

# بررسی نتایج سیکل‌های ET-IVF در بیماران نازا با تخدان‌های پلی‌کیستیک و بیماران با فاکتور لوله در موسسه رویان سال ۷۷-۷۹

مهناز اشرفی\*(M.D.) حوری صیرفیان پور(M.Sc.) \*\* ژاله فاضل (M.D.)\*\*

## چکیده

**سابقه و هدف :** ناباروری از مشکلات عمدۀ جامعه بوده که گاهی در طولانی مدت، تداوم زندگی خانوادگی را تهدید می‌کند. از شایع‌ترین علل ناباروری در زنان، علل تخدانی به خصوص سندروم پلی‌کیستیک می‌باشد. هدف از این تحقیق، بررسی نتایج سیکل‌های IVF-ET در دو گروه زنان نازاباعلّت تخدان پلی‌کیستیک و گروه نازابی لوله‌ای می‌باشد.

**مواد و روش‌ها :** این بررسی یک مطالعه کوهررت تاریخی است. پرونده ۳۳ بیمار مبتلا به تخدان پلی‌کیستیک که به مدت ۶ سیکل کلومیفن دریافت کرده و به درمان پاسخ نداده بودند و ۷۶ بیمار که علت نازابی آن‌ها فقط مشکل لوله‌ای بود و در مؤسسه رویان (۱۳۷۷-۷۹) تحت درمان IVF-ET قرار گرفته بودند، بررسی و نتایج درمان Long protocol همراه با بوسرلین (GnRHa) و HMG در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. گروه مورد، بیماران با تخدان پلی‌کیستیک بوده و جهت مقایسه از بیماران نازا با علت فاکتور لوله‌ای استفاده شد. جهت آنالیز داده‌ها از آزمون‌های آماری تی کای دو و فیشر در سطح اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد.

**یافته‌ها :** میانگین سنی دو گروه زیر ۳۵ سال بود و بین میانگین سنی دو گروه، اختلاف معنی‌دار وجود داشت. اما از نظر طول مدت نازابی و علل آن بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. هم‌چنین بین بیماران دو گروه از نظر بروز OHSS اختلاف معنی‌دار وجود داشت اما از نظر مدت زمان تحریک فاز فولیکولی، طول مدت گرفتن بوسرلین تا شروع HMG، وجود کیست بعد از دریافت بوسرلین، درصد موارد آسپراسیون کیست، تعداد آمپول HMG مصرفی، تعداد اووسیت‌های به دست آمده، تعداد جنین تشکیل شده در هر فرد، تعداد جنین‌های انتقال یافته در هر فرد، میزان حاملگی با انتقال جنین و تعداد سیکل‌های لغو شده در دو گروه، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

**استنتاج :** یافته‌های این مطالعه نشان داد که IVF و ET از روش‌های موفقیت‌آمیز درمان ناباروری در بیماران با تخدان پلی‌کیستیک که با روش‌های معمولی تحریک تخمک گذاری باردار نمی‌شوند، می‌باشد و اختلالات هورمونی این گروه از بیماران در نتایج، تأثیرگذار نیست.

## واژه‌های کلیدی : IVF و ET، عامل لوله، تخدان پلی‌کیستیک

☐ نهران: دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان اکبرآبادی

\* متخصص زنان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\* دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران

☓ تاریخ دریافت: ۸۲/۹/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۱۰/۲۶ تاریخ تصویب: ۸۲/۱۰/۱۶

## مقدمه

تحت درمان IVF، مسأله افزایش ناکافی LH<sup>۵</sup> می‌باشد که وقوع آن در بیماران PCOS بیشتر است. لذا این مسائل همیشه مطرح کننده این نکته بوده که آیا این بیماران شانس حاملگی کمتری نسبت به گروه‌های دیگر مانند نازایی با عمل لوله‌ایی<sup>۶</sup> (دارند)<sup>(۲-۶)</sup>؟ با توجه به نکات ذکر شده در این مطالعه میزان حاملگی در دو گروه PCOS و T.F که نیاز به IVF داشته‌اند، مورد مقایسه قرار می‌گیرد.

## مواد و روش‌ها

این بررسی یک مطالعه کوهورت تاریخی است که نتایج حاصل از درمان IVF-ET در بیماران مبتلا به تحملان پلی کیستیک با افراد مبتلا به نازایی لوله‌ایی در موسسه رویان (۱۳۷۷-۷۹) مقایسه گردیده است. پرونده ۳۳ بیمار مبتلا به PCOS و ۷۶ بیمار مبتلا به نازایی لوله‌ای (T.F) مورد بررسی قرار گرفت. اسپرموگرام شوه‌ر در هر دو گروه در حد طبیعی بود.

معیار تشخیص بیماران PCOS، هیپرآندروژیسم و عدم تحملگی مزمن<sup>۷</sup> و بیماران با عامل لوله‌ای، هیسترووالپنگوگرافی<sup>۸</sup> (HSG) که با لایپراسکوپی توسط متخصص تایید شده بود، بود. در کلیه بیماران آزمایشات هورمونی (سطح FSH و LH، استرادیول، پرولاکتین و دپی‌هیدرواندرستندیون روز سوم قاعدگی) و سونوگرافی روز سوم قاعدگی انجام گرفته و سپس تحت تحریک تحملان با استفاده از ترکیبات مشابه هورمون‌های آزادکننده گونادوتropیک (GnRHa) (Superfact,Hoechst,AG,Germany/Allemegne) به

ناباروری یک مشکل مهم و جدی است که بر سلامت خانواده تأثیر می‌گذارد. حدود ۴۰-۳۰ درصد علل ناباروری در زنان، مربوط به اختلال عملکرد تحملان است که از شایع‌ترین این علل، سندرم تحملان پلی کیستیک<sup>۱</sup> (PCOS) می‌باشد<sup>(۱)</sup>. PCOS یکی از علل عدم تحملگی مزمن شیوع آن در دوره تولید مثل زنان، تقریباً ۵ درصد است. تشخیص آن براساس هیپرآندروژیسم و عدم تحملگی مزمن می‌باشد<sup>(۲)</sup>. درمان انتخابی در بیماران PCOS جهت تحریک تحملگی مزمن است و با استفاده از داروهایی نظیر کلومیفن می‌باشد که در اکثر موارد با میزان بالای وقوع تحملگی و حاملگی همراه است. اما در حدود ۲۰-۱۰ درصد از بیماران PCOS به درمان‌های انتخابی پاسخ مناسب نمی‌دهند که در این موارد، عمل IVF<sup>۲</sup> و ET<sup>۳</sup> برای آن‌ها توصیه می‌شود.

همواره در روش‌های درمانی ICSI با IVF<sup>۴</sup>، علت نازایی مطرح بوده است و با توجه به این، بیماران با علل مختلف مانند آندومتریوز، فاکتور مردانه، علل لوله‌ای و PCO تحت این درمان قرار می‌گیرند.

تحقیقات زیادی در ارتباط با تأثیر علت نازایی بر میزان حاملگی صورت گرفته و نتایج متفاوتی به دست آمده است. در این میان همواره مسأله تأثیر اختلالات هورمونی بیماران PCOS بر نتایج IVF و ET مطرح بوده، زیرا در بیماران PCOS اکثراً LH بسیار بالا بوده و بر تحملان، رشد فولیکول و کیفیت اوووستیت تأثیر می‌گذارد و همین مسأله باعث افزایش سقط در این گروه از بیماران می‌شود. در تحقیقاتی که گروه‌های مختلف انجام داده‌اند یکی از اشکالات مهم بیماران

5. Premature LH surge

6. Tubal factor

7. Anovulation chronic

8. Hystro Sxlpngogrxphy

1. Poly cystic ovarian syndrome

2. In-Vitro Fertilization

3. Embryo Transfer

4.

پروندهای بیماران استخراج و در دو گروه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. جهت آنالیز داده‌ها از آزمون‌های کای دو، فیشر و آزمون تی استفاده و کلیه آزمون‌ها در سطح ( $P=0.05$ ) معنی‌دار بود.

## یافته‌ها

یافته‌ها از بررسی پرونده ۲۳ بیمار PCOS و بیمار T.F به دست آمد. میانگین مدت نازایی در زنان گروه PCOS ۳/۶ و در گروه T.F ۵/۲ سال و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P>0.05$ ). همچنین از نظر نوع نازایی در گروه PCOS (اولیه ۸۵/۳ درصد و ثانویه ۱۴/۷ درصد) و T.F (اولیه ۷۳/۳ درصد و ۲۶/۷ درصد) اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $P>0.05$ ). میانگین سنی در بیماران گروه PCOS، ۴/۲ و در گروه T.F، ۲۸/۵ سال بوده که از نظر آماری بین دو گروه، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P=0.0007$ ). همچنین نتایج بررسی نشان داد که بین بیماران PCOS و T.F از نظر مدت زمان تحريك فاز فولیکولی از شروع HMG تا HCG، تعداد اووسیت‌های به دست آمده، طول مدت گرفتن GnRHa تا شروع HMG، تعداد آمپول‌های مصرفی HMG، تعداد جنین‌های تشکیل شده در هر فرد و تعداد جنین‌های انتقال یافته در هر فرد از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، جدول شماره ۱.

در رابطه با درصد وجود کیست بعد از دریافت بوسرلین، موارد آسپراسیون کیست، حاملگی بهازای انتقال جنین و سیکل‌های لغو شده اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. اما از نظر درصد بروز OHSS اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد، جدول شماره ۲.

شكل طولانی قرار گرفتند؛ به این صورت که از روز ۲۱ سیکل قبل، میزان  $500 \mu\text{g}$  روزانه GnRHa زیرجلدی دریافت گردد و بعد از دوهفته تجویز و حصول مهار تخدمان، میزان بوسرلین به  $200 \mu\text{g}$  کاهش یافته و گونادوتropin به صورت آمپول Pregonal Serono Italy or Humegoen Organon (Eragny Sur Epte Bp6 پایش توسط سونوگرافی (Aloka 600 Japan) و اندازه گیری سایز فولیکول‌های در حال رشد، میزان HMG کم یا زیاد می‌شود؛ بعد از مشاهده حداقل سه عدد فولیکول غالب (۱۸-۲۰ سانتی‌متر) (pregnayl N.U Organon OSS Holland) واحد عضلاتی تزریق گشته و بعد از ۴۸ ساعت تخمک گیری به صورت واژینال تحت هدایت سونوگرافی انجام شده و سپس با اضافه نمودن اسپرم در محیط آزمایشگاه بعد از ۴۸-۷۲ در صورت بروز لفاح و تقسیمات اولیه، انتقال جنین انجام می‌گرفت. هر دو گروه تحت حمایت فاز لوتال با آمپول پروژسترون به میزان ۱۰۰g روزانه عضلاتی قرار گرفته و نتایج باروری با اندازه گیری  $\beta$ HCG در روز ۹ و ۱۲ بعد از انتقال، سونوگرافی و مشاهده ساک حاملگی ارزیابی شد.

در بیماران PCOS که در جن تحريك تخمک گذاری در خطر بروز OHSS قرار می‌گرفتند، گونادوتropin ۳-۵ روز قطع شده و در صورت کاهش استرادیول HCG تزریق و سیکل داده می‌یافته و در غیر این صورت درمان قطع می‌شود. داده‌ها (سن، مدت ناباروری، نوع ناباروری، طول مدت گرفتن GnRHa تا شروع HMG، وجود کیست بعد از شروع بوسرلین، مدت فاز فولیکولی از شروع HMG تا HCG، تعداد اووسیت‌های بدست آمده، تعداد جنین‌های تشکیل شده و انتقال یافته و حاملگی) با استفاده از پرسشنامه از

طولانی مدت GnRHa بوده که مورد تأیید اکثر محققین است (۱۰، ۸، ۷، ۱).

نتایج تحقیق نشان داد که میزان حاملگی<sup>۱</sup> به ازای جنین منتقل شده (ET) در گروه PCOS ۲۰ درصد و در گروه T.F ۱۸ درصد بود که تفاوت معنی داری در دو گروه وجود نداشت. نتایج تحقیقات Homburg و همکاران (۱۹۹۳)، McDougall و همکاران (۱۹۹۳)، Dor و همکاران (۱۹۹۰) و Grochowski (۱۹۹۷) با پژوهش حاضر هم خوانی دارد (۱۱-۸، ۱۲).

در این مطالعه میانگین سن در گروه PCOS ۲۸/۵ و در گروه T.F ، ۳۲ سال بود که اختلاف سنی این دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ولی از آنجا که میزان باروری در سنین ۲۸ تا ۳۲ سال تفاوت چندانی ندارد (۱۴، ۱۳)، به نظر نمی رسد اثر مخدوش کنندگی این متغیر در پی امده باروری زیاد باشد. اما پیشنهاد می گردد در بررسی های دیگر، گروه های مختلف سنی، به طور مجزا مورد مقایسه قرار گیرند.

یافته های پژوهش نشان داد که بین دو گروه بیماران PCOS و T.F از نظر مدت زمان تحریک فاز فولیکولی (از شروع HMG تا HCG) اختلاف معنی داری وجود نداشت که با نتایج Engmann و همکاران (۱۹۹۹) هم خوانی دارد (۱۵).

نتایج تحقیق نشان داد بین اووسیت های به دست آمده در دو گروه PCOS و T.F تفاوت معنی داری وجود ندارد. تحقیقات Homburg و همکاران (۱۹۹۳) و Dougall همکاران (۱۹۹۳) (۱۲) و Salat و همکاران (۱۱)، نشان داد که تعداد اووسیت های به دست آمده در گروه بیماران PCOS بیشتر از گروه T.F است که با نتایج تحقیق حاضر هم خوانی ندارد که احتمالاً استفاده از پروتکل coasting (حذف HMG به مدت

جدول شماره ۱ : توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش بر حسب متغیرهای درمانی در دو گروه بیماران PCOS و T.F در موسسه رویان، سال ۱۳۷۷-۷۹

متغیرها	گروه		T.F n=۷۶	PCOS n=۲۴
	طول مدت گرفتن GnRHa تا شروع HMG	مدت زمان تحریک فاز فولیکولی از شروع HCG تا (روز)		
%۱۸	.۰/۴	۱۲/۶±۲/۰	۱۳/۳±۲/۰	
%۷۲	.۰/۲۳	۱۰/۹±۲/۲	۱۲/۳±۲/۰	
%۷۲	.۰/۱۶	۲۹/۱±۱۱/۰	۳۱/۱±۱۰/۰	
%۱۳	.۰/۶۱	۷/۷±۰/۷	۷/۷±۰/۷	تعداد اووسیت های به دست آمده
%۹	.۰/۹۶	۴/۶±۰/۶	۵/۱±۰/۵	تعداد جنین های شکل شده در مرفرد
%۲۴	.۰/۱۷	۲/۱±۰/۱	۲/۷±۰/۱	تعداد جنین های انتقال یافته در مرفرد

جدول شماره ۲ : توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش بر حسب پاسخ های درمانی در دو گروه بیماران PCOS و T.F در موسسه رویان، سال ۱۳۷۷-۷۹

متغیرها (درصد)	گروه		T.F n=۷۶	PCOS n=۲۴
	در حضور وجود کیست بعد از دریافت بوسرین	در حضور آسپراسیون کیست		
۱۶	.۰/۲۹	۲۳	۱۲/۱	
۱۰	.۰/۶۶	۱۰/۰	۲/۰/۳	در حضور HSS
۶۲	.۰/۰۰۴	۲/۷	۱/۷/۶	در حضور HSS
۳	.۰/۷۳	۱/۸	۲/۰	در حضور حاملگی به ازای انتقال جنین
۰	۱	۰/۹	۰	در حضور سیکل های کشل شده

\* اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده است.

در صورت عدم مراجعه بیمار، عدم پاسخ گویی مناسب به گونادوتروپین ها و یا استراديول کمتر از ۳۰۰ میلی گرم یا بیش تراز ۳۰۰۰ میلی گرم، سیکل، لغو شده محسوب شد.

## بحث

هدف این پژوهش، بررسی میزان باروری در بیماران با تخدمان پلی کیستیک (PCOS) و مقایسه آن با بیماران مبتلا به نازابی با عامل لوله ای (T.F) و عملکرد طبیعی تخدمان بود.

پروتکل درمانی انتخابی جهت تحریک تخمک گذاری کنترل شده<sup>۱</sup> (COH) در بیماران، پروتکل استاندارد

### 2. Pregnancy rate

### 1. Control Ovarian Hyperstimulation

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان اظهار نمود که ET و IVF در بیماران PCOS که به تحریک تخمک‌گذاری به روش معمولی پاسخ مناسب نداده و باوری صورت نگرفته است، جایگزین مناسبی است. ولی بیماران PCOS به علت داشتن شرایط خاص هورمونی، مستعد بروز سندروم OHSS می‌باشند. به همین دلیل رعایت نکات خاص محافظتی (مانند به کارگیری دارو با میزان کم، مپایش دقیق از طریق سونوگرافی، و اندازه‌گیری استرادیول) به منظور جلوگیری از بروز سندروم OHSS الزامی است.

قابل ذکر است بیماران PCOS با روش IVF و ET می‌توانند به طور مساوی یا حتی بیشتر از گروه‌های دیگر شانس حاملگی موفقیت‌آمیز داشته باشند.

### سپاسگزاری

از کلیه همکاران محترم پژوهشکده رویان به خصوص خانم‌ها، ملک‌زاده و روحبانی و آقایان؛ باستانی و عشرتی که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

حداقل ۳-۵ روز جهت کاهش سطح استرادیول سرم به منظور جلوگیری از لغو شدن سیکل‌های در خطر بروز (OHSS) باعث کاهش تعداد و کیفیت اووسیت‌های شاهد است و نیز می‌تواند ناشی از پایین بودن قدرت مطالعه حاضر باشد و نیز ممکن است علت این اختلاف بروز سندروم شدید تخدمان و رشد فولیکولی در بیماران PCOS نسبت به گروه T.F باشد. تعداد سیکل‌های لغو شده گروه PCOS صفر درصد و ۵/۹ T.F درصد بود. مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه PCOS و T.F از نظر تعداد جنین‌های تشکیل شده وجود نداشت که با تحقیقات Salat و همکاران (۱۹۹۰)، Dor و همکاران (۱۹۹۸) و Buleut و همکاران (۱۹۹۹) هم خوانی دارد.

یافته‌های تحقیق میزان بروز OHSS را (نوع متوسط) در گروه PCOS، ۱۷/۶ درصد و در گروه کنترل ۲/۷ درصد نشان داد که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار بود. این نتایج با نتایج تحقیقات Dougall و همکاران (۱۹۹۳) و Buleut و همکاران (۱۹۹۱) و Dale و همکاران (۱۹۹۹) هم خوانی دارد (۱۸، ۱۷، ۶).

### فهرست منابع

1. Speroff L, Glass R.H, Kase N.G. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th Edition, Baltimore:Lippincott Willims & Wilkins. 1999; pp 1097-133.
2. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. *Kistner's Gynecology& women's*. 7th Edition, ST. Louis Baltimore, Boston Philadelphia: Mosby co 1999; pp .
3. Keye WR, Chang RJ, Reber RW, Soules MR. *Infertility Evaluation and Treatment*.
4. Csemiczky G, Landgren BM, Fried G, Wramsby H. High tubal damage gradeis associated with low pregnancy rate in women undergoing IVF. *Hum Reprod*. 1996; 11: 2438-40.
5. Oehninger S, Scott R, Muasher SJ. Effect of the severity of tubo-ovarian disease and previous tubal surgery on the results

- of IVFand ET. *Fertile Steril.* 1989; 51: 126-30.
6. Buleut Urman, Margo R, Floker. The outcome of IVF & ET in women with pcosfailing to conceive after ovulation induction with exogenousgonadotropins. *Fertil Steril.* 1992; 57: 1269-1273.
7. Hughes E, Collin J, Vanderkerckhove P. GnRHa as an adjunct to gonadotropintherapy for clomiphene resistant PCOS. Cochrane Database syst Rev. 2000; 2CD 000097.
8. Grochowski D, Kulikowski M, Wolczynski S. The outcome of IVF program inwomen with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 1997; 11: 259-62.
9. Salat-Baroox J, Alvarez S, Antoine JM, Cornet D, Tibi C Plachot M. Result of IVF in the treatment of PCOD. *Hum Reprod.* 1998; 3: 331-5.
10. Turhan NO, Artini PG, D'Ambrogio G, Droghini F.A comparative study of three ovulation induction protocols in PCOD patients in an IVF, ET. *J. Assist Reprod Genet.* 1993; 10: 15-20.
11. Homburg R, Berkowitz D, Levey T, Feldberg D, Ashkenazi J, Ber-RafaelZ. IVF and ET for treatment of infertility associated with PCOS. *Fertil Steril.* 1993; 60: 858-63.
12. Mac Dougall MJ,Tan SL,Balen A,Jacobs HS. A controlled study comparingpatients with and without PCO undergoing IVF. *Hum Reprod.* 1993; 8: 233-70.
13. Osmanagaoglu .Cumulative delivery rates after ICIS in women aged >37 years. *Hum. Reprod.* 2002; 17(4): 940-944.
14. Auyeung Fertility treatment in the forty and older woman. *J Assist Reprod Genet.* 2001.18(12): 638-643.
15. Engmann L, Maconochie N, Sladkkevicius P. The out come of IVF treatmentin women with sonographic evidence of PCO morphology. *Hum Reprod.* 1999; 14: 167-171.
16. Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafel Z. The treatment of patients with PCOS by IVF and ET: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Hum Reprod.* 1990; 5: 816-8.
17. Dale PD, Tanbo T, Abyholm T. IVF in infertility women with PCOS. *Hum Reprod.* 1991; 6: 238-41.
18. Wada I, Matson PL, Troup SA. Assisted conception using buserelin and HMG in women with PCOS. *Br J Obstet Gynecol.* 1993; 100: 365-9.