

بررسی نتایج سیکل‌های ET-IVF در بیماران نازا با تخمدان‌های پلی‌کیستیک و بیماران با فاکتور لوله در مؤسسه رویان سال ۷۷-۷۹

مهناز اشرفی (M.D.)^{*} حوری صیرفی‌ان‌پور (M.Sc.)^{**} ژاله فاضل (M.D.)^{**}

چکیده

سابقه و هدف: ناباروری از مشکلات عمده جامعه بوده که گاهی در طولانی مدت، تداوم زندگی خانوادگی را تهدید می‌کند. از شایع‌ترین علل ناباروری در زنان، علل تخمدانی به خصوص سندرم پلی‌کیستیک می‌باشد. هدف از این تحقیق، بررسی نتایج سیکل‌های IVF-ET در دو گروه زنان نازا با علل تخمدان پلی‌کیستیک و گروه نازایی لوله‌ای می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این بررسی یک مطالعه کوهورت تاریخی است. پرونده ۳۳ بیمار مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک که به مدت ۶ سیکل کلومیفن دریافت کرده و به درمان پاسخ نداده بودند و ۷۶ بیمار که علت نازایی آن‌ها فقط مشکل لوله‌ای بود و در مؤسسه رویان (۷۹-۱۳۷۷) 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 تخمدان 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 نازایی 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 آسپیراسیون 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 ET و IVF از روش‌های موفقیت‌آمیز درمان ناباروری در بیماران با تخمدان پلی‌کیستیک که با روش‌های معمولی تحریک تخمک‌گذاری باردار نمی‌شوند، می‌باشد و اختلالات هورمونی این گروه از بیماران در نتایج، تأثیرگذار نیست.

واژه‌های کلیدی: IVF و ET، عامل لوله، تخمدان پلی‌کیستیک

✉ تهران: دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان اکبرآبادی

* متخصص زنان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

** دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تهران

تاریخ تصویب: ۸۳/۱۰/۱۶

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۱۰/۲۴

تاریخ دریافت: ۸۲/۹/۲

E. mail: info@. Royaninstitute. org

مقدمه

تحت درمان IVF، مسأله افزایش ناکافی LH^۵ می‌باشد که وقوع آن در بیماران PCOS بیش‌تر است. لذا این مسائل همیشه مطرح‌کننده این نکته بوده که آیا این بیماران شانس حاملگی کم‌تری نسبت به گروه‌های دیگر مانند نازایی با عمل لوله‌ای^۶ دارند (۶-۲)؟

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 تخمدان پلی‌کیستیک با افراد مبتلا به نازایی لوله‌ای در موسسه رویان (۷۹-۱۳۷۷) مقایسه گردیده است. پرونده ۳۳ بیمار مبتلا به PCOS و ۷۶ بیمار مبتلا به نازایی لوله ای (T.F) مورد بررسی قرار گرفت. اسپرموگرام شوهر در هر دو گروه در حد طبیعی بود.

معیار تشخیص بیماران PCOS، هیپرآندروژنیزم و عدم تخمک‌گذاری مزمن^۷ و بیماران با عامل لوله‌ای، هیستروسالپنگوگرافی^۸ (HSG) که با لاپاراسکوپي توسط متخصص تایید شده بود، بود.

در کلیه بیماران آزمایشات هورمونی (سطح FSH و LH، استرادیول، پرولاکتین و دی‌هیدروآندروستندین (DHEA) (روز سوم قاعدگی) و سونوگرافی روز سوم قاعدگی انجام گرفته و سپس تحت تحریک تخمدان با استفاده از ترکیبات مشابه هورمون‌های آزادکننده گونادوتروپین (GnRHa) (Superfact, Hoechst, AG, Germany/Allemagne) 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 تخمدان است که از شایع‌ترین این علل، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک^۱ (PCOS) می‌باشد (۱). PCOS یکی از علل عدم تخمک‌گذاری می‌باشد که میزان شیوع آن در دوره تولید مثل زنان، تقریباً ۵ درصد است. تشخیص آن براساس هیپرآندروژنیزم و عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌باشد (۲). درمان انتخابی در بیماران PCOS جهت تحریک تخمک‌گذاری، استفاده از داروهایی نظیر کلومیفن می‌باشد که در اکثر موارد با میزان بالای وقوع تخمک‌گذاری 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^۲ و ET^۳ برای آن‌ها توصیه می‌شود.

همواره در روش‌های درمانی IVF با ICSI^۴، 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 اکثر LH بسیار بالا بوده و بر تخمدان، رشد فولیکول و کیفیت اووسیت 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.

پرونده‌های 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 ($P=0/05$) معنی دار بود.

یافته‌ها

یافته‌ها از بررسی پرونده ۳۳ بیمار PCOS و ۷۶ بیمار T.F به دست آمد. میانگین مدت نازایی در زنان گروه PCOS ۳/۶ و در گروه T.F ۵/۲ و ۹/۱ سال و از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P<0/05$). هم چنین 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 معنی داری مشاهده نشد ($P<0/05$). میانگین سنی در بیماران گروه PCOS ۴/۲ و ۲۸/۵ و در گروه T.F ۵/۳ و ۳۲ سال بوده که از نظر آماری بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P=0/0007$). هم چنین نتایج بررسی نشان داد که بین بیماران PCOS و T.F از نظر مدت زمان تحریک 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 معنی داری وجود نداشت، جدول شماره ۱.

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

شکل طولانی قرار گرفتند؛ به این صورت که از روز ۲۱ سیکل قبل، میزان $500\mu\text{g}$ روزانه GnRHa زیرجلدی دریافت کرده و بعد از دوهفته تجویز و حصول مهار تخمدان، میزان بوسرلین به $200\mu\text{g}$ کاهش یافته و گنادوتروپین به صورت آمپول HMG Pregonal Serono Italy or Humegoon Organon) Eragny Sur Epte Bp6 (عدد روزانه شروع و با پایش توسط سونوگرافی (Aloka 600 Japan) و اندازه‌گیری سائز فولیکول‌های در حال رشد، میزان HMG کم یا زیاد می‌شد؛ بعد از مشاهده حداقل سه عدد فولیکول غالب (۲۰-۱۸ سانتی‌متر) HCG (pregnyl N.U Organon OSS Holland) به مقدار $10/000$ واحد عضلانی تزریق گشته و بعد از ۴۸ ساعت تخمک‌گیری به صورت واژینال تحت هدایت سونوگرافی انجام شده و سپس با اضافه نمودن اسپرم در محیط آزمایشگاه بعد از ۴۸-۷۲ در صورت بروز لقاح و تقسیمات اولیه، انتقال جنین انجام می‌گرفت. هر دو گروه تحت حمایت فاز لوتئال با آمپول پروژسترون به میزان 100g روزانه عضلانی قرار گرفته و نتایج باروری با اندازه‌گیری βHCG در روز ۹ و ۱۲ بعد از انتقال، سونوگرافی و مشاهده ساک حاملگی ارزیابی شد.

در بیماران PCOS که در حین تحریک تخمک‌گذاری در خطر بروز OHSS قرار می‌گرفتند، گنادوتروپین ۳-۵ روز قطع شده و در صورت کاهش استرادیول HCG تزریق و سیکل ادامه می‌یافته و در غیر این صورت درمان قطع می‌شد. 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

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

متغیرها	گروه	PCOS n=۳۳	T.F n=۷۶	P-value	Power
طول مدت گرفتن GnRHa تا شروع HMG (روز)		۱۳/۳±۳/۵	۱۲/۷±۲/۵	۰/۴	۱۸٪
مدت زمان تحریک فاز فولیکولی از شروع HMG تا HCG (روز)		۱۲/۳±۲/۸۳	۱۰/۹±۳/۲	۰/۲۳	۶۲٪
تعداد آمپول‌های HMG مصرفی		۳۱/۸±۱۰/۸	۲۹/۱±۱۱/۰۵	۰/۱۶	۲۲٪
تعداد اووسیت‌های به دست آمده		۷/۷±۵/۷	۶/۷±۵/۷	۰/۴۱	۱۳٪
تعداد جنین‌های تشکیل شده در هر فرد		۵/۱±۴/۵	۴/۷±۳/۶	۰/۹۶	۹٪
تعداد جنین‌های انتقال یافته در هر فرد		۲/۷±۱/۴	۳/۰±۱/۳	۰/۱۷	۲۴٪

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

متغیرها (درصد)	گروه	PCOS n=۳۳	T.F n=۷۶	P-value	Power
درصد وجود کیست بعد از دریافت بوسرلین		۱۲/۱	۲۳	۰/۲۹	۱۶٪
درصد موارد آسپراسیون کیست		۳/۰۳	۱۰/۵	۰/۴۴	۱۰٪
درصد بروز OHSS		۱۷/۶	۲/۷	۰/۰۰۴	۶۲٪
درصد حاملگی به ازای انتقال جنین		۲۰	۱۸	۰/۷۳	۳٪
درصد سیکل‌های کسب شده		۰	۵/۹	۱	۵٪

* اختلاف از نظر آماری معنی دار بوده است.

در صورت عدم مراجعه بیمار، عدم پاسخ‌گویی مناسب به گونادوتروپین‌ها و یا استرادیول کم‌تر از ۳۰۰ میلی‌گرم یا بیش‌تر از ۳۰۰۰ میلی‌گرم، سیکل، لغو شده محسوب شد.

بحث

هدف این پژوهش، بررسی میزان باروری در بیماران با تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) و مقایسه آن با بیماران مبتلا به نازایی با عامل لوله‌ای (T.F) و عملکرد طبیعی تخمدان بود.

پروتکل درمانی انتخابی جهت تحریک تخمک‌گذاری کنترل شده^۱ (COH) در بیماران، پروتکل استاندارد

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

نتایج تحقیق نشان داد که میزان حاملگی^۲ به ازای جنین منتقل شده (ET) در گروه PCOS ۲۰ درصد و در گروه T.F، ۱۸ درصد بود که تفاوت معنی‌داری در دو گروه وجود نداشت. نتایج تحقیقات Homburg و همکاران (۱۹۹۳)، McDougall و همکاران (۱۹۹۳)، Dor و همکاران (۱۹۹۰) و Grochowski و همکاران (۱۹۹۷) با پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد (۱۳، ۸-۱۱).

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 معنی‌دار بود ولی از آن‌جا که میزان باروری در سنین ۲۸ تا ۳۲ سال تفاوت چندانی ندارد (۱۳، ۱۴)، به نظر نمی‌رسد اثر مخدوش‌کنندگی این متغیر در پی‌آمد باروری زیاد باشد. اما پیشنهاد می‌گردد در بررسی‌های دیگر، گروه‌های مختلف سنی، به طور مجزا مورد مقایسه قرار گیرند.

یافته‌های 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 معنی‌داری وجود نداشت که با نتایج Engmann و همکاران (۱۹۹۹) هم‌خوانی دارد (۱۵).

نتایج تحقیق نشان داد بین اووسیت‌های به دست آمده در دو گروه PCOS و T.F تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. تحقیقات Homburg و همکاران (۱۹۹۳) (۱۱)، Dougall و همکاران (۱۹۹۳) (۱۲) و Salat و همکاران (۱۹۹۸) (۹) نشان داد که تعداد اووسیت‌های به دست آمده در گروه بیماران PCOS بیش‌تر از گروه T.F است که با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی ندارد که احتمالاً استفاده از پروتکل coasting (حذف HMG به مدت

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان اظهار نمود که IVF و ET در بیماران PCOS که به تحریک تخمک‌گذاری به روش معمولی پاسخ مناسب نداده و باروری صورت نگرفته است، جایگزین مناسبی است. ولی بیماران PCOS به علت داشتن شرایط خاص هورمونی، مستعد بروز سندرم OHSS می‌باشند. به همین دلیل رعایت نکات خاص محافظتی (مانند به کارگیری دارو با میزان کم، پایش دقیق از طریق سونوگرافی، و اندازه‌گیری استرادیول) به منظور جلوگیری از بروز سندرم 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؛ باغستانی 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 اووسیت‌ها شده است و نیز می‌تواند ناشی از پایین بودن قدرت مطالعه حاضر باشد و نیز ممکن است علت این اختلاف بروز سندرم Partial Empty Follicle Syndrom بر اثر عکس‌العمل‌های شدید تخمدان و رشد فولیکولی در بیماران PCOS نسبت به گروه T.F باشد. تعداد سیکل‌های لغو شده گروه PCOS صفر درصد و T.F ۵/۹ 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 (۱۹۹۸)، (۹)، Dor و همکاران (۱۹۹۰)، (۱۶) و Buleut و همکاران (۱۹۹۹)، (۶) هم‌خوانی 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) Dale و همکاران (۱۹۹۱)، Buleut و همکاران (۱۹۹۹) و Wada و همکاران (۱۹۹۳) هم‌خوانی دارد (۱۸، ۱۷، ۶).

فهرست منابع

1. Speroff L, Glass R.H, Kase N.G. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th Edition, Baltimore: Lippincott Williams & 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*. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1995.
4. Csemiczky G, Landgren BM, Fried G, Wramsby H. High tubal damage grade is associated with low pregnancy rate in women undergoing IVF. *Hum Reprod*. 1996; 11: 2438-40.
5. Oehninger S, Scatt R, Muasher SJ. *Effect of the severity of tubo-ovarian disease and previous tubal surgery on the results*

- of IVF and ET. *Fertile Steril.* 1989; 51: 126-30.
6. Buleut Urman, Margo R, Floker. The outcome of IVF & ET in women with pcos failing to conceive after ovulation induction with exogenous gonadotropins. *Fertil Steril.* 1992; 57: 1269-1273.
 7. Hughes E, Collin J, Vanderkerckhove P. GnRHa as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene resistant PCOS. *Cochrane Database syst Rev.* 2000; 2CD 000097.
 8. Grochowski D, Kulikowski M, Wolczynski S. The outcome of IVF program in women 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-Rafael Z. 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 comparing patients 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, Sladkevicius P. The outcome of IVF treatment in women with sonographic evidence of PCO morphology. *Hum Reprod.* 1999; 14: 167-171.
 16. Dor J, Shulman A, Levran D, Ben-Rafael 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.