

## بررسی اثر درمانی هپارین در شکست مکرر لانه‌گزینی در سیکل‌های لقاح خارج رحمی:

### یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

لیلی صفدریان (M.D.)<sup>۱</sup>، الهام خیراللهی (M.D.)<sup>۱</sup>، اشرف آل یاسین (M.D.)<sup>۱</sup>، مرضیه آقاسینی (M.D.)<sup>۱</sup>، حجت اله سعیدی (M.D.)<sup>۲</sup>

۱- گروه اندوکریولوژی و نازایی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران

۲- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF) یکی از علل عدم موفقیت سیکل‌های لقاح خارج رحمی می‌باشد. سندرم آنتی‌فسفولیپید تنها سندرم شناخته شده مورد توافق است که با RIF ارتباط داشته و هپارین انتخاب درمانی ثابت شده آن است. تاکنون روشن نشده که آیا هپارین ممکن است در زنانی که آنتی‌بادی‌های دیگر (غیر از آنتی‌فسفولیپید) یا سایر علل شکست درمان را دارند اثرات مثبت داشته باشد یا خیر؟ با توجه به اینکه لقاح خارج رحمی اغلب بهترین درمان برای زوج‌های مبتلا به ناباروری چند عاملی و یکی از گزینه‌های درمانی معقول برای زنان مبتلا به کاهش باروری یا ناباروری با علت نامشخص است، درمان شکست مکرر در لانه‌گزینی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر هپارین در بیماران دچار شکست مکرر در لانه‌گزینی انجام شد.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی جامعه مورد مطالعه، بیماران مراجعه‌کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی تهران طی دوره ۸۶-۱۳۸۵ بود که دارای دو یا بیشتر تجربه IVF ناموفق بودند. پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق ۶۰ زن به طور تصادفی، بدون توجه به خصوصیات بالینی به صورت یک در میان، در دو گروه (تحت درمان با هپارین و عدم درمان) قرار گرفتند. عامل مردانه، اختلالات آناتومیک، عفونی، بیماری‌های زمینه‌ای، اختلالات اندوکراین و علل ژنتیک در آنها رد شده بود. بیماران در گروه درمان از ۱۴ روز قبل از IVF هپارین با دوز SC/BID/۵۰۰۰ دریافت کردند. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS بررسی شد. پس از بررسی توزیع نرمال داده‌ها، نتایج کمی با t-test و نتایج کیفی با آزمون  $\chi^2$  مقایسه شدند. از آنالیز آماری رگرسیون لجستیک جهت بررسی و کنترل اثر عوامل مداخله‌گر استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**نتایج:** در پیامد بارداری (رسیدن به هفته ۳۰ بارداری) بین دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری دیده نشد. در ۴۰٪ افراد گروه تحت درمان با هپارین و ۳۰٪ از گروه کنترل، تست  $\beta$ HCG مثبت شد که اختلاف معنی‌دار نبود. ۲۳/۳٪ از گروه هپارین و ۱۶/۷٪ از گروه کنترل به هفته ۳۰ بارداری رسیدند، که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مقایسه نتایج بین افراد دارای علت ایمنولوژیک یا ترومبوفیلی با بیماران با علت ناشناخته در گروهی که تحت درمان با هپارین قرار گرفته بودند اگرچه اختلاف معنی‌دار نبود، ولی در بیماران دارای علت ایمنولوژیک یا ترومبوفیلی تحت درمان با هپارین میزان مثبت شدن  $\beta$ HCG بیشتر از بیماران با علت ناشناخته تحت درمان با هپارین بود (۵۸/۳٪ در مقابل ۲۷/۸٪).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار از نظر پیامد بارداری در موارد درمان با هپارین در شکست مکرر IVF بین دو گروه در این مطالعه، به نظر نمی‌رسد که درمان با هپارین در بیماران شکست مکرر IVF بدون علت مشخص سودمند باشد. اگرچه علیرغم معنی‌دار نبودن، پیامد بارداری در گروه زنان دارای علت ایمنولوژیک یا ترومبوفیلی شکست IVF تحت درمان با هپارین بیشتر بود؛ ولی برای ارائه راهکار درمانی انجام مطالعات تصادفی بزرگتر برای بررسی تأثیر هپارین در بیماران مواجه با شکست مکرر در لانه‌گزینی لازم است.

**کلید واژگان:** پیامد بارداری، ترومبوفیلی، شکست لانه‌گزینی، فاکتورهای ایمنولوژیک، لقاح خارج رحمی، هپارین.

**مسئول مکاتبه:** دکتر الهام خیراللهی، بخش زنان، بیمارستان شریعتی، خیابان کارگر شمالی، تهران، ایران.

پست الکترونیکی: ekheirollahi@razi.tums.ac.ir

دریافت: ۸۷/۴/۱۵ پذیرش: ۸۷/۸/۲۲

## زمینه و هدف

IVF<sup>۱</sup> اغلب بهترین درمان برای زوج‌های مبتلا به ناباروری چند عاملی<sup>۲</sup> است و یکی از گزینه‌های درمانی معقول برای زنان مبتلا به کاهش باروری<sup>۳</sup> و یا کاهش غیرقابل توجیه باروری است. پیامد IVF به طور پیوسته در طی سالها بهبود پیدا کرده است (۱).

حدود یک سوم زنان تحت درمان با IVF و انتقال جنین حاصل از لقاح خارج رحمی (IVF/ET) به بارداری دست می‌یابند. شکست در دستیابی به بارداری ناشی از شکست در لانه‌گزینی<sup>۴</sup> یا سقط در مراحل اولیه بارداری است. چندین عامل مؤثر بر میزان موفقیت یا شکست در IVF-ET شناخته شده‌اند. این عوامل شامل سن، تعداد بارداری، بارداری‌های موفق قبلی، سطح سرمی هورمونها، تعداد فولیکول‌های آنترال قبل از تحریک، ضخامت اندومتر، کیفیت جنین، موقعیت<sup>۵</sup> و طول رحم و تکنیک انتقال جنین و... می‌باشند (۲).

شکست مکرر لانه‌گزینی می‌تواند مربوط به علل آناتومی، ایمونولوژی، ترومبوفیلی، عفونی، ژنتیک، غدد درون‌ریز یا غیرقابل توجیه باشد. اختلال در لانه‌گزینی می‌تواند به صورت شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF)<sup>۶</sup> در موارد IVF مشاهده شود. سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید تنها سندرم شناخته شده مورد توافق در ارتباط با RIF است و هپارین یک انتخاب درمانی ثابت شده در این موارد است که اثرات درمانی مفید واضح دارد. تاکنون مشخص نشده که آیا هپارین ممکن است در زنانی که آنتی‌بادی‌های دیگر (غیر از ضد فسفولیپید) یا سایر علل ایمونولوژی یا ناشناخته شکست مکرر لانه‌گزینی دارند اثرات مثبت داشته باشد یا خیر؟ (۲).

فرآیندهای ایمنی خود واکنش دهنده<sup>۸</sup> ممکن است با ظهور آنتی‌بادی‌های دیگر مثل ANA, TGA, TPO و غیره ایجاد شوند. همچنین اختلالات ترومبوفیلی علت شایع سقط مکرر خودبخود (RSA)<sup>۹</sup> و شاید RIF باشد که درجات متفاوتی از تأثیر هپارین در سندرم‌های ترومبوفیلی مشاهده شده است (۲).

از مکانیسم‌های مطرح برای تأثیر هپارین این است که هپارین به طور مستقیم یا غیرمستقیم در چسبندگی تروفوبلاست به اندومتر و تهاجم بعدی نقش دارد (۲).

میزان تولد زنده در موارد پیامد ضعیف بارداری<sup>۱۰</sup> مانند سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید با درمان با هپارین و آسپرین افزایش می‌یابد. هر دو دارو به وسیله مهار انعقاد نابجا و یا با تنظیم آپوپتوز تروفوبلاست سقط را کاهش می‌دهند. هپارین با یک اثر مستقیم روی بیولوژی تروفوبلاست، آپوپتوز تروفوبلاست را تنظیم می‌کند (۳).

در مطالعه‌ای توسط Salmon JE ذکر شد که در موارد سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APAS)، هپارین، فعال شدن کمپلمان در تروفوبلاستها را هم در شرایط In Vivo و هم در محیط In Vitro مهار می‌کند (۴).

احتمالاً هپارین منجر به حفظ بارداری با مکانیسم کاهش اتصال آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، کاهش التهاب، تسهیل لانه‌گزینی و یا مهار فعال شدن کمپلمان می‌شود (۵). همچنین تجویز پیشگیرنده<sup>۱۱</sup> هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH)<sup>۱۲</sup> طی بارداری قادر به تنظیم پارامترهای هموستاز سیستمیک از طریق مهار فاکتور Xa و افزایش در سطح پلاسمایی مقادیر تام و آزاد TFPI<sup>۱۳</sup> می‌شود (۶).

دوزهای درمانی هپارین تجزیه نشده<sup>۱۴</sup>، تمایز تروفوبلاستی خارج پرزی را بهبود می‌بخشد (۷). علاوه

8- Auto reactive  
9- Repeated Spontaneous Abortion  
10- Poor pregnancy outcome  
11- Prophylactic  
12- Low Molecular Weight Heparin  
13- Tissue Factor Pathway Inhibitor  
14- Unfractionated

1- In vitro fertilization  
2- Multifactorial  
3- Subfertility  
4- Embryo transfer  
5- Implantation  
6- Position  
7- Repeated Implantation Failure

۲۶ نفر (۷۰٪) تحت درمان ضد انعقادی طی بارداری با ۳ زن درمان شده از ۱۸ نفر (۱۷٪) زنان بدون کمبود این عوامل مقایسه شدند. میزان از دست رفتن بارداری در گروه زنان دچار کمبود این عوامل که درمان ضد انعقادی دریافت کرده بودند، صفر در مقابل ۴۷٪ در زنان دارای کمبود این عوامل و بدون دریافت درمان بود. براساس اطلاعات این مطالعه نشان داده شده که درمان ضد انعقادی طی بارداری در زنان با کمبود ارثی پروتئین C یا S یا آنتی‌ترومبین میزان بالای سقط جنین را کاهش می‌دهد (۱۲).

در مطالعه روی یک زیر گروه از ۲۰ زن مبتلا به نقایص ترومبوفیلی توسط Gris در سال ۲۰۰۴، میزان تولد زنده در موارد درمان با انوکسپارین در مقایسه با آسپرین کم دوز به تنهایی افزایش داشته است (۱۳). شواهدی از حمایت از ارتباط بین موتاسیون‌های MTHFR C677T و از دست رفتن مکرر بارداری ذکر شده و پیشنهاد شده که درمان ضد انعقادی در طی بارداری می‌تواند به پیامد موفق بارداری منجر شود (۱۴).

با توجه به اینکه مکانیسم‌های شکست IVF در بسیاری از مطالعات شبیه سقط مکرر ذکر شده و با توجه به اینکه در برخی مطالعات استفاده از هپارین در سیکل IVF مؤثر دانسته شده و در مقابل برخی مطالعات این اثر را ذکر نکرده‌اند و از آنجا که مطالعات کمی در رابطه با اثر درمانی هپارین به تنهایی در موارد شکست مکرر IVF با علت ناشناخته انجام شده و اکثر مطالعات موجود در رابطه با سندرم آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی می‌باشند، در این مطالعه اثر بخشی درمان با هپارین در بیماران با شکست مکرر IVF مورد بررسی قرار گرفت و هدف این مطالعه، مقایسه اثر درمانی هپارین در مقایسه با گروه کنترل بر روی پیامد بارداری در مبتلایان به شکست مکرر IVF بود. همچنین پیامد بارداری در بیماران با شکست IVF با علت ناشناخته یا

بر این LMWH ممکن است تهاجم تروفوبلاستی و تولید جفتی متالوپروتئینازهای ماتریکس و مهارکننده‌های بافتی را تنظیم کند (۸).

امروزه تلاش‌هایی در جهت استفاده از هپارین و درمان آنتی‌ترومبوتیک در آن دسته از بیماران غیر مبتلا به APAS که دچار ترومبوفیلی و سقط راجعه هستند و حتی در افرادی که ترومبوفیلی نداشته ولی مبتلا به سقط راجعه با علت غیر قابل توجیه هستند در حال انجام است.

در مطالعه‌ای که در رابطه با اثر بخشی هپارین در بیماران مبتلا به آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APA) مثبت انجام گرفت، تجویز هپارین و آسپرین به بیماران APA مثبت به طور معنی‌داری میزان بارداری زنده را در مقایسه با گروه درمان نشده بالا برد (۹). همچنین میزان بارداری در زنان APA منفی درمان شده با هپارین و آسپرین به طور معنی‌داری بیشتر از زنان APA منفی درمان نشده بود (۹).

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۸ در رابطه با تجویز هپارین و آسپرین و IVIG در شکست مکرر IVF انجام گرفت، پیامد بارداری در افراد APA مثبت به طور معنی‌داری بهتر بود؛ ولی زنان APA منفی از این درمان بهره‌ای نبردند (۱۰).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴ در مورد اثر درمانی هپارین و آسپرین در زنان با شکست لانه‌گزینی و آنتی‌بادی ضد هسته مثبت، هپارین و آسپرین میزان لانه‌گزینی و بارداری را در بیماران ANA مثبت و APA مثبت بالا نبرد (۱۱).

ترومبوفیلی ارثی با افزایش خطر مرگ جنین همراه است. از آنجا که از دست رفتن بارداری ناشی از ترومبوز جفتی می‌باشد درمان ضد انعقادی ممکن است پیامد بارداری را بهبود بخشد. در مطالعه‌ای که توسط Folkeringa در سال ۲۰۰۷ روی ۵۵ زن انجام شد، از ۳۷ زن مبتلا به کاهش پروتئین C یا S یا آنتی‌ترومبین،

علل ایمنولوژیک و ترومبوفیلی به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت.

### روش بررسی

جامعه مورد مطالعه، بیماران مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی تهران طی دوره ۱۳۸۶-۱۳۸۵ بود. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT)<sup>۱</sup> بود. برای نشان دادن ۳۵٪ اختلاف در شانس بارداری به دنبال IVF و درمان با هپارین بین دو گروه (باتوجه به مطالعات قبلی: در مطالعه Sher در سال ۱۹۹۴ میزان بارداری زنده در گروه تحت درمان با هپارین ۴۹٪ و در گروه عدم درمان با هپارین ۱۶٪ بود (۹) که تقریباً اختلاف ۳۵٪ در نظر گرفته شد) با  $\alpha=0/05$  و  $power=0/80$ ، به حجم نمونه ۳۰ نفر برای هر گروه نیاز بود و بیماران با سابقه ۲ یا بیشتر شکست IVF انتخاب شدند. با توجه به شرح حال بالینی، معاینه بالینی، گزارش سونوگرافی، لاپاراسکوپی، نتایج آزمایشگاهی، هیستروسالپینگوگرافی و هیستروسکوپی، عامل مردانه، اختلالات آناتومیک، عفونی، بیماری‌های زمینه‌ای، اختلالات غدد درون‌ریز و علل ژنتیک در آنها رد شده بود.

در این مطالعه پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی به طور تصادفی و بدون توجه به مشخصات بالینی افراد و به صورت یک در میان، ۳۰ بیمار در گروه هپارین و ۳۰ بیمار در گروه عدم درمان (کنترل) قرار گرفتند. با توجه به اینکه مصرف هپارین در این دسته از بیماران شکست IVF در بخش درمان ناباروری بیمارستان به طور معمول انجام نمی‌شود، بیماران گروه کنترل از این مطالعه آگاهی نداشتند. در مورد این بیماران پرسشنامه‌ای مربوط به شرح حال بارداری‌های قبلی، آزمایش‌های ایمنولوژی، ترومبوفیلی،

علایم بیماری‌های اندوکراین، شواهد اختلال آناتومی، بیماری‌های عفونی و ژنتیک تهیه شد. در گروه تحت درمان با هپارین پس از کسب رضایت نامه آگاهانه، هپارین تجزیه نشده (شرکت گسترش، ایران) از ۱۴ روز قبل از انتقال جنین و انجام IVF شروع شد و با دوز  $5000 IU$  به صورت زیر جلدی دو بار در روز ادامه یافت. در روز انجام عمل دریافت تخمک، هپارین به مدت یک روز قطع و پس از انجام انتقال جنین ادامه یافت. طی دوره درمان، بیماران داروی دیگری دریافت نمی‌کردند. در تمام بیماران پروتکل طولانی مدت<sup>۲</sup> تحریک تخمک‌گذاری استفاده شد. در صورت ایجاد بارداری تا پایان هفته ۳۷ بارداری هپارین ادامه یافت. پلاکت در دو هفته اول درمان اندازه‌گیری شد. در بیماران مورد مطالعه تست‌های مربوط به علل ایمنولوژی شامل آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین، آنتی‌بادی ضد فسفولیپید، ANA، Anti DNA، Anti TPO، Anti TG، LE cell، RF و همچنین تست‌های ترومبوفیلی شامل پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین، هموسیستئین، PT، PTT، پلاکت، جهش فاکتور پنچ لیدن، پروترومبین، MTHFR و نوع جهش آن انجام و مورد بررسی قرار گرفت. چون بررسی فلوئوسیتومتری و بررسی میزان NK<sup>۳</sup> در همه بیماران انجام نشده بود در مطالعه بررسی نشد.

پیامد بارداری و میزان موفقیت IVF در گروه تحت درمان با هپارین با گروه درمان نشده مقایسه شد. پیامد بارداری براساس رسیدن به بارداری هفته ۳۰ در نظر گرفته شد. میزان مثبت شدن  $\beta HCG$ ، وجود ساک بارداری، وجود ضربان قلب جنینی (FHR)<sup>۴</sup>، رسیدن به انتهای سه ماهه اول، رسیدن به هفته ۳۰ بارداری و بارداری ترم و تولد زنده در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. همچنین نتیجه بارداری در گروه بیماران شکست IVF با علت ایمنولوژی یا ترومبوفیلی

2- Long protocol  
3- Natural Killer cell  
4- Fetal Heart Rate

1- Randomized Clinical Trial

علت ایمنولوژی یا ترومبوفیلی و علت ناشناخته) به تفکیک نیز انجام شد.

اختلالات ترومبوفیلی مشاهده شده شامل جهش MTHFR (یک مورد هموزیگوت و سه مورد هتروزیگوت)، کاهش آنتی ترومبین، کاهش پروتئین S و کاهش پروتئین C بود.

در ۴۰٪ (۱۲ نفر) از گروه تحت درمان با هپارین و ۳۰٪ (۹ نفر) از گروه کنترل تست هورمون  $\beta$ HCG سرمی مثبت شد که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

در ۳۶/۷٪ (۱۱ نفر) از گروه تحت درمان با هپارین و ۳۰٪ (۹ نفر) از گروه کنترل، ساک بارداری در سونوگرافی مشاهده شد که بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در ۳۶/۷٪ (۱۱ نفر) از گروه تحت درمان با هپارین و ۲۶/۷٪ (۸ نفر) از گروه کنترل، FHR در سونوگرافی مشاهده شد که اختلاف معنی‌داری نداشت. ۳۳/۳٪ (۱۰ نفر) از گروه هپارین و ۲۰٪ (۶ نفر) از گروه کنترل به پایان سه ماهه اول رسیدند که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود. همچنین ۲۳/۳٪ (۷ نفر) از گروه هپارین و ۱۶/۷٪ (۵ نفر) از گروه کنترل به هفته ۳۰ بارداری رسیدند، که اختلاف

جدول ۱- بررسی و مقایسه متغیرهای دموگرافیک در دو گروه بیماران تحت درمان با هپارین و کنترل در افراد دارای شکست مکرر IVF در بخش ناباروری بیمارستان شریعتی تهران، ۸۶-۱۳۸۵

P-value	گروه (M±SD)		متغیرها
	کنترل	هپارین	
۰/۱	۳۴/۱۶±۵/۲۲	۳۲/۲±۵/۵	سن بیماران (سال)
۰/۶	۱۰/۴±۵/۱۶	۱۱/۰۲±۶/۲۴	مدت ناباروری (سال)
۰/۰۹	۰/۸۶±۱/۳۵	۰/۴±۰/۶۷	تعداد بارداری‌های قبلی
۰/۷	۲/۸۶±۱/۱۹	۲/۹۶±۰/۹۹	دفعات IVF ناموفق
۰/۵	%۸۰ (۲۴)	%۷۰ (۲۱)	ناباروری اولیه- درصد (تعداد)
۰/۵	%۲۰ (۶)	%۳۰ (۹)	ناباروری ثانویه درصد (تعداد)
۰/۴	۸/۹±۲/۷	۸/۲±۳/۱	تعداد تخمک
۰/۴۶	۴/۲±۱/۱	۴/۵±۱/۶	تعداد جنین انتقالی
			کیفیت جنینها (درصد)
	(G1) %۲۱/۷	(G1) %۲۵	
۰/۴۷	(G2) %۱۵	(G2) %۸/۳	
	%۱۳/۳	%۱۶/۷	
	(G1,G2)	(G1,G2)	

درمان شده با شکست IVF دارای علت ایمنولوژی یا ترومبوفیلی درمان نشده مقایسه شد و نیز پیامد بارداری در بیماران شکست IVF با علت ناشناخته در گروه تحت درمان و کنترل با هم مقایسه شد.

نتایج با استفاده از سیستم نرم افزاری SPSS بررسی شد. نرمال بودن توزیع نتایج مورد بررسی و یافته‌های کمی با t-test و یافته‌های کیفی با  $\chi^2$  مقایسه شد. از آنالیز آماری رگرسیون لجستیک جهت بررسی و کنترل اثر عوامل مداخله‌گر استفاده و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین سنی، مدت ناباروری، تعداد بارداری‌های قبلی و دفعات شکست IVF در دو گروه تحت درمان با هپارین و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشتند. در هیچکدام از افراد دو گروه مصرف سیگار ذکر نشده بود. از نظر توزیع ناباروری اولیه و ناباروری ثانویه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در هیچکدام از افراد دو گروه علل آناتومیک، علل ژنتیک، علل عفونی و بیماری زمینه‌ای وجود نداشت. میانگین تعداد تخمک‌های به‌دست آمده و میانگین تعداد جنین‌های منتقل شده در گروه تحت درمان با هپارین و در گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشتند. گروه تحت درمان با هپارین و کنترل از نظر کیفیت جنین‌های انتقالی با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

در ۶/۷٪ (۲ نفر) از افراد گروه هپارین و ۱۰٪ (۳ نفر) از گروه کنترل یافته‌های ایمنولوژی وجود داشت که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد. این یافته‌ها شامل وجود آنتی‌بادی‌های TPO، TG و ANA بود. ۳۳٪ (۱۰ نفر) از افراد گروه هپارین و ۱۰٪ (۳ نفر) از گروه کنترل یافته‌های مثبت ترومبوفیلی داشتند که از این نظر اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ) که به همین علت مقایسه پیامد بارداری در زیر گروهها (دارای

معنی‌دار نبود.

مقایسه‌ای بین بیماران مبتلا به علل ایمنولوژی یا ترومبوفیلی در گروه کنترل و تحت درمان با هپارین انجام گرفت که بیماران دارای یکی از این علل در دو گروه تحت درمان با هپارین و کنترل تفاوت معنی‌داری از نظر مثبت شدن  $\beta$ HCG (۵۸/۳٪ در مقابل ۵۰٪)، دیدن ساک بارداری در سونوگرافی (۵۸/۳٪ در مقابل ۵۰٪)، دیدن FHR در سونوگرافی (۵۰٪ در مقابل ۵۰٪)، رسیدن به سه ماهه اول (۴۱/۷٪ در مقابل ۳۳/۳٪)، رسیدن به هفته ۳۰ بارداری (۳۳/۳٪ در مقابل ۱۶/۷٪) و رسیدن به بارداری ترم (۲۵٪ در مقابل ۱۶/۷٪) نداشتند. در بررسی بیماران شکست IVF با علت ناشناخته میزان مثبت شدن  $\beta$ HCG در گروه هپارین ۲۷/۸٪ (۵ نفر) در مقابل ۲۹/۲٪ (۷ نفر) در گروه کنترل، دیدن ساک بارداری در گروه هپارین ۲۷/۸٪ (۵ نفر) و در گروه کنترل ۲۹/۲٪ (۷ نفر)، دیدن FHR در گروه هپارین ۲۷/۸٪ (۵ نفر) و در گروه کنترل ۲۵٪ (۶ نفر)، رسیدن به انتهای سه ماهه اول در گروه هپارین ۲۷/۸٪ (۵ نفر) و در گروه کنترل ۲۰/۸٪ (۵ نفر)، رسیدن به هفته ۳۰ بارداری در گروه هپارین ۱۶/۷٪ (۳ نفر) و در گروه کنترل ۱۶/۷٪ (۴ نفر) بود که با هم اختلاف معنی‌داری از نظر آماری نداشتند.

مقایسه‌ای بین بیماران دارای علل ایمنولوژی یا ترومبوفیلی با بیماران بدون علت در گروه تحت درمان با هپارین انجام شد که نتایج به این ترتیب بود: در بیماران دارای علت ایمنولوژی یا ترومبوفیلی در مقایسه با بیماران بدون علت مبتلا به شکست IVF، میزان مثبت شدن  $\beta$ HCG ۵۸/۳٪ (۷ نفر) در مقابل ۲۷/۸٪ (۵ نفر)، دیدن ساک بارداری ۵۸/۳٪ (۷ نفر) در مقابل ۲۷/۸٪ (۵ نفر)، دیدن FHR ۵۰٪ (۶ نفر) در مقابل ۲۷/۸٪ (۵ نفر)، رسیدن به انتهای سه ماهه اول ۴۱/۷٪ (۵ نفر) در مقابل ۲۷/۸٪ (۵ نفر)، رسیدن به هفته ۳۰ بارداری ۳۳/۳٪ (۴ نفر) در مقابل ۱۶/۷٪ (۳ نفر)، رسیدن به

بارداری ترم ۲۵٪ (۳ نفر) در مقابل ۵/۶٪ (۱ نفر) که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در افرادی که باردار شدند در گروه هپارین ۱ نفر بارداری پوچ<sup>۱</sup>، دو مورد سقط در هفته ۸ و ۱۲، دو مورد دفع جنین در هفته ۱۶ (چهار قلوایی) و هفته ۲۳ (سه قلوایی) و یک مورد دکولمان در هفته ۳۵ همراه با تولد زنده وجود داشت. در افراد گروه کنترل ۱ مورد بارداری پوچ، ۱ مورد سقط، ۱۰ مورد دفع جنین در هفته ۱۹ بارداری (دوقلوایی) دیده شد. به طور کلی عوارض فوق در ۲۳٪ (۶ نفر) گروه هپارین و ۱۳/۳٪ (۴ نفر) گروه کنترل دیده شد که اختلاف معنی‌دار نبود.

جهت کنترل اثر عوامل مداخله‌گر، بیماران بر اساس پیامد بارداری (رسیدن یا نرسیدن به هفته ۳۰ بارداری) با یکدیگر از نظر عوامل زمینه‌ای و بالینی مقایسه شدند. در آنالیز یک متغیره تنها عاملی که به طور معنی‌دار با پیامد بارداری ارتباط داشت، طول مدت ناباروری بود که در گروه موفق از نظر پیامد، کوتاهتر از گروه ناموفق بود ( $p < 0.01$ ). در ۲۰/۴٪ گروه ناموفق، ناباروری با علت ثانویه بود؛ در حالیکه ۴۵/۵٪ گروه موفق، ناباروری ثانویه داشتند. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در آنالیز رگرسیون لجستیک که شامل دو متغیر فوق و متغیر ترومبوفیلی بنابر اهمیت بالینی آن و نیز گروه درمانی بود، تنها متغیری که به طور مستقل پیشگویی کننده موفقیت بود، طول مدت ناباروری به دست آمد (Odd Ratio: 0.795 : 95%CI : 0.667-0.447,  $p=0.01$ ).

### بحث

امروزه روند درمان در بیماران مبتلا به شکست مکرر بارداری مرتبط با APAS یا سایر اختلالات ترومبوفیلیک، به سمت استفاده از داروهای آنتی ترومبوتیک متمرکز شده است و منجر به تلاش‌هایی

1- Blighted ovum

در مقایسه بین افراد دارای علت ایمنولوژی یا ترومبوفیلی با بیماران با علت ناشناخته در گروهی که تحت درمان با هپارین قرار گرفته بودند با اینکه نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود اما در بیماران دارای علت ایمنولوژی یا ترومبوفیلی میزان مثبت شدن  $\beta$ HCG تقریباً دو برابر (۵۸/۳٪ در مقابل ۲۷/۸)، نسبت به بیماران با علت ناشناخته بود که ممکن است در صورت افزایش حجم نمونه بارزتر شود.

در مقایسه با مطالعات قبلی در برخی از مطالعات، استفاده از هپارین در بیماران دارای شکست IVF موثر دانسته شده و در برخی بدون تاثیر بوده است.

بیشتر مطالعات موجود قبلی که از موثر بودن هپارین در بیماران شکست IVF حمایت می‌کند، در بیماران APAS و یا بیماران دارای فاکتور ایمنولوژی مثبت صورت گرفته و مطالعه چندانی در رابطه با استفاده از آن در بیماران شکست IVF با علت ناشناخته صورت نگرفته است (۱۰، ۱۵). همچنین در بررسی بیماران دارای عامل ایمنولوژی یا ترومبوفیلی در گروه هپارین و کنترل با اینکه تفاوت معنی‌داری در پیامد بارداری دیده نشد، این میزان در گروه هپارین ۳۳/۳٪ در مقابل ۱۶/۷٪ در گروه کنترل بود.

در مطالعاتی که قبلاً در مورد اثر هپارین بر بیماران با عوامل ایمنولوژی انجام شده در اکثر آنها بیماران مبتلا به APAS بررسی شده‌اند که هپارین در اکثر این مطالعات مؤثر بوده است. با توجه به اینکه در بیماران ما موردی از APA مثبت وجود نداشت، مقایسه‌ای در این رابطه نمی‌توان انجام داد؛ اما در بیماران دچار علل ایمنولوژیک دیگر هم بهبود پیامد بارداری دیده نشد.

در مطالعه Feinman در سال ۱۹۹۴ تجویز هپارین و آسپرین به بیماران APA مثبت میزان بارداری زنده را در مقایسه با گروه درمان نشده به طور معنی‌داری بالا برد. همچنین در این مطالعه میزان بارداری در زنان APA منفی درمان شده به طور معنی‌داری بیشتر از

شده که این درمان در ابعاد جدیدتر و حتی استفاده از آن در بیماران مبتلا به سقط مکرر با عللی غیر از ترومبوفیلی نیز توصیه می‌شود.

در این مطالعه رسیدن به بارداری ۳۰ هفته به عنوان پیامد<sup>۱</sup> بارداری در دو گروه تحت درمان با هپارین و گروه کنترل از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نداشت. همچنین میزان مثبت شدن  $\beta$ HCG در گروه تحت درمان با هپارین در مقایسه با گروه کنترل با اینکه از نظر آماری معنی‌دار نبود؛ اما در گروه هپارین ۱۰٪ بیشتر بود. (۴۰٪ در مقابل ۳۰٪) که ممکن است از نظر بالینی اهمیت داشته باشد و با افزایش تعداد نمونه و مطالعه بزرگتر این تفاوت بارزتر شود. ممکن است صرفنظر از پایان موفق بارداری، هپارین در افزایش میزان لانه‌گزینی مؤثر باشد.

بر اساس این مطالعه افراد دارای بیماران شکست مکرر IVF از این درمان سودی نبردند؛ اما این نتیجه ممکن است به دلیل متفاوت بودن علت شکست مکرر IVF در درون گروهها باشد.

در مطالعه Stern در سال ۲۰۰۳ مشاهده شد که هپارین و آسپرین نتوانست میزان لانه‌گزینی و بارداری را در بیماران ANA مثبت و APA مثبت بهبود بخشد که نتایج مطالعه حاضر با این مطالعه همخوانی دارد (۱۱)؛ اما از آنجا که تعداد بیماران دارای عامل ایمنولوژی در بیماران مطالعه حاضر کم بود نمی‌توان بررسی صحیح انجام داد.

در مطالعه Sher در سال ۱۹۹۸ پیامد بارداری در بیماران APA منفی بهتر نشده بود و فقط در بیماران APA مثبت پیامد بهتر بود (۱۰). در اکثر مطالعات قبلی هم به همین ترتیب هپارین در بیماران APA مثبت پیامد بارداری را بهبود بخشیده و در اکثر موارد بدون این عوامل اثر مفیدی گزارش نشده است.

مقایسه اثر درمانی هپارین در بیماران شکست مکرر IVF ناشی از علل ایمنولوژی، ترومبوفیلی و علل ناشناخته مقدر نیست.

### نتیجه گیری

به طور کلی بر اساس نتایج این مطالعه به نظر نمی‌رسد که درمان با هپارین در بیماران شکست مکرر IVF با علت ناشناخته سودمند باشد؛ اما ممکن است بیماری‌هایی که زمینه ترومبوفیلی دارند از این درمان سود ببرند. پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای با تعداد موارد بیشتر و همچنین مطالعات مجزا بر روی بیماران دارای عوامل ایمنولوژیک، ترومبوفیلی و علل ناشناخته جهت بررسی دقیق اثر هپارین انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران به شماره قرارداد ۵۴۰۵ مورخ ۸۶/۰۲/۳۰ می‌باشد. نویسندگان مقاله از سرکار خانمها دکتر لادن کاشانی، دکتر فاطمه اصفهانی و پرسنل محترم بخش ناباروری بیمارستان شریعتی و کلیه بیمارانی که در انجام این مطالعه همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌نماید.

گروه درمان نشده به دست آمد (۹)؛ اما در مطالعه حاضر افزایش میزان بارداری در گروه بیماران با علت ناشناخته تحت درمان با هپارین مشاهده نشد. در بررسی بیماران شکست IVF با علت ناشناخته بین دو گروه کنترل و تحت درمان با هپارین نیز تفاوت معنی‌داری در میزان مثبت شدن  $\beta$ HCG، دیدن ساک بارداری، وجود FHR، رسیدن به انتهای سه ماهه اول و بارداری ۳۰ هفته وجود نداشت.

در مطالعه Feidler در سال ۲۰۰۴ ذکر شده که درمان طولانی (۱۴ روز) نتایج در افزایش میزان بارداری به همراه داشته؛ اما دوره‌های کوتاه‌تر مؤثر نبوده است (۲). در مطالعه حاضر در بعضی موارد هپارین از روز انتقال شروع شده بود که ممکن است نتایج را تحت تأثیر قرار داده باشد.

با توجه به بیشتر بودن میزان بارداری در گروه تحت درمان با هپارین اما غیر معنی‌دار بودن آن از نظر آماری، ممکن است نیاز به مطالعه وسیع‌تر و تعداد بیشتری از بیماران در هر زیر گروه اختلالات ایمنولوژی، ترومبوفیلی و علت ناشناخته جهت مشخص شدن تفاوت بین آنها و بررسی هر گروه به طور جداگانه باشد. با توجه به کم بودن تعداد بیماران در زیر گروه‌های این مطالعه بررسی قطعی در مورد

## References

- 1- Speroff L, Fritz M.A. Assisted Reproductive Technologies. Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. 7<sup>th</sup> Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins. 2005;p:1215-48.
- 2- Fiedler K, Wurfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. Eur J Med Res. 2004;9(4):207-14.
- 3- Bose P, Blank S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(1):23-30.
- 4- Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. J Reprod Immunol. 2008;77(1):51-6.
- 5- Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss: Potential therapeutic benefits beyond and coagulation. J Reprod Immuno. 2005;66(1):45-51.
- 6- Sarig G, Bulmenfeld Z, Leiba R, Lanir N, Brenner B. Modulation systemic hemostatic parameters by enoxaparin during of gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss. Thromb Haemost. 2005;94(5):980-5.
- 7- Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince S. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. Obstet Gynecol. 2004;104(2):354-61.



- 8- Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Frazzani S, D'Alessio NC, Castellani R, et al. Low-Molecular-Weight heparin induces in vitro trophoblast invasiveness: role of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors. *Placenta*. 2007;28(4):298-304.
- 9- Sher G, Feinman M, Zouves C, Kuttner G, Massarani G, Salem R, et al. High fecundity rates following in vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*. 1994;9(2):2278-83.
- 10- Sher G, Maassarani G, Zouves C, Feinman M, Sohn S, Mastzner W, et al. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 39(4):223-5.
- 11- Stern C, Catharyn L, Norris H, Hale L, Baker HW. A Randomized, double blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril*. 2003;80(2):376-83.
- 12- Folkeringa N, Brouwerd L, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, et al. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol*. 2007;136(4):656-61.
- 13- Gris J-C, Mercier E, Guere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695-9.
- 14- Altomare I, Adler A, Aledort LM. The 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature. *Thromb J*. 2007;17:5-17.
- 15- Kutteh WH. Antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(5):1584-9.