



## Risk of thrombosis in women undergoing in vitro fertilization: a narrative review.

### ARTICLE INFO

DOI: 1052547/sjrm.11.2.5

### Article Type

Narrative Review

### Authors

Vida Shafti<sup>1,2</sup> , Alireza Azarboo<sup>3\*</sup> 

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.

2- School of Medicine, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran.

3- School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### \*Corresponding Authors:

Alireza Azarboo; School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Address: P94V+8MF, Pour Sina St, District 6, Tehran, Tehran Province, Iran, Postal Code: 1416634793

### ABSTRACT

#### Summary:

Infertility is defined as the inability to conceive after more than 12 months of regular, unprotected sexual intercourse.

Thromboembolism is defined as a condition in which a thrombosis in a vein or artery, usually forming in the deep veins of the legs or pelvis, can travel to the pulmonary arteries, resulting in a pulmonary embolism.

The association between medically assisted reproductive techniques and thromboembolic complications has been widely reported in numerous published studies. Although venous thromboembolism is not thought to be a common complication, it is associated with a high morbidity and is often preventable. As we continue to see an increase in the total number of cycles of medical treatments for reproduction, particularly in women over 40 years of age, coupled with a continued increase in the number of cycles of fertility preservation for both medical and social reasons, we are likely to see an increase in the absolute number of thromboembolic complications.

The aim of this review is to provide information on thromboembolic risk factors, thrombosis risk scoring, and best practice recommendations on risk reduction strategies for at-risk individuals undergoing ovarian stimulation and embryo transfer cycles.

**Keywords:** Thrombosis risk, ovarian motility, in vitro fertilization

Received: 11 July 2026  
Accepted: 28 July 2026  
e Published: 30 July 2026

### Article History

Copyright© 2026, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

## مقدمه

ناباروری به عنوان ناتوانی در بارداری پس از بیش از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون پیشگیری تعریف می‌شود.<sup>[۱]</sup> تخمین زده می‌شود که در سراسر جهان، ناباروری ۸ تا ۱۵ درصد از زوجها را در سن باروری تحت تأثیر قرار می‌دهد.<sup>[۲]</sup> ترومبوآمبولی به عنوان وضعیتی تعریف می‌شود که در آن ترومبوز در یک ورید یا شریان، معمولاً در وریدهای عمقی پاها یا لگن تشکیل می‌شود، می‌تواند به شریان‌های ریوی منجر شود و منجر به آمبولی ریوی گردد.<sup>[۳]</sup> اگرچه میزان بروز آن با افزایش سن افزایش می‌یابد، ترومبوآمبولی وریدی یک خطر برای سلامت باروری زنان است و همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر مادران محسوب می‌شود.<sup>[۴]</sup> ترومبوآمبولی وریدی که به عنوان ترومبوز ورید عمقی با یا بدون آمبولی ریوی تعریف می‌شود، بیشتر از ترومبوز شریانی گزارش می‌شود، اما همچنان یک عارضه نادر مرتبط با لقاح آزمایشگاهی است. گرچه بروز واقعی آن مشخص نیست ولی شیوع تخمینی ۰.۵٪ است که معادل ۱.۶ در هر ۱۰۰۰۰۰ سیکل/زن است.<sup>[۵]</sup> با این حال حاملگی‌های حاصل از لقاح آزمایشگاهی در مقایسه با سایر حاملگی‌ها در معرض افزایش ریسک ترومبوز وریدهای عمقی قرار می‌گیرند.<sup>[۶]</sup> آزمایش ترومبوفیلی مادرزادی در بیمارانی که تحت درمان لقاح آزمایشگاهی قرار می‌گیرند و سابقه شخصی یا خانوادگی ترومبوز عمقی وریدی ندارند لازم نیست.<sup>[۷]</sup> زنانی که تحت درمان لقاح آزمایشگاهی قرار می‌گیرند در مقایسه با بارداری خودبه‌خودی، دو تا سه برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به ترومبوز وریدهای عمقی قرار می‌گیرند.<sup>[۸]</sup>

شایع‌ترین روش درمانی در ناباروری لقاح آزمایشگاهی با انتقال جنین به صورت تازه یا فریز می‌باشد. لقاح آزمایشگاهی معمولاً شامل تحریک تخمدان‌ها با استفاده از گنادوتروپین‌های اگزوژن است که منجر به افزایش استرادیول درون‌زا می‌شود. استروژن‌های اگزوژن برای آماده‌سازی آندومتر در چرخه‌های دارویی استفاده می‌شوند. ارتباط بین لقاح آزمایشگاهی و عوارض ترومبوآمبولی وریدی به طور گسترده در مطالعات منتشر شده متعدد، هم در زمینه سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و هم مهمتر از آن، بدون آن، گزارش شده است.<sup>[۹]</sup> اگرچه تصور نمی‌شود که ترومبوآمبولی شریانی یک عارضه شایع در درمانهای طبی در ناباروری باشد اما با عوارض و مرگ و میر بالایی همراه است و اغلب قابل پیشگیری است.<sup>[۱۰]</sup> ترومبوز شریانی از عوارض نادر درمانهای ناباروری می‌باشد و ممکن است تا ۱۰ روز پس از تزریق اچ سی جی رخ دهد.<sup>[۹]</sup>

## متدلوژی

در این بررسی روایی ارتباط بین روش‌های درمانی لقاح آزمایشگاهی و عوارض ترومبوتیک را بررسی می‌کند. ما مطالعات مرتبط منتشر شده در مجلات معتبر را با تمرکز بر اپیدمیولوژی، پاتوفیزیولوژی و پیامدهای بالینی وقایع ترومبوتیک در زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار گرفته را بررسی کردیم. تأکید بر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان یک عارضه کلیدی مرتبط با خطر ترومبوتیک شریانی و وریدی، بود.

## خطر ترومبوز در زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار می‌گیرند: یک بررسی روایی

ویدا شفتی<sup>۱\*</sup>، علیرضا آذربو<sup>۳</sup> ID

- ۱ مرکز تحقیقات زنان زایمان و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۲ دانشکده پزشکی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران
- ۳ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## چکیده

**مقدمه:** ناباروری به عنوان ناتوانی در بارداری پس از بیش از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون پیشگیری تعریف می‌شود. ترومبوآمبولی به عنوان وضعیتی تعریف می‌شود که در آن ترومبوز در یک ورید یا شریان، معمولاً در وریدهای عمقی پاها یا لگن تشکیل می‌شود، می‌تواند به شریان‌های ریوی منجر شود و منجر به آمبولی ریوی گردد. ارتباط بین روش‌های کمک باروری پزشکی و عوارض ترومبوآمبولیک به طور گسترده در مطالعات متعدد منتشر شده گزارش شده است. اگرچه تصور نمی‌شود ترومبوآمبولی وریدی از عوارض شایع باشد، اما با عوارض بالایی همراه است و اغلب قابل پیشگیری است. همچنان که شاهد افزایش تعداد کل چرخه‌های درمان‌های پزشکی برای تولید مثل به ویژه در زنان بالای ۴۰ سال، همراه با افزایش مداوم تعداد چرخه‌های حفظ باروری برای هر دو مورد پزشکی و اجتماعی هستیم، احتمالاً شاهد افزایش تعداد مطلق عوارض ترومبوآمبولی خواهیم بود. هدف از این مطالعه مروری ارائه اطلاعات در مورد عوامل خطر ترومبوآمبولی، امتیاز دهی خطر ترومبوز و بهترین توصیه‌های عملی در مورد استراتژی‌های کاهش خطر برای افراد در معرض خطر است که تحت تحریک تخمدان و چرخه‌های انتقال جنین قرار می‌گیرند.

**کلیدواژه‌ها:** ترومبوز؛ ترومبوآمبولی؛ تحریک تخمدانی؛ لقاح آزمایشگاهی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۰۶

\*نویسنده مسئول: علیرضا آذربو؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، آدرس: پلاک ۹۴، خیابان پور سینا، تهران، ایران، کد پستی: ۱۴۱۶۶۳۴۷۹۳

تحریک بلوغ نهایی تخمک برای جلوگیری از تخمک‌گذاری زود هنگام استفاده می‌شود، شناسایی نشد.

### بازیابی تخمک و خطر ترومبوآمبولی وریدی

عمل جراحی طولانی، کاهش تحرک و دهیدراتاسیون ریسک ترومبوآمبولی را افزایش می‌دهد. جراحی بازیابی تخمک چه از طریق ترانس واژینال یا ترانس ابدومینال یک عمل کوتاه مدت است. بیمار در وضعیت لیتوتومی یا سمی لیتوتومی قرار می‌گیرد، که این خود ریسک ترومبوز را نسبت به وضعیت خوابیده به پشت کاهش می‌دهد<sup>[۱۲]</sup>. خطر ترومبوآمبولی وریدی را می‌توان با استفاده از جوراب‌های فشاری الاستیک تدریجی کلاس ۱ (فشار سبک، با فشار ۱۴ تا ۱۷ میلی‌متر جیوه) یا فشار پنوماتیک متناوب کاهش داد، اگر انتظار می‌رود این عمل بیش از ۳۰ دقیقه طول بکشد. استفاده از هیچ یک از این اقدامات به طور معمول برای بیمارانی که خطر زمینه‌ای پایینی برای ترومبوآمبولی وریدی دارند، لازم نیست.

### حمایت فاز لوتئال در لقاح آزمایشگاهی و خطر ترومبوآمبولی

#### وریدی

جهت حمایت فاز لوتئال از داروهایی مانند پروژسترون، دیدروژسترون و با شیوع کمتر از ۱٪ سی‌جی استفاده می‌شود. تغییرات پروترومبوز که قبلاً توسط تحریک تخمدان و تحریک ۱٪ سی‌جی آغاز شده است، ممکن است توسط این هورمون‌ها تشدید شود. ما هیچ مقاله‌ای را که شواهدی مرتبط با این موضوع یا خطر ترومبوآمبولی وریدی شناسایی نکردیم. مطالعات اخیر در مورد دیدروژسترون اطمینان بخش بوده<sup>[۱۳]</sup>.

### بارداری‌های حاصل از لقاح آزمایشگاهی و خطر ترومبوآمبولی

حاملگی یک حالت انعقادپذیری بالا است و لقاح آزمایشگاهی یک فاکتور شناخته شده افزایش خطر است. در مطالعه متآنالیز نشان داده شده که در بارداری‌های متعاقب لقاح آزمایشگاهی با انتقال در همان سیکل ریسک ترومبوآمبولی وریدی دو برابر می‌شود<sup>[۱۴]</sup>. میزان بروز ترومبوآمبولی وریدی در سه ماهه اول بارداری در ارتباط با چرخه لقاح آزمایشگاهی و انتقال جنین افزایش ۱۰ برابری در مقایسه با جمعیت زمینه‌ای دارد این ریسک پس از سه ماهه اول بالا نخواهد بود<sup>[۱۴]</sup>. حاملگی‌های چندقلویی صرف نظر از روش لقاح، یک عامل خطر شناخته شده برای ترومبوآمبولی وریدی در مقایسه با حاملگی‌های تک‌قلویی است<sup>[۱۵]</sup>.

### انتقال فریز و ریسک ترومبوآمبولی

جنین‌های منجمد شده را می‌توان در چرخه‌های طبیعی یا دارویی منتقل کرد؛ در حالت دوم، از استروژن آگزوزن برای آماده‌سازی آندومتر برای انتقال جنین، اغلب پس از تنظیم کاهشی هیپوفیز، استفاده می‌شود. استرادیول والرات و استرادیول همی‌هیدرات معمولاً در چرخه‌های دارویی با پروژسترون طبیعی آگزوزن که برای پشتیبانی لوتئال اضافه می‌شود، استفاده می‌شوند. داده‌ها در مورد خطر ترومبوآمبولی وریدی پس از یک چرخه انتقال فریز جنین پراکنده است. بیشتر خطرات ترومبوآمبولی

داده‌ها از مطالعات هم‌گروهی، گزارش‌های موردی و بررسی‌ها استخراج شدند و میزان رویدادهای ترومبوتیک در جمعیت‌های تحت درمان با لقاح آزمایشگاهی را بررسی کرده و مورد تحلیل قرار گرفت.

### درمان قبل از شروع سیکل و خطر ترومبوآمبولی

به منظور شروع سیکل لقاح آزمایشگاهی ممکن است از قرص ضدبارداری یا پروژسترون استفاده شود و در چرخه قاعدگی قبل از شروع تحریک تخمدان/استرادیول برای آماده‌سازی آندومتر در چرخه‌های انتقال جنین فریز شده استفاده می‌شود. هیچ مطالعه‌ای وجود ندارد که خطر ترومبوآمبولی وریدی را در کوتاه مدت بررسی کند<sup>[۱۱]</sup>. خطر ترومبوآمبولی در مصرف‌کنندگان قرص ضدبارداری در ۳ ماهه اول شروع دارو بیشتر دیده شده است. ریسک ترومبوآمبولی در مصرف‌کنندگان قرص ضدبارداری وابسته به دوز استروژن و نوع پروژسترون است.

### جلوگیری از تخمک‌گذاری و خطر ترومبوآمبولی

جهت جلوگیری از تخمک‌گذاری از داروهایی مانند آنتاگونیست GnRH و یا آگونیست آن استفاده می‌شود. هیچ داده خاصی در مورد خطر ترومبوآمبولی وریدی با استفاده از آگونیست یا آنتاگونیست GnRH در چرخه‌های تحریک تخمدان شناسایی نشده است.

### تحریک تخمک‌گذاری و خطر ترومبوآمبولی

رابطه بین تحریک تخمدان و تشکیل ترومبوز برای اولین بار در سال ۱۹۶۵ در مجله The Lancet در زنانی که تحت درمان لقاح تخمک‌گذاری قرار گرفته بودند، منتشر شد. تحریک تخمدان منجر به سطوح درون‌زای فوق فیزیولوژیکی استرادیول می‌شود؛ اگرچه به اندازه دوران بارداری بالا نیست، اما اوج سطح استرادیول می‌تواند بیش از ۲۰ برابر بیشتر از سطوح پایه باشد. به نظر می‌رسد مرحله تحریک در طول درمان لقاح آزمایشگاهی اثرات بر سیستم انعقادی مشابه مواردی که در دوران بارداری، مصرف قرص ضدبارداری و هورمون درمانی دارد.

### گنادوتروپین کوریونی انسانی برای بلوغ نهایی تخمک و خطر ترومبوآمبولی

گنادوتروپین کوریونی انسانی معمولاً برای تحریک بلوغ نهایی تخمک استفاده می‌شود. این هورمون تغییرات پیش ترومبوتیک ایجاد شده در طول تحریک تخمدان را تشدید می‌کند. در حقیقت قبل از تحریک تخمک گذاری احتمال ترومبوآمبولی نادر است. پس از تجویز گنادوتروپین کوریونی انسانی مشخص شده است که سطح فیبرینوژن و فاکتورهای با فعال شدن سیستم فیبرینولیتیک که ظرف ۲ روز رخ می‌دهد، افزایش می‌یابد و در II، VII، VIII و IX روز ۸ به اوج خود می‌رسد و حتی در غیاب سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی در روز ۱۰ همچنان بالا باقی می‌ماند. مدت زمان این تغییرات و اهمیت بالینی آنها در غیاب بارداری بعدی ناشناخته است. هیچ داده‌ای در مورد خطرات ترومبوآمبولی وریدی مرتبط با تجویز آگونیست جی ان آر اچ به صورت بولوس برای

حد تخمدان نیز می‌توانند ادامه یابند. خطر ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی در زنانی که در نتیجه یک چرخه لقاح آزمایشگاهی باردار شده و به دلیل هایپرآستیومولاسیون بستری شده‌اند، در سه ماهه اول ۱.۷٪ بود، در حالی که این خطر در جمعیت زنان باردار غیر آبی وی ۰.۱۷٪ بود که افزایشی ۱۰۰ برابری را نشان می‌دهد<sup>[۱۴]</sup>. پیشگیری از هایپرآستیومولاسیون در کاهش خطر ترومبوز بسیار مهم است. اما در صورت وقوع استفاده از هپارین با وزن مولکولی پایین پیشنهاد می‌شود.

### عوامل خطر اضافی برای ترومبوآمبولی

بسیاری از بیماری‌های زمینه‌ای وجود دارند که خطر ابتلا به ترومبوآمبولی وریدی را در بیمار افزایش می‌دهند. برخی از بیماری‌های همراه، خطر بالایی برای ترومبوآمبولی وریدی دارند، در حالی که برخی دیگر، خطر متوسط یا کمتری دارند. عوامل خطر، افزایشی هستند و نباید به صورت جداگانه در نظر گرفته شوند. بیماری‌های زمینه‌ای باید در آماده‌سازی برای بارداری و یا حفظ باروری، بهینه شوند.

### محاسبه فاکتورهای خطر برای ترومبوآمبولی

جهت محاسبه فاکتورهای خطر از جدول زیر استفاده می‌شود. بر اساس شرایط زیر امتیازات داده می‌شود. امتیاز بالای ۴ به عنوان پر خطر محسوب می‌شود. امتیاز ۳ نشان‌دهنده ریسک متوسط می‌باشد. امتیاز کمتر از ۳ نشانه ریسک پایین بوده و نیاز به اقدام خاصی نیست. اساس درمان بر اساس فرد به فرد متفاوت بوده و باید شخصی سازی شود و باید به فاکتورهای مختلف توجه کرد.

### بیماری بدخیم قبلی در بیمار

ذخیره تخمک یا جنین برای حفظ باروری، یک گزینه تثبیت‌شده برای افرادی است که تحت درمان‌های پزشکی یا درمان‌های جراحی که می‌توانند به دلیل نارسایی زودرس تخمدان منجر به ناباروری شوند، و برای مردان ترنس، معمولاً قبل از شروع هورمون درمانی می‌باشد. میزان تخمینی بروز ترومبوآمبولی وریدی در بیماران سرطانی تا ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی است<sup>[۲۲]</sup>. در ۲۰٪ بیماران سرطانی خطر ترومبوز وریدهای عمقی وجود دارد ولی بر اساس نوع کنسرو محل آن و سایز آن و عامل کموتراپی متغیر است. در میان بیماران سرطانی که انجماد تخمک یا جنین را انتخاب می‌کنند، شایع‌ترین بدخیمی، سرطان سینه است که در مقایسه با سایر بدخیمی‌ها، با کمترین میزان بروز ترومبوآمبولی وریدی همراه است<sup>[۲۳]</sup>. تومورهای دستگاه گوارش بالاترین میزان گزارش شده از بروز ترومبوآمبولی وریدی را با نرخ ۲.۷٪ تا ۱۴ درصد دارند. در حالی که بدخیمی‌های خونی مانند لوسمی و لنفوم به ترتیب میزان بروز ترومبوآمبولی وریدی را ۱.۸٪ - ۷.۴٪ و ۳.۷٪ گزارش کرده‌اند<sup>[۲۴]</sup>. شیمی‌درمانی معمولاً می‌تواند چند روز پس از بازایی تخمک آغاز شود. این بدان معناست که دوره قاعدگی در پایان چرخه حفظ باروری ممکن است با افت پلاکت‌های ناشی از شیمی‌درمانی، بسته به عوامل مورد استفاده، همزمان باشد. در صورت استفاده از پروفیلاکسی پس از شروع

وریدی با استرادیول در زنان یائسه‌ای که از هورمون تراپی استفاده می‌کنند ارزیابی شده و افزایش وابسته به دوز در خطر نسبی را نشان داده‌اند<sup>[۱۶]</sup>. به نظر می‌رسد استرادیول خوراکی در این جمعیت با خطر بالاتری نسبت به نوع پوستی آن همراه است، احتمالاً به دلیل متابولیت‌های استرادیول خوراکی که توسط اثر عبور اول کبد تولید می‌شوند. داده‌ها در مورد خطر ترومبوآمبولی در سیکل‌های انتقال فریز جنین محدود هستند<sup>[۱۷]</sup>.

### مدت زمان وضعیت انعقادپذیری بیش از حد در غیاب بارداری

در صورت عدم وقوع بارداری پس از انتقال جنین، مدت زمان وضعیت انعقادپذیری بیش از حد پس از یک چرخه ناموفق لقاح آزمایشگاهی مشخص نیست. مطالعه کوهورت دانمارکی هیچ افزایشی در خطر ترومبوآمبولی وریدی پس از یک چرخه ناموفق لقاح آزمایشگاهی نشان نداد<sup>[۱۸]</sup>. شروع خونریزی قاعدگی پس از قطع حمایت فاز لوتال پس از ثبت نتیجه منفی آزمایش بارداری، پایان یک چرخه ناموفق لقاح آزمایشگاهی را نشان می‌دهد. معمولاً این نشان می‌دهد که سطح استرادیول به حالت اولیه برگشته است. با این حال، تغییرات در سیستم انعقادی ۱۰ روز پس از دوز نهایی اچ سی جی برای بلوغ تخمک قابل تشخیص است و مشخص نیست که این تغییرات تا چه مدت ادامه دارند<sup>[۱۹]</sup>. مطالعه‌ای که روی مصرف‌کنندگان قرص ضد بارداری انجام شد، نشان داد که سطح فیبرینوژن ۱ ماه پس از قطع مصرف به سطح پایه بازگشت، در حالی که غلظت فاکتور ۱۰، هشت هفته طول کشید تا به سطح پایه بازگردد.

### سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و خطر ترومبوآمبولی وریدی

سندرم تحریک بیش از حد تخمدان با بزرگ شدن تخمدان و خروج حجم زیادی از مایع از فضای داخل عروقی مشخص می‌شود که منجر به آسیت، افیوژن پلور و غلظت خون می‌شود. رابطه این سندرم و اختلالات ترومبوآمبولیک، چه در صورت وجود بارداری و چه در صورت عدم وجود بارداری، به خوبی شناخته شده است<sup>[۱۸]</sup>. این ارتباط چند عاملی است و شامل غلظت خون، فعال شدن آبشار انعقادی، افزایش کمپلکس‌های ترومبین-آنتی ترومبین ۳ و پلاسمین-آنتی پلاسمین و افزایش تعداد پلاکت‌ها می‌شود. بروز ترومبوز در سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ۱۱٪-۱٪ است<sup>[۲۰]</sup>. ترومبوزها عمدتاً وریدی هستند (۶۷-۷۵٪)، اما می‌توانند مکان‌های غیرمعمولی مانند اندام فوقانی و گردن را نیز درگیر کنند. ترومبوآمبولی وریدی بیشتر با شروع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان رخ می‌دهد ولی این خطر می‌تواند ۱ تا ۲ ماه پس از برطرف شدن علائم هایپرآستیومولاسیون رخ دهند<sup>[۲۱]</sup>. مشخص نیست که آیا این ترومبوزهای وریدی «دیپرس» مربوط به بارداری هستند یا حتی زمانی که بارداری وجود ندارد، احتمال وقوع آنها همچنان بیشتر است. نشانگرهای ترومبوز در صورت بارداری بیش از سه هفته پس از شروع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بالا می‌مانند و اختلالات سیستم انعقادی حتی پس از برطرف شدن علائم بالینی سندرم تحریک بیش از

**استراتژی فریز کامل با چرخه طبیعی انتقال جنین فریز شده**  
در افراد با ریسک هایپر استیمولاسیون استفاده از سیکل آنتاگونیست و فریز کامل و انتقال جنین فریز شده کمک کننده است.

#### تحریک خفیف

تحریک خفیف به پروتکل‌هایی اشاره دارد که هدفشان تحریک رشد تعداد کمی از فولیکول‌ها و جمع‌آوری تعداد کمتری تخمک نسبت به پروتکل‌های استاندارد است<sup>[۲۷]</sup>. از این پروتکل در خانم‌های جوان در معرض خطر هایپر استیمولاسیون استفاده می‌شود. تعریف دقیقی از تحریک خفیف وجود ندارد، اما پذیرفته شده است که دوز گنادوتروپین‌های مورد استفاده از ۲۲۵ واحد تجاوز نخواهد کرد (بسته به ذخیره تخمدان)<sup>[۲۸]</sup>.

#### چرخه طبیعی اصلاح شده

به جمع‌آوری تخمک در یک چرخه طبیعی با افزودن عواملی برای به تأخیر انداختن افزایش زودرس ال اچ مانند ایندومتاسین اشاره دارد<sup>[۲۹]</sup>. در نتیجه از افزایش استرادیول بالاتر از حد طبیعی جلوگیری می‌شود. چرخه‌های طبیعی اصلاح‌شده همچنین ممکن است شامل استفاده از اچ سی جی برای بلوغ نهایی تخمک باشند. معمولاً فقط یک تخمک بازیابی می‌شود که با میزان تولد زنده بسیار پایین همراه است.

#### مهارکننده‌های کمکی آروماتاز

مهارکننده‌های آروماتاز در کنار گنادوتروپین‌ها در بیماران مبتلا به سرطان سینه حساس به هورمون استفاده می‌شوند تا غلظت استرادیول را پایین نگه دارند<sup>[۳۰]</sup>. در مطالعات انجام شده روی ترومبوز وریدی در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تاموکسیفن یا مهارکننده‌های آروماتاز مصرف می‌کردند، مشخص شد که خطر ترومبوز وریدی با تاموکسیفن بیشتر از مهارکننده‌های آروماتاز است<sup>[۳۱]</sup>.

#### پیشگیری دارویی

استفاده از پیشگیری/درمان دارویی باید بین فواید و خطر خونریزی در زمان بازیابی تخمک تعادل برقرار کند. همچنین باید در نظر گرفته شود که استرادیول سطح آن به طور پیوسته در روز جمع‌آوری تخمک به بالاترین حد خود می‌رسد و احتمالاً یک محرک اچ سی جی خطر ترومبوز آمبولی وریدی را در این محیط بیش از حد استروژنی افزایش می‌دهد. از داروهای طولانی اثر، از جمله آسپرین، باید اجتناب شود زیرا احتمال افزایش خونریزی در زمان بازیابی تخمک وجود دارد. هپارین با وزن مولکولی کم ضد انعقاد انتخابی برای پیشگیری/درمان در دوره قبل از عمل برای اکثر اعمال جراحی است، همانطور که در اکثر بیماران به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود (مگر اینکه عملکرد کلیه به شدت مختل شده باشد). نیمه عمر کوتاهی تقریباً ۳ تا ۷ ساعت دارد. آخرین دوز انوکساپیرین باید ۲۴ ساعت قبل از بازیابی تخمک قطع شود و شروع مجدد آن ۶-۱۲ ساعت (تا ۲۴ ساعت) پس از بازیابی تخمک برقرار شود.

آن دوره قاعدگی، باید خطر خونریزی شدید قاعدگی در نظر گرفته شود. علاوه بر این، متخصصان انکولوژی ممکن است بخواهند خطر ترومبوز آمبولی وریدی (VTE) را در صورت شروع شیمی‌درمانی بلافاصله پس از چرخه تحریک تخمدان، به ویژه برای بیماران، سرطان‌ها یا عوامل شیمی‌درمانی با خطر بالاتر ترومبوز آمبولی وریدی در نظر بگیرند.

#### انجماد تخمک/جنین در بیماران مبتلا به بیماری غیر بدخیم از پیش موجود

تعداد فزاینده‌ای از بیماری‌های غیربدخیم با پیوند سلول‌های بنیادی درمان می‌شوند، مانند کم‌خونی داسی‌شکل، تالاسمی وابسته به تزریق خون و ام‌اس. به گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی، درمان‌های آماده‌سازی گنادوتوکسیک، از جمله عوامل آلکیل‌کننده مانند سیکلوفسفامید و بوسولفان، و پرتودرمانی کل بدن، داده می‌شود که با تا ۸۰٪ خطر نارسایی زودرس تخمدان همراه است<sup>[۲۵]</sup>. تعداد فزاینده‌ای از این بیماران قبل از درمان‌های آماده‌سازی، تحت انجماد تخمک/جنین قرار می‌گیرند.

#### عوامل خطر قابل اصلاح

برخی از عوامل خطر ابتلا به ترومبوز آمبولی وریدی قابل اصلاح هستند. به همه زنانی که قصد بارداری دارند، باید توصیه شود که به شاخص توده بدنی طبیعی برسند یا وزن خود را کاهش دهند تا به شاخص توده بدنی طبیعی نزدیک‌تر شوند و سیگار کشیدن را ترک کنند. سیگار کشیدن را می‌توان در عرض چند هفته با حمایت و مشارکت مناسب ترک کرد. با این حال، برای کسانی که اضافه وزن دارند یا با چاقی زندگی می‌کنند، کاهش وزن کافی برای بهبود مشخصات خطر ترومبوز آمبولی وریدی ممکن است زمان غیرمنطقی طول بکشد، که ممکن است برای برخی از افرادی که سن همراه با تأخیر قابل توجه در درمان ممکن است بر میزان تولد زنده تأثیر بگذارد، یا برای کسانی که تحت عمل حفظ باروری قرار می‌گیرند، که معمولاً فوری است، بسیار مهم باشد.

#### تطبیق پروتکل لقاح آزمایشگاهی جهت کاهش ریسک ترومبوز آمبولی

در حال حاضر هیچ دستورالعمل پذیرفته‌شده‌ای در مورد پروتکل ایده‌آل برای افراد در معرض ترومبوز آمبولی وریدی وجود ندارد.

#### سیکل آنتاگونیست با استفاده از آگونیست جهت تریگر

استفاده از این پروتکل ریسک ترومبوز آمبولی وریدی را کاهش می‌دهد. استفاده از تریگر آگونیست به جای اچ سی جی جهت کاهش هایپر استیمولاسیون در افراد با پاسخ بالای هورمونی مناسب است<sup>[۲۶]</sup>.

### مدیریت بیماران پر خطر برای ترومبوآمبولی وریدی

در مواردی که یک عامل خطر برای ترومبوز وریدی شناسایی شده است، اصلاح پروتکل استاندارد در زمان تحریک تخمک گذاری یا انتقال جنین فریز به پروتکلی که ممکن است با خطر کمتری همراه باشد را در نظر بگیرید. در مواردی که یک عامل خطر برای ترومبوآمبولی وریدی شناسایی شده است، از هیدراتاسیون خوب در طول و/یا پس از بازیابی تخمک اطمینان حاصل کنید. در صورت تشخیص ریسک خطر برای ترومبوآمبولی وریدی انتقال تک جنینی باید توصیه شود. در افراد با ریسک پایین ترومبوآمبولی نیاز به پروفیلاکسی دارویی وجود ندارد مگر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان رخ دهد. در افراد با ریسک متوسط شروع هپارین با مولکول کوچک ۶ تا ۱۲ ساعت پس از بازیافت تخمک بر اساس ریسک خونریزی است. این زمان نباید بیشتر از ۲۴ ساعت باشد. در زمان انتقال فریز جنین در سیکل های با روش درمان هورمونی، از شروع پیش درمان بالقوه ترومبوژنیک یا با شروع درمان با استروژن، هر کدام که زودتر باشد، تجویز شود. در صورت عدم بارداری پس از یک چرخه انجماد تخمک یا جنین بدون عارضه تحریک بیش از حد تخمدان، یا پس از یک چرخه انتقال فریز جنین، با شروع قاعدگی تجویز هپارین با مولکول کوچک قطع می شود. اگر تحریک بیش از حد تخمدان در غیاب انتقال جنین/بارداری رخ داده است، قطع پروفیلاکسی را با شروع دوره قاعدگی که نشان دهنده پایان چرخه یا با رفع علائم است، در نظر بگیرید، هر کدام که دیرتر باشد.

### مدیریت بیماران با ریسک بالا

قبل از شروع هرگونه درمان ناباروری به متخصص مربوطه مانند متخصص قلب ارجاع دهید. در هر بیماری که به دلیل بیماری های زمینه ای در حال مصرف هپارین با وزن مولکولی پایین با دوز درمانی است باید یک برنامه درمانی شخصی سازی شده از یک متخصص داشته باشد. این برنامه درمانی باید شامل یک برنامه موقت برای بازیابی تخمک باشد. اصلاح پروتکل استاندارد لقاح آزمایشگاهی به پروتکلی که ممکن است با خطر کمتر ترومبوآمبولی وریدی همراه باشد را در نظر بگیرید. حذف پیش درمان با پروژسترون و/یا استروژن را در نظر بگیرید. اگر حذف این پیش درمان امکان پذیر نیست، هپارین با وزن مولکولی کوچک را همزمان با شروع درمان هورمونی بالقوه ترومبوژنیک شروع کنید. هپارین با وزن مولکولی کم باید با تحریک تخمدان شروع شود، مگر اینکه از قبل با پیش درمان شروع شده باشد. برای کاهش میزان خونریزی هپارین با وزن مولکولی پایین را باید برای بازیابی تخمک قطع شود. آخرین دوز (مطابق با برنامه ی بریجینگ بیمار<sup>۱</sup>، مثلاً دوز پروفیلاکتیک یا نصف دوز درمانی در صورت لزوم) باید حداقل ۲۴ ساعت قبل از بازیابی تخمک مصرف شود. سته به خطر خونریزی که توسط پزشک ارزیابی می شود، هپارین با وزن

مولکولی کم باید ۶ تا ۱۲ ساعت پس از عمل دوباره شروع شود، اما نه بیشتر از ۲۴ ساعت بعد. دوز باید مطابق با برنامه ی بریجینگ باشد. در صورت امکان، باید از چرخه های طبیعی به جای چرخه های دارویی برای انتقال جنین فریز استفاده شود و هپارین با وزن مولکولی پایین با مثبت شدن تست بارداری یا در اسرع وقت پس از آن آغاز شود. اگر از هورمون تراپی در سیکل انتقال فریز جنین استفاده می شود، هپارین با وزن مولکولی پایین باید از شروع پیش درمان بالقوه ترومبوژنیک یا با شروع درمان با استروژن، هر کدام که زودتر اتفاق بیفتد، تجویز شود. در صورت عدم بارداری پس از یک چرخه لقاح آزمایشگاهی، انتقال جنین بدون عارضه تحریک بیش از حد تخمدان قطع مصرف هپارین با وزن مولکولی پایین را دو تا چهار هفته پس از شروع دوره قاعدگی که نشان دهنده پایان چرخه است، در نظر بگیرید. پس از یک دوره انتقال جنین فریز ناموفق، مصرف هپارین با وزن مولکولی پایین را ۲ تا ۴ هفته پس از قطع تمام حمایت های هورمونی در نظر بگیرید. اگر تحریک بیش از حد تخمدان در غیاب انتقال جنین/بارداری رخ داده باشد، ادامه پروفیلاکسی را به مدت ۴ هفته پس از رفع علائم در نظر بگیرید.

### ممنوعیت مصرف یا احتیاط در مصرف هپارین با وزن مولکولی پایین

- خونریزی فعال، ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از  $50 \times 10^9$ /لیتر)
- فشار خون سیستولیک کنترل نشده ( $120/130$  میلی متر جیوه یا بالاتر)
- سکنه مغزی جدید
- اختلال خونریزی شناخته شده - نیاز به ارزیابی رسمی توسط متخصص قبل از
- ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) یا آلرژی به LMWH/هپارین قبلی
- خونریزی در دوران بارداری/وجود هماتوم ساب کوریونیک

### بحث

ترومبوآمبولی وریدی یک عارضه شناخته شده لقاح آزمایشگاهی است. این یک بیماری قابل پیشگیری است که در صورت عدم درمان، مرگ و میر و عوارض بالایی دارد. آموزش بیمار برای کاهش عوامل خطر قابل اصلاح بسیار مهم است. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان به عنوان عامل خطر اصلی برای ترومبوآمبولی ظاهر می شود، و احتمال وقوع حوادث شریانی و وریدی در زنانی که این عارضه را تجربه می کنند، بیشتر است. به همین دلیل، دستورالعمل های فعلی بر ترومبوپروفیلاکسی، به ویژه برای افراد مبتلا به تحریک بیش از حد تخمدان شدید تاکید می کنند. در حال حاضر هیچ اجماع عمومی پذیرفته شده ای در مورد پیشگیری در رابطه با

<sup>۱</sup>Bridging Plan: جایگزینی موقت یک داروی ضد انعقاد با دارویی کوتاه اثر

(مانند هپارین یا انوکساپارین بجای وارفارین)

- or unnecessary overuse? *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(10):1305-10.
8. Goulou M, Noumegni S, de Moreuil C, Le Guillou M, De Coninck G, Hoffmann C, et al. Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2023;123(3):283-94.
  9. Filipovic-Pierucci A, Gabet A, Deneux-Tharaux C, Plu-Bureau G, Olié V. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;237:57-63.
  10. Balachandren N, Seshadri S, Yasmin E, Saab W, Gates C, Sayar Z, et al. Venous thromboembolism associated with medically assisted reproduction (MAR): British fertility society policy and practice guidance for assessment and prevention. *Hum Fertil (Camb).* 2024;27(1):2352387.
  11. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):Cd006109.
  12. Dyer J, Wyke S, Lynch C. Hospital Episode Statistics data analysis of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing urological surgery: a review of 126,891 cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(1):65-9.
  13. Ott J, Egarter C, Aguilera A. Dydrogesterone after 60 years: a glance at the safety profile. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(4):279-87.
  14. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(1):95-100.
  15. Virkus RA, Løkkegaard E, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One.* 2014;9(5):e96495.

درمان‌های لقاح آزمایشگاهی وجود ندارد و شواهد برای توصیه پیشگیری، کافی نیست. بنابراین نوعی طبقه‌بندی خطر برای تعیین اینکه چه کسی نیاز به پیشگیری دارویی دارد، مورد نیاز است. راهنمای ارزیابی خطر، پیشگیری و استراتژی‌های کاهش خطر با توجه به شواهد محدود در این زمینه تدوین شده است.

#### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مروری، ملاحظات اخلاقی در بر ندارد.

#### تعارض منافع

در این مطالعه هیچگونه تعارض منافع وجود ندارد.

#### منابع مالی

هزینه‌های این طرح توسط مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم تأمین گردیده است

#### منابع

1. Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10.
2. Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, et al. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1045-52.
3. Cox C, Roberts LN. Basics of diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2025;23(4):1185-202.
4. Shard A, Prodger C, Pavord S. Venous thromboembolism still leads on maternal death. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9(1):102675.
5. Grandone E, Colaizzo D, Vergura P, Cappucci F, Vecchione G, Lo Bue A, et al. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1796-9.
6. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(6):905-12.
7. Ata B, Urman B. Thrombophilia and assisted reproduction technology-any detrimental impact

25. Pecker LH, Maher JY, Law JY, Beach MC, Lanzkron S, Christianson MS. Risks associated with fertility preservation for women with sickle cell anemia. *Fertil Steril*. 2018;110(4):720-31.
26. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):560-79.
27. Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2007;22(11):2801-4.
28. Zhang JJ, Merhi Z, Yang M, Bodri D, Chavez-Badiola A, Repping S, et al. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):96.e1-8.
29. Nargund G, Waterstone J, Bland J, Philips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod*. 2001;16(2):259-62.
30. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1033-45.
31. Blondon M, Bodmer A, Thouvenin L, Lecompte T, Righini M, Fontana P, et al. Differential impact of tamoxifen and aromatase inhibitors on thrombin generation: the prospective HEMOBREAST cohort. *Blood Adv*. 2022;6(9):2884-92.
16. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-86.
17. Zaat TR, Kostova EB, Korsen P, Showell MG, Mol F, van Wely M. Obstetric and neonatal outcomes after natural versus artificial cycle frozen embryo transfer and the role of luteal phase support: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023;29(5):634-54.
18. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2014;29(3):611-7.
19. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):207-18.
20. Wormer KC, Jangda AA, El Sayed FA, Stewart KI, Mumford SL, Segars JH. Is thromboprophylaxis cost effective in ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and cost analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:117-24.
21. Olausson N, Mobarrez F, Zubarev R, Chernobrovkin A, Rutishauser D, Bremme K, et al. Changes in the plasma microvesicle proteome during the ovarian hyperstimulation phase of assisted reproductive technology. *Sci Rep*. 2020;10(1):13645.
22. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648-55.
23. Barcroft J, Dayoub N, Thong KJ. Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(11):1407-13.
24. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(1):9-23.