیری از بروز OHSS پیشنهاد نمودند [17]. از آن زمان این دارو به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین راه‌های درمان دارویی سندروم OHSS به کار گرفته شده است. آلبومین یک ترکیب پلاسمایی با وزن مولکولی کم است که باعث افزایش فشار اونکوتیک داخل عروق و حرکت مایعات از فضای بینابینی به فضای داخل عروقی می‌شود [21]. گفته می‌شود دوپامین و آگونیست‌های آن مانند (Cabergoline) نیز با مهار گیرنده‌های VEGF در کنترل عوارض و مدیریت OHSS کمک می‌کنند و به نظر می‌رسد این کار با مهار فسفریلاسیون رسپتور تیپ ۲ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) صورت می‌گیرد [4]. به نظر می‌رسد داروی کابروگولین می‌تواند احتمال بروز OHSS (خصوصاً نوع متوسط آن) را در بیماران با ریسک بالا کاهش دهد بدون اینکه تاثیری بر نتیجه حاملگی داشته باشد [22]. هیدروکسی‌اتیل‌استراچ (Hydroxy Ethyl Starch; HES) نیز با مکانیزم افزایش فشار اسمزی داخل عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرد [23]. در زمان شروع پژوهش حاضر، داروی خط اول معرفی شده در منابع، برای درمان موارد OHSS داروی آلبومین بود. دسترسی به آلبومین در برهه زمانی خاصی در ایران دچار کمبود شدید بود که براساس پاتوفیزیولوژی بیماری و خواص فارماکولوژیک داروها، داروی مانیترول به‌عنوان جایگزین درمان (هرچند با مکانیزمی متفاوت) به‌کار گرفته شد.

آلبومین با قیمتی به مراتب بالاتر (۲۵ تا ۳۰ برابر مانیترول) یک محصول صددرصد وارداتی است که حتی در حال حاضر در بازار

شود [28]. این عوارض دارویی به خصوص در مواردی که با عوارض سندروم OHSS هم‌پوشانی دارند، پیچیدگی‌های خاص خود را ایجاد و دقت بیشتر در مانیتورینگ بیمار را طلب می‌کنند. در بیمارانی که در حال مانیتول‌تراپی علائم تنگی نفس، تاکی‌کاردی، تعریق شدید، کاهش Out-put، کرامپ‌های عضلانی مشاهده شد، دستور مصرف مانیتول کاهش داده شد (BID to daily or daily to DC).

به دلیل کنترل احتمال آمبولی در بیماران، آزمون آزمایشگاهی D.Dimer نیز در سال آخر پژوهش به مجموعه آزمایش‌های بیمار اضافه شد. این آزمون تنها در روز اول درمان و پس از پایان انفوزیون دارو انجام می‌شود.

به منظور محاسبه فاصله اسمولار و برای ایمنی بالاتر بیمار، اندازه‌گیری اسمولالیتی سرم نیز در ماه‌های آخر پژوهش به مجموعه روش‌های مانیتورینگ حین درمان بیماران اضافه شد. پارامترهای مانیتورینگ عبارت از پایش عملکرد کلیوی، کنترل روزانه ورودی و خروجی مایعات، اسمولالیتی سرم و فاصله اسمولار هستند. ضروری است اسمولالیت سرم پایین‌تر از ۳۲۰-۳۰۰ mOsm/L و فاصله اسمولار کمتر از ۵۰ mOsm/L حفظ شود [28, 32].

پروتکل مصرف مانیتول وریدی: براساس نظر کمیته اجرایی انجمن طب تولید مثل آمریکا اولویت اول در مدیریت OHSS اصلاح هیپوولمی، هیپوناتمیون و الیگوری است. این مرجع، در مورد مدیریت مایعات در بیماران OHSS توصیه می‌کند که هیدراسیون سریع بدن بیمار با مایعات وریدی (۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌لیتر) انجام گیرد و در ادامه درمان، مصرف مایعات به دقت تنظیم شود تا اصلاح دفع ادرار (۲۰-۳۰ میلی‌لیتر بر ساعت urine output) و تصحیح عارضه غلظت خون در بیمار (دکستروز ۵٪ یا سالین ۰/۹٪) حاصل شود. همچنین این مرجع، مصرف سرم قندی نمکی (دکستروز ۵٪ در نرمال سالین) را به دلیل کنترل هیپوناتمی به سرم رینگر لاکتات (lactated Ringer's) ترجیح می‌دهد. در این پژوهش به مانیتول نیز در کنار آلبومین و پلاسما (fresh frozen plasma) به عنوان Plasma expander برای مدیریت مایعات در بیماران OHSS اشاره شد [21].

تدوین روش مانیتول‌تراپی بر همین پایه و نیز بر مبنای دوز مصرف مانیتول در افزایش فشار داخل جمجمه (ICP)، ادم مغزی و افزایش فشار داخلی کره چشم (ICP) به شرح زیر انجام شد:

۱) مانیتول‌تراپی با ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول مانیتول ۲۰٪ به صورت روزانه یا دوبار در روز (معادل ۱۰۰ تا ۲۰۰ گرم مانیتول در روز) انجام شد. میزان دوز مانیتول با در نظر داشتن بالین و شدت علائم در محدوده‌ای معادل ۱/۵-۱/۱۰ g/kg/dose و ICP: ۰/۲۵-۱/۰ g/kg/dose و IOP: ۰/۲۵-۲/۰ g/kg/dose [28].

۲) هر ۵۰۰ میلی‌لیتر مانیتول ۲۰٪ به همراه ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول قندی- نمکی (دکستروز ۵٪، سالین ۰/۹٪) و از طریق Y-site (سه‌راهی) به مدت ۴ ساعت انفوزیون شد تا حجم اولیه ۱۰۰۰ میلی‌لیتری مورد نظر در اولین فرصت تامین شود.

۳) روتین معاینات شکمی، سمع ریه، اندازه‌گیری دور شکم، وزن بیمار، دیورز و غلظت خون به منظور تصمیم‌گیری برای ادامه آبرسانی انجام می‌شد و در صورت قابل قبول بودن، پس از پایان ۴ ساعت انفوزیون، ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول قندی- نمکی به مدت ۳۰ الی ۶۰ دقیقه انفوزیون می‌شد، اما در صورتی که معاینات بالینی

مانیتورینگ اولتراسونیک تخمدان‌ها در دستور کار کلینیک ناباروری قرار گرفت. کلیه بیماران با بیشتر از ۱۴ عدد فولیکول بزرگ‌تر از ۱۴ میلی‌متر به عنوان بیماران در ریسک OHSS محسوب شده و تحت مراقبت دارویی با مانیتول قرار گرفتند. در این گروه، پیش‌بینی شدت سندروم OHSS براساس پروتکل مربوطه انجام شد (جدول ۱).

جدول ۱) پروتکل پیش‌بینی ابتلا به درجه‌های متوسط تا شدید سندروم پیش‌تحریکی تخمدان براساس تعداد فولیکول‌ها

ریسک OHSS	تعداد فولیکول‌ها (>14mm)
متوسط	۱۴-۲۰
شدید	≥۲۰

مبنای این تفکر، وابستگی این سندروم به میزان استرادیول سرمی و دانستن این واقعیت بود که هر فولیکول حداقل میزان ۲۰۰ پیکوگرم استروژن به‌ازای هر میلی‌لیتر سرم بیمار تولید می‌کند. بر همین اساس در این دسته‌بندی، مقدار تقریبی ۲۸۰۰-۴۰۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر استروژن سرمی به‌عنوان خطر بروز OHSS متوسط و مقدار استروژن بالاتر از ۴۰۰۰ گرم بر میلی‌لیتر به‌عنوان خطر بروز OHSS شدید در نظر گرفته شد [31]. در صورتی که برخلاف پیشگویی انجام‌شده، بیماران علائم سندروم پیش‌تحریکی تخمدان را بروز می‌دادند براساس دسته‌بندی ریزک و *بوالقار* وارد پژوهش شدند [13].

مانیتورینگ بیمار: پس از شروع درمان و حین درمان با مانیتول، پارامترهای معین آزمایشگاهی، علائم حیاتی و معاینات بالینی به‌طور روزانه پایش و در فرم‌های ثبت اطلاعات در پرونده بیمار درج شدند تا روند پیش‌روی درمان، کنترل یا عدم کنترل عوارض بیماری و عوارض دارویی مانیتول پیگیری شوند. موارد منع مصرف مانیتول، شامل حساسیت، بیماری حاد کلیوی (آنوری)، دهیدراتاسیون حاد، خون‌ریزی فعال داخل جمجمه‌ای، نارسایی پیش‌رونده قلب، ناکارآمدی کلیه پس از مانیتول‌تراپی، احتقان یا ادم ریوی است. در منابع توصیه شده است این دارو تا حصول اطمینان از کارکرد کافی کلیه و برقراری جریان ادراری مناسب مصرف نشود. توصیه می‌شود ابتدا با یک الی ۲ دوز پاسخ‌دهی کلیه‌ها ارزیابی شوند. مانیتورینگ دقیق بالینی و ارزیابی دوز دارو در تمام طول زمان انفوزیون، کنترل الکترولیت‌ها و اصلاح آنها در صورت لزوم و تنظیم اسمولالیتی سرم کمتر از ۳۲۰-۳۰۰ mOsm/L برای به حداقل رساندن عوارض دارو توصیه می‌شود. امکان آسیب یا نکروز توبولار در غلظت‌های بالا و در همزمانی با مصرف سایر داروهای نفروتوکسیک، سپسیس یا حضور بیماری‌های زمینه‌ای کلیوی بالا می‌رود [28].

عوارض دارویی مانیتول شامل درد قفسه سینه، نارسایی احتقانی قلب (CHF)، Circulatory Overload، تغییر فشار خون (بالا یا پایین)، ادم محیطی و تپش قلب، لرزش و احساس سرما، تشنج، گیجی، تب، سردرد، تهوع و استفراغ هستند. در صورت تجویز روزانه بیش از ۲۰۰ گرم مانیتول، بالارفتن اسمولالیتی سرم به بیش از ۳۲۰ mOsm/L یا فاصله اسمولار بیش از ۵۰ mOsm/L احتمال نارسایی حاد کلیوی و نکروز توبولار مطرح می‌شود. همچنین انفوزیون مانیتول می‌تواند منجر به اختلال الکترولیتی، دهیدراتاسیون، هیپوولمی ثانویه به دیورز سریع، هیپرگلیسمی، هیپرناترمی، هیپوناترمی، هیپرکالمی ناشی از هیپراسمولالیتی، اسیدوز متابولیک، افزایش فاصله اسمولار و مسمومیت با آب

بالا) و توان نفوذ به مایع مغزی- نخاعی ندارد [28]. در نهایت، داده‌های بیماران با کمک روش‌های آمار توصیفی و تحلیلی توسط نرم‌افزار SPSS 19 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

از میان تعداد ۶۹۷۰ فرد فاصله زمانی ۱۹ ساله از سال ۱۳۷۳ تا سال ۱۳۹۲، تعداد کل موارد OHSS ۱۷۳۷ (۲۴/۹۲٪) مورد بودند. این میان تعداد ۱۳۶۰ نفر از نوع OHSS خفیف (Mild) بودند که معادل ۷۸/۳۰٪ موارد کلی OHSS و ۱۹/۵۱٪ از کل موارد اینداکشن بود. تعداد ۳۳۸ نفر (۱۹/۴۶٪) از موارد OHSS و ۴/۸۵٪ از کل موارد اینداکشن) از نوع متوسط و تعداد ۳۹ نفر (۲/۲۴٪) از موارد OHSS و ۰/۵۶٪ از کل موارد اینداکشن)، دارای نوع شدید سندروم بیش‌تحریکی تخمدان بودند. میان افراد دارای نوع شدید OHSS ۳۲ نفر (۱/۸۴٪) از موارد OHSS) از نوع شدید A، ۶ نفر (۰/۳۴٪) از موارد OHSS) از نوع شدید B و ۱ نفر (۰/۰۶٪) از موارد OHSS) از نوع شدید C بودند. در کل باید گفت که تعداد موارد OHSS دارای اهمیت بالینی کاندید شده برای مداخله درمانی (موارد متوسط و شدید)، ۲۱/۷٪ از کل موارد OHSS بودند (جدول ۲).

میان افراد دارای OHSS، ۱۳/۱٪ بارداری شیمیایی موفق (برحسب آزمایش مثبت β -hCG) حاصل شد. در ارتباط با وقوع بارداری و شدت OHSS رابطه معنی‌داری دیده نشد ($\chi^2=2/346$; $df=2$; $p=0/309$). به طوری که رخداد بارداری در نوع خفیف OHSS، ۴۱٪ و در انواع متوسط و شدید به ترتیب ۱۰٪ و ۹/۵٪ بود.

درصد موارد بارداری (برحسب β hCG مثبت) میان بیماران OHSS با درجات مختلف، ۱۳/۱٪ بود. میزان بارداری برحسب دیدن ساک حاملگی (حاملگی کلینیکیال) در همین گروه، ۱۲/۶٪ بود که برای موارد Mild این میزان ۱۳/۵٪ و برای موارد متوسط و شدید به ترتیب ۹/۴٪ و ۹/۵٪ بود.

بین BMI بیماران و شدت OHSS نیز رابطه معنی‌داری یافت نشد ($p=0/522$; $ANOVA-F=0/915$; $df=2$).

۶۶/۷٪ از موارد شدید OHSS دارای تشخیص اولیه نازایی با علت تخمدانی (OF) بودند. این میزان با کاهش شدت OHSS رابطه معنی‌داری داشت ($\chi^2=11/266$; $df=2$; $p=0/0036$). به طوری که در

دلالت بر پیشروی احتباس مایعات در بدن بیمار داشت، این انفوزیون انجام نمی‌شد [21].

در طول درمان، حفظ دفع ادرار در حد قابل قبول (۲۰-۳۰ میلی‌لیتر بر ساعت \geq Urine output) مورد توجه قرار داشت و مانیتول‌تراپی تا زمانی که علائم شکمی و ریوی کاملاً برطرف شوند ادامه داده شد. یکی از شاخص‌های بهبود بیمار در مدیریت سندروم OHSS، بالاتر بودن جمع کل حجم مایعات خروجی از بدن بیمار (output) از جمع کل حجم مایعات ورودی به بدن بیمار (Intake) است. این اتفاق ($Output > Intake$) نشانگر خروج مایعات اضافی از بدن و پایان روند احتباس آب در بدن بیمار است و دوام این اتفاق را در پایش‌های دقیق مورد توجه قرار دادیم تا از کنترل عوارض سندروم OHSS اطمینان حاصل شود. اگر در بازه زمانی ۲۴ ساعت، جمع کل مایعات خروجی از بدن بیمار بیشتر از جمع کل مایعات ورودی به بدن وی نمی‌شد، بیمار NPO شده و دستور مصرف مانیتول به صورت BID با ۵۰۰ میلی‌لیتر سرم همراه انجام می‌شد و سپس ۱۰۰۰ میلی‌لیتر سرم پس از هر دوز مانیتول (به جای ۵۰۰ میلی‌لیتر در بند ۳) انفوزیون می‌شد (انتخاب نوع سرم با در نظر داشتن نکات بالینی ۱ و ۲ انجام می‌شد) به محض اینکه دفع بیمار از میزان مایع ورودی به بدن وی بیشتر می‌شد، بیمار از دستور NPO خارج شده و به روال قبلی درمان (Daily) برگشت داده می‌شد.

نکته بالینی ۱: در صورت دیابتی‌بودن بیمار به جای سرم قندی- نمکی (در بند ۲ و ۳) از محلول نرمال سالین ۰/۹٪ استفاده شد.

نکته بالینی ۲: براساس میزان سدیم سرمی بیمار و در صورت بروز هیپرناترمی با هدف اصلاح و برحسب شرایط، از سرم قندی (دکستروز ۵٪) یا نیم‌نمکی (Half saline) به جای سرم قندی- نمکی (در بند ۲ و ۳) استفاده شد.

زمان ۱ تا ۳ ساعت برای شروع اثر دیورز پس از تزریق مانیتول مورد انتظار است. نیمه عمر حذف ۴/۷ ساعت، متابولیسم کبدی بسیار جزئی (تبدیل به گلوکاگون) و دفع ادراری (۵۵ تا ۸۷٪ بدون تغییر) برای مانیتول ثبت شده است. توزیع آن به فضای خارج سلولی محدود است (جز در موارد غلظت‌های سرمی خیلی

جدول ۲) تعداد بیماران مورد پژوهش و نتایج درمان با پروتکل مانیتول در آنها

تعداد بیماران در مراحل مختلف		
تجربه پایلوت اولیه زمان جنگ تحمیلی- تعداد ۵۰ بیمار در مدت ۱ سال (کسب مجوز اخلاق پژوهش از کمیته مرکز پزشکی) ۶۹۷۰ نفر (تعداد کل بیماران وارد شده به پژوهش از سال ۱۳۷۳ تا سال ۱۳۹۲) ۱۷۳۷ نفر (۲۴/۹۲٪) تعداد کل موارد OHSS از کل		
تعداد بیماران مبتلا به OHSS براساس درجات بیماری		
۱۳۶۰ نفر (OHSS خفیف)	۳۳۸ نفر (OHSS متوسط)	۳۹ نفر (OHSS شدید)
۷۸/۳۰٪ (۱۹/۵۱٪ از کل موارد وارد شده به پروتکل)	۱۹/۴۶٪ (۴/۸۵٪ از کل موارد وارد شده به پروتکل)	۲/۲۴٪ (۰/۵۶٪ از کل موارد وارد شده به پروتکل)
		۳۲ نفر - نوع A - ۱/۸۳٪ موارد OHSS ۶ نفر - نوع B - ۰/۳۴٪ موارد OHSS ۱ نفر - نوع C - ۰/۰۶٪ موارد OHSS
نتایج درمان با مانیتول		
(تعداد افراد وارد شده به پروتکل درمان) کاهش وزن پس از درمان با مانیتول میانگین تفاضل I/O ادراری پس از درمان میانگین روزهای بستری موارد مرگ‌ومیر	۳۷۷ نفر - ۲۱/۷۰٪ از کل موارد OHSS ($p=0/042$) ۳۱۴۶/۲۲ \pm کیلوگرم ۹۹۱/۰۴ \pm میلی‌لیتر ($p=0/009$) ۴/۷۲ \pm ۲ تا ۱۱ (روز) روز (دامنه ۲ تا ۱۱ روز) صفر درصد	

انجام نشده و میزان مانیتول دریافتی بیش از حد مجاز توصیه شده بود (500 mg/kg/day) که بیش از میزان مجاز است و در مجموع ۷ روز، 1400 گرم مانیتول دریافت کرده بود، در حالی که نباید بیش از 1100 گرم باشد. برای این بیمار در نهایت یکبار دیالیز انجام شد و پس از ۳ روز بستری بهبود یافت و حاملگی در این بیمار رخ نداد. مورد دوم نیز زنی ۲۴ ساله با ناباروری اولیه بود که در این فرد هم برخلاف علائم OHSS، انتقال جنین انجام گرفت. در این بیمار نیز برخلاف الیگوریک بودن، تحت مانیتول درمانی قرار گرفت و در حدود 1300 گرم مانیتول در مجموع ۸ روز (13 دوز مانیتول) دریافت کرده بود که بیش از میزان مجاز بود.

- میانگین روزهای بستری $4/72 \pm 2/92$ روز (دامنه ۲ تا ۱۱ روز) بود.

- وضعیت Discomfort در ۲۱ مورد از بیماران دارای OHSS شدید قبل از درمان وجود داشت که پس از درمان برطرف شد.

- دیسترس تنفسی در ۷ مورد از بیماران دارای OHSS شدید قبل از درمان وجود داشت که بعد از درمان در همگی آنان، دیسترس برطرف شد.

بحث

تا آنجا که می‌دانیم تا به امروز پژوهش‌هایی در خصوص مصرف مانیتول به منظور مدیریت سندروم بیش‌تحریکی تخمدان ارایه نشده است و این اولین پژوهش رسمی در این مورد است. هر چند به دلیل شرایط خاص زمانی و محدودیت‌های موجود، این پژوهش بدون گروه کنترل و به صورت Non-experimental انجام گرفت، اما گستردگی آن به علت تعداد بیماران و طول زمان آن از نقاط قوت آن محسوب می‌شود.

برای طراحی روش مدیریت سندروم OHSS با مانیتول، لازم است ساختار مولکولی، مکانیزم عمل، موارد منع مصرف، اختراها و احتیاط‌های لازم و همچنین محدوده دوزهای مورد مصرف این دارو در موارد درمانی مورد تایید را مد نظر قرار دهیم. حضور بنیان‌های متعدد الکلی در ساختار مولکولی مانیتول منجر به هیدروفیلیسیته (آب‌دوستی) بالای این ترکیب می‌شود. به این ترتیب مولکول‌های متعدد آب با پیوندهای هیدروژنی به هر مولکول از مانیتول متصل می‌شوند و خاصیت اسموتیک، دیورتیک این مولکول را ایجاد می‌کنند.

در این مرکز، با توجه به مصرف پیشگیرانه مانیتول در بیماران در ریسک OHSS، فراوانی به‌دست‌آمده در مورد انواع خفیف، متوسط و شدید OHSS میان بیماران مورد پژوهش کمتر از آمارهای ارایه‌شده در برخی از منابع است. در یک پژوهش RCT که توسط دکتر صارمی و همکاران انجام شده است، اثربخشی مانیتول در پیشگیری از بروز سندروم OHSS مورد تایید قرار گرفته است [31]. بهبود علائم سندروم OHSS در بیماران این پژوهش با کاهش شاخص‌های وزن بیمار، Discomfort و دیسترس تنفسی قبل و بعد از درمان، معنی‌دار بود.

اصلاح الیگوری یا آنوری و روند Intake/Output ادراری به‌عنوان شاخص عملکرد کلیه و شاخص بهبودی بیمار، قبل و بعد از درمان، معنی‌دار است. بروز اثر دیورتیک مانیتول و برقراری دیورز قابل قبول، نشان دست‌یابی به هدف درمان در اصلاح روند جابه‌جایی مایعات در بدن بیمار است.

اصلاح غلظت خونی بیمار (Hemoconcentration) کاهش هماتوکریت و هموگلوبین قبل و بعد از درمان با مانیتول وجود دارد

موارد با شدت متوسط $37/6\%$ موارد دارای تشخیص اولیه OF بودند و در موارد Mild، این میزان $32/8\%$ بود. این مساله در مورد سابقه PCO نیز صادق بود، به‌طوری که $48/72\%$ از موارد شدید OHSS دارای تشخیص قبل PCO بودند و به ترتیب $29/8\%$ از موارد متوسط و $21/4\%$ از موارد Mild نیز دارای سابقه PCO بودند که اختلاف معنی‌داری میان گروه‌های فوق از این لحاظ دیده شد ($p=0/0012$; $\chi^2=12/503$; $df=2$). تعداد کل افراد دارای PCO در میان بیماران دچار OHSS، 411 نفر ($23/66\%$) بوده است.

بین تعداد دفعات بارداری قبلی و تعداد دفعات زایمان قبلی (در میان موارد نازایی ثانویه) با شدت OHSS رابطه معنی‌داری دیده نشد ($p<0/05$).

در این پژوهش، آنالیزهای مربوط به نتایج درمان با مانیتول روی موارد متوسط و شدید OHSS انجام شد. در توصیف این گروه از بیماران باید گفت که میانگین سنی آنان $29/66 \pm 4/27$ سال بود. بین موارد متوسط و شدید OHSS، موارد کنسل‌شده ET $90/7\%$ بود. این میزان برای کل موارد OHSS معادل $10/9\%$ بود. میانگین تعداد فولیکول شمارش‌شده در این افراد (موارد متوسط و شدید) $16/65 \pm 5/46$ عدد بود. میانگین تعداد جنین‌های انتقال‌داده‌شده در موارد کنسل‌نشده سیکل باروری (با وجود داشتن OHSS متوسط یا شدید)، $2/57 \pm 0/53$ بود.

پس از دوره درمان مانیتول‌تراپی نتایج ذیل در مقایسه قبل و بعد بیماران دارای شدت‌های متوسط و شدید OHSS، به دست آمد:

میانگین میزان کاهش وزن در مقایسه قبل و بعد از درمان با مانیتول در حدود $3/21 \pm 6/22$ کیلوگرم بود ($df=365$; $t=-2/425$ ، آزمون T زوجی؛ $p=0/024$) که تفاوت معنی‌داری داشت.

در آخرین سال پژوهش، برای 63 بیمار تحت درمان با پروتکل مانیتول و مطابق توصیه‌های داروشناسی و ارزیابی وضعیت احتمالی بروز آمبولی، شاخص D-Dimer سنجش شد. میانگین D-Dimer در اندازه‌گیری حین درمان $0/51 \pm 0/44$ بود.

در همین مدت اخیر، انجام و ارزیابی اسمولارگپ نیز در دستور کار کارکنان و پروتکل مانیتول درمانی بیمارستان صارم قرار گرفت. میانگین اسمولارگپ در این 63 بیمار، $13/76 \pm 11/1$ (دامنه $0/17$ تا $41/54$) بود.

میان بیماران، 4% دارای الیگوری شدید، 28% الیگوری خفیف و مابقی ($44/3\%$) دارای برون ادراری مناسب بودند. این میزان پس از درمان به $1/3\%$ الیگوری شدید، $17/3\%$ الیگوری خفیف تقلیل یافت که تفاوت معنی‌داری با مقادیر قبلی داشت ($p=0/021$). میانگین تفاضل I/O ادراری 24 ساعته قبل از درمان $349/60 \pm 1289/81$ سی‌سی بود که این میزان پس از درمان به حد $41/80 \pm 1032/54$ سی‌سی رسید. تفاوت این میزان‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($df=372$; $t=-2/843$ ، آزمون T زوجی؛ $p=0/009$).

هیچ موردی از مرگ‌ومیر در میان بیماران درمان‌شده با پروتکل ارایه‌شده مانیتول‌تراپی در این سال‌ها (فاصله 19 ساله از سال 1373 تا سال 1392) رخ نداد و میزان آن تاکنون صفر درصد بوده است.

۲ مورد از بیماران با عوارض شدید OHSS همراه بودند که در هر یک مواردی از عدم رعایت کامل پروتکل درمان با مانیتول دیده می‌شود. در مورد اول بیمار زنی 36 ساله با ناباروری اولیه بوده که پس از تحریک تخمدان و وجود علائم متوسط تا شدید OHSS و عدم داشتن برون‌ده مناسب ادراری، به اشتباه انتقال جنین در همان سیکل صورت گرفت و کنسل نشد. برای این بیمار پروتکل به خوبی

بررسی اثربخشی مانیتول در مدیریت نوع متوسط و شدید سندروم هیپرستیمولاسیون تخمدان (OHSS) منابع مالی: هزینه‌های این پژوهش توسط مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم و پژوهشکده سلولس-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم تامین شده است

سهم نویسندگان: ابوطالب صارمی (نویسنده اول)، نگارنده مقاله / پژوهشگر اصلی / نگارنده بحث (۳۵٪)؛ مریم نامدار خانزاده (نویسنده دوم)، نگارنده مقاله / روش‌شناس / پژوهشگر اصلی / نگارنده بحث (۲۵٪)؛ مریم شامی (نویسنده سوم)، نگارنده مقاله / پژوهشگر کمکی (۱۰٪)؛ فریبا محمدعلیها (نویسنده چهارم)، نگارنده مقاله / پژوهشگر کمکی (۲۰٪)؛ آرش پولادی (نویسنده پنجم)، نگارنده مقاله / روش‌شناس / پژوهشگر کمکی / تحلیل‌گر آماری / (۲۰٪)

منابع

- 1- Aboulghar M. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(1):33-42.
- 2- Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD008605.
- 3- Prakash A, Mathur R. Ovarian Hyperstimulation Syndrom. *Obstet Gynecol*. 2013;15:31-5.
- 4- Matorras R, Andres M, Mendoza R, Prieto B, Pijoan JJ, Exposito A. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: Randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):439-43.
- 5- Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Ovarian Hyperstimulation syndrome: Modern concepts in pathophysiology and management. *Middle East Fertil Soc J*. 1996;1:3-16.
- 6- Schrenker J, Weinstein D. Ovarian Hyperstimulation syndrome: A current survey. *Fertil Steril*. 1978;30(3):255-68.
- 7- Tollan A, Holst N, Forsdahl F, Fadnes HO, Oian P, Maltau JM. Transcapillary fluid dynamics during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):554-8.
- 8- Rizk B, Aboulghar M, Smitz J, Ron-El R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update*. 1997;3(3):255-66.
- 9- Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A, et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Clin Invest*. 1998;102(11):1978-85.
- 10- Shweiki D, Itin A, Neufeld G, Gitay-Goren H, Keshet E. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis. *J Clin Invest*. 1993;91(5):2235-43.
- 11- Agrawal R, Conway GS, Sladkevicius P, Payne NN, Bekir J, Campbell S, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal menstrual cycle: Association with changes in ovarian and uterine Doppler blood flow. *Clinical Endocrinol*. 1999;50(1):101-6.
- 12- 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.

هرچند از نظر آماری معنی‌دار نیست، اما باید به این نکته توجه داشت که در حجم ثابت گلبول قرمز، افزایش هماتوکریت نشانه افت حجم پلاسما است. وقتی حجم گلبول قرمز ثابت باقی بماند تغییر در هماتوکریت نمی‌تواند با تغییر حجم پلاسما تناسب عددی پایاپای داشته باشد، بلکه تغییر در حجم پلاسما همیشه باید بیشتر از تغییر منعکس شده توسط هماتوکریت در نظر گرفته شود. به این معنی که بالاترین ۲ شماره در هماتوکریت از ۴۵ به ۴۷٪، ۴ مرتبه کوچکتر از افت واقعی ۸٪ حجم پلاسما است. بنابراین بسیار حایز اهمیت است که به‌خاطر داشته باشیم هنگام درمان بیمار مبتلا به OHSS هر افزایشی در هماتوکریت که به ۵۴٪ برسد، به‌طور واقعی شدت افت پلاسما و در نتیجه شدت و وخامت بیماری را نشان نمی‌دهد. به همین ترتیب حین درمان افت کوچکی در هماتوکریت ممکن است بیانگر افزایش قابل توجهی از پیشرفت درمان در بالابردن حجم پلاسما باشد. توجه به این امر در مانیتورینگ بیمار در کلینیک بسیار مهم است [31].

میانگین D-Dimer اندازه‌گیری شده برای پیشگویی آمبولی در بیماران تحت درمان در محدوده ایمن است. میانگین و ماکزیم اسمولالیتی، همچنین میانگین و ماکزیم فاصله اسمولار به‌دست آمده طی مصرف مانیتول، تاییدکننده ایمنی دوز و روش مصرف مانیتول در پروتکل طراحی شده است و اعداد اندازه‌گیری شده برای آنها نشانگر عدم تجمع مانیتول در فضای داخل عروق و متعاقباً اطمینان از عدم بروز عوارض مرتبط با این تجمع است.

میانگین تعداد روزهای بستری گزارش شده در بیماران این پژوهش، در مقایسه با سایر پژوهش‌ها به شکل قابل توجهی کمتر بود. کاهش قابل توجه هزینه درمان با در نظر گرفتن کاهش تخت روز بستری و قیمت بسیار پایین‌تر مانیتول نسبت به فرآورده‌های مرتبط (آلبومین و هیدروکسی‌اتیل‌استارچ) را می‌توان یکی از مزایای قابل ذکر این پروتکل در مدیریت سندروم OHSS دانست. با توجه به تعداد قابل توجه بیماران مبتلا به درجات متوسط و شدید OHSS در این پژوهش (۳۷۷ نفر)، عدم وجود مورتالیتی و تنها دو مورد مورییدیتی از نتایج مطلوب این پژوهش هستند. انجام پژوهش‌های تکمیلی به صورت RCT به‌منظور مقایسه اثربخشی مانیتول با سایر روش‌ها و داروهای موجود پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

درمان با داروی مانیتول با پروتکل تشریح شده، در مدیریت نوع متوسط و شدید OHSS موثر است. به خصوص در ارتباط با کنترل علائم و نشانه‌های بیماری، شاخص‌های اصلی کنترل بهبود بیماران و همچنین مورتالیتی و مورییدیتی نتایج قابل قبول هستند.

تشکر و قدردانی: از زحمات ارزشمند سرکار خانم لیلا زند آزاد در تکمیل اطلاعات مورد نیاز مطالعه و همچنین کلیه اعضای پژوهشکده صرم، کادر متخصص و فوق تخصص بیمارستان صرم و همکاران زحمتکش در بخش‌های مختلف بیمارستان ام‌عز در مانگاه، بستری و اورژانس کمال تشکر و قدردانی را داریم. **تاییدیه اخلاقی:** دارای تاییدیه کمیته اخلاق بیمارستان است. **تعارض منافع:** موردی وجود نداشته است.

- 23- 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.
- 24- Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, Soares SR, Bosch E, Simon C, et al. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: A randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2283-8.
- 25- Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011;95(1):188-96.
- 26- An SJ, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval to prevent ovarian hyperstimulation syndrome: A meta-analysis. *Fertility Steril*. 2008;90(Suppl):S244-S5.
- 27- Kearsley MW, Kearsley MW, Deis RC, Malcom WM. *Sweeteners and sugar alternatives in food technology*, 2nd Edition. New Jersey: Blackwell publishing; 2006. pp. 249-61.
- 28- American Pharmacist Associaton. *Drug information handbook: Comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*. Ohio: Lexicomp; 2012. 2387p.
- 29- Gao MZ, Zhao XM, Sun ZG, Hong Y, Zhao LW, Zhang HQ. Endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid and serum may predict ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 2011;95(2):673-8.
- 30- Aboulghar M. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med*. 2010;28(6):532-9.
- 31- Saremi A, Alam M, Motaghi M. Administration of mannitol to prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome : A randomized controlled trial. *Middle East Fertil Soc J*. 2003;8(2):159-63.
- 32- E Busso C, Soares SR, Pellicer A. Pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome [Internet]. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer Health. 1987. [updated Apr 2013; cited 2014 Jun 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>.
- 13- Brinsden PR. *Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction*: Informa healthcare. Milton Park: Taylor & Francis; 2007. p. 688.
- 14- Chen C, Chen H, Lu H, Chen S, Ho H, YS Y. Value of serum and follicular fluid cytokine profile in the prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15(5):1037-42.
- 15- Navot D, Margalioth EJ, Laufer N, Birkenfeld A, Relou A, Rosler A, et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 1987;48(1):57-61.
- 16- Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: Pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2-3):121-8.
- 17- Asch RH, Ivery G, Goldsman M, Frederick JL, Stone SC, Balmaceda JP. The use of intravenous albumin in patients at high risk for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1993;8(7):1015-20.
- 18- Shalev E, Giladi Y, Matilsky M, Ben-Ami M. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: A prospective study. *Hum Reprod*. 1995;10(6):1373-6.
- 19- Isik AZ, Gokmen O, Zeyneloglu HB, Kara S, Keles G, Gulekli B. Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: A prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;70(2):179-83.
- 20- Kissler S, Neidhardt B, Siebzehrubl E, Schmitt H, Tschaikowsky K, Wildt L. The detrimental role of colloidal volume substitutes in severe ovarian hyperstimulation syndrome: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;99(1):131-4.
- 21- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(Suppl 5):S188-93.
- 22- Youssef MA, Van Wely M, Hassan MA, Al-Inany HG, Mochtar M, Khattab S, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(5):459-66.