REVIEW ARTICLE

Recent advances of the egg's freezing: An overview

Faranak Aghaz[1],
Mozafar Khazaei[2]

[1] PhD Student in Molecular Cell Biology, Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2] Professor, Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received November 6, 2017 ; Accepted February 12, 2018)

Abstract

It is now more than three decades since the first live birth from oocyte cryopreservation. At present, oocyte cryopreservation has become a major component of Assisted Reproductive technologies (ART). Across the world, there is an increasing demand, especially for so-called 'social egg freezing' that allows women to preserve their fertility in anticipation of age-related fertility decline. The purpose of this review article was to investigate the current status of oocyte cryopreservation, common techniques, success rate, clinical applications, the rise of elective oocyte cryopreservation, and future implications. A systematic search was performed using Web of Science and PubMed databases for articles published between January 1980 and December 2015. Keywords used included 'egg freezing', 'oocyte freezing', 'oocyte cryopreservation', 'oocyte vitrification', and 'fertility preservation'. Recently, due to many reasons, including resolving age-related infertility in women the success rate of oocyte cryopreservation by vitrification has risen and IVF pregnancy rates are now similar to those achieved by fresh oocytes, therefore a remarkable increase is seen in oocyte cryopreservation cycles around the world. Oocyte cryopreservation (vitrification), especially social egg freezing is one of the best choices in women and girls with cancer who are at risk of losing fertility due to chemotherapy and radiation therapy, reproductive problems, premature ovaries, and also in women with chronic illnesses.

Keywords: Oocyte, Cryopreservation, Vitrification, Fertility Preservation

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (164): 192-213 (Persian).

* **Corresponding Author: Mozafar Khazaei -** Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran (E-mail: mkhazaei1345@yahoo.com)

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۴ شهریور سال ۱۳۹۷ (۲۱۳-۱۹۲)

پیشرفت های اخیر در انجماد تخمک: یک مطالعه مروری

فرانک آغاز[۱]
مظفر خزاعی[۲]

چکیده

بیش از سه دهه از اولین تولد حاصل از لقاح تخمک منجمد شده می گذرد. در حال حاضر انجماد تخمک یک تکنیک تکمیلی مهم در مراکز ناباروری محسوب می شود. در سراسر جهان تقاضا برای انجماد تخمک، به ویژه انجماد تخمک اجتماعی "Social egg freezing" برای حفظ باروری در محدوده خارج از سن باروری، افزایش یافته است. بنابراین هدف از انجام این مقاله مروری، بررسی وضعیت اخیر انجماد تخمک، تکنیک‌های رایج، میزان موفقیت، کاربردهای بالینی، معرفی انجماد تخمک انتخابی و پیامدهای آینده آن است. یک جستجوی سیستماتیک در نشریات علمی Web of Science و PubMed از ژانویه سال ۱۹۸۰ تا دسامبر ۲۰۱۶ انجام شد. کلمات کلیدی مورد استفاده در این جستجوی منظم شامل 'egg freezing'، 'oocyte freezing'، 'oocyte cryopreservation'، 'oocyte vitrification'، 'fertility preservation' بود. اخیراً در سراسر جهان و به دلایل متنوع از جمله حذف ناباروری وابسته به سن در زنان، افزایش میزان موفقیت نسبی حاصل از انجماد تخمک با استفاده از روش انجماد شیشه ای و یکسان بودن نرخ بارداری حاصل از لقاح آزمایشگاهی تخمک منجمد شده و تازه، تقاضا برای انجماد تخمک در اکثر مراکز ناباروری افزایش قابل توجهی یافته است. یکی از بهترین گزینه‌ها، برای حفظ باروری در زنان و دختران مبتلا به سرطان که در معرض خطر از دست دادن باروری به دلایل شیمی درمانی و اشعه درمانی، مشکلات تولید مثلی، تخمدان‌های نارس و هم‌چنین زنانی که به بیماری‌های مزمن مبتلا هستند، انجماد تخمک به روش شیشه‌ای، به ویژه «انجماد تخمک اجتماعی» است.

واژه های کلیدی: تخمک، انجماد، انجماد شیشه‌ای، حفظ باروری

مقدمه

در سالیان اخیر، حفظ باروری زنان به خصوص در مواردی که بافت‌های تولید مثلی و قدرت باروری فرد در معرض خطر قرار می گیرد، از اهمیت زیادی برخوردار است. به همین دلیل بیماران سرطانی پیش از آن‌که در طی مراحل شیمی درمانی و پرتودرمانی لگنی دچار نازایی یا کاهش قدرت باروری شوند، جوانانی که هنوز ازدواج نکرده‌اند و فرزندی ندارند و تمامی افرادی که قدرت باروری دارند اما به هر دلیلی نمی توانند یا نمی‌خواهند بچه‌دار شوند و نگران آن هستند که در آینده، هنگامی که شرایط مناسب برایشان فراهم شد، قدرت باروری‌شان را از دست میدهند یا نه. با توجه به پیشرفت‌های شگرفی که در علم کرایوبیولوژی صورت گرفته، بشر توانسته از روش‌های متنوع آن در نگهداری گامت‌ها و جنین در جهت حفظ باروری بهره بگیرد. اگر چه در مراکز

مولف مسئول: مظفر خزاعی– کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری E-mail: mkhazaei1345@yahoo.com
۱. دانشجوی دکتری سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۸/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۶/۸/۲۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۱۱/۲۳

مراکز ناباروری، تکنیک انجماد جنین و اسپرم به خوبی تثبیت شده است، اما هنوز پروتکل ثابت برای انجماد تخمک وجود ندارد. با این حال، انجماد تخمک به‌طور قابل توجهی نگرانی‌های اخلاقی، قانونی و شرعی مربوط به انجماد جنین را برطرف می‌کند، به همین دلیل این روش در بسیاری از جوامع به انجماد جنین ترجیح داده می‌شود(۱).از زمان تولد نخستین فرزند حاصل از تخمک منجمد در استرالیا در سال ۱۹۸۶ (۲)، پیشرفت‌های بسیاری در این زمینه صورت‌گرفته است. درحال حاضر، روش‌های انجماد تخمک، بهبود یافته و میزان موفقیت حاصل از این تکنیک به عنوان گزینه مناسب برای درمان بیماران با علایم متنوع پزشکی و اجتماعی، به ویژه برای حذف نا باروری وابسته به سن، استفاده می‌شود.

مواد و روش ها

در این مقاله مروری به بررسی وضعیت اخیر انجماد تخمک، تاریخچه آن، تکنیک‌های رایج، کاربردهای کلینیکی و فواید بهره‌گیری از آن پرداخته شده است. یک جستجوی سیستماتیک درنشریات علمیWeb of Science و PubMed از ژانویه سال ۱۹۸۰ تا دسامبر ۲۰۱۶ انجام شد. کلمات کلیدی مورد استفاده در این جستجوی شامل egg freezing، oocyte freezing، oocyte cryopreservation، oocyte vitrification، fertility preservation بود. پس از بازیابی عناوین مرتبط، خلاصه مقالات منتخب توسط تیم تحقیق بررسی و سپس مقالات نهایی انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند.

تاریخچه انجماد تخمک

اولین بارداری موفق در پی انجماد تخمک با استفاده از تکنیک‌های انجماد آهسته و سریع، در اواخر دهه ۱۹۸۰ به دست آمد(۳). در سال‌های اولیه معرفی انجماد تخمک، برخی ویژگی‌های تخمک از جمله نسبت پایین سطح به حجم وحساسیت بالا به شکل‌گیری کریستال‌های یخ داخل سلولی و هم‌چنین عدم وجود تکنیک‌های پیشرفته و میزان موفقیت پایین، باعث ایجاد یکسری نگرانی‌ها در این رشته شد. مقالات اولیه، دلیل اصلی موفقیت پایین انجماد تخمک را، ویژگی‌های نفوذپذیری غشاء تخمک انسان همراه با دیگر پارامترهای بیوفیزیکی و هم‌چنین اثرات منفی انجماد بر ثبات میکروتوبول و میکروفیلامنت‌ها در تخمک پستانداران (که برای تفکیک کروموزومی طبیعی حیاتی‌اند) بیان کردند(۴). سخت بودن ناحیه شفاف تخمک (zona pellucida) و نرخ لقاح آزمایشگاهی پایین پس از ذوب، از دیگر مشکلات مرتبط با انجماد تخمک بود. بعد از پیشرفت‌های چشمگیر در این زمینه، متون علمی پیشنهاد دادند که تخمک انسان به‌طور بالقوه پتانسیل حفظ مورفولوژی و یکپارچگی کروموزومی بعد از انجماد را دارد. با این حال، هنوز پروتکل ثابت برای انجماد تخمک وجود ندارد. تحقیقات در زمینه انجماد تخمک به دلیل وجود محدودیت های قانونی پیرامون ذخیره‌سازی جنین، به ویژه در زمان تشدید مخالفت با انجماد جنین در ایتالیا(۴) شتاب گرفت. با معرفی تکنیک انجماد شیشه ای به عنوان یک جایگزین مناسب برای انجماد آهسته، آسیب وارد شده به ساختار داخلی تخمک در طی پروسه انجماد کاهش یافت. این امر منجر به افزایش میزان موفقیت حاصل از لقاح آزمایشگاهی تخمک منجمد_ذوب شد. علاوه بر این، معرفی تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI: Intracytoplasmic sperm injection) باعث برطرف شدن مشکلات لقاح به دلیل سختی ناحیه شفاف شد(۵). در پی این نتایج امیدوار کننده، در سال ۲۰۰۰، سازمان لقاح و جنین شناسی انسانی (HFEA: Human Fertilisation and Embryology Authority) در انگلستان، اجازه استفاده از تخمک منجمد برای درمان ناباروری را صادر کرد(۶). سپس در سال ۲۰۱۱، انجمن آمریکایی پزشکی تولید مثل (ASRM: American Society for Reproductive Medicine) در پی چهار کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) Randomized controlled trials ثابت کرد که نرخ

لقاح و بارداری حاصل از لقاح آزمایشگاهی تخمک منجمد شده به وسیله انجماد شیشه ای و تخمک تازه بسیار مشابه است(۷). این گزارشات مقدمه‌ای برای استفاده از انجماد تخمک در مراکز ناباروری سراسر جهان شد.

مواد محافظ سرما

انجماد شامل حفظ سلول و بافت برای مدت زمان طولانی در دمایی زیر صفر درجه سانتی‌گراد است. مواد محافظ سرما (Cryoprotectant) ترکیباتی هستند که با جلوگیری از تشکیل یخ باعث کاهش تخریب‌های انجماد می‌شوند. این ترکیبات را می‌توان بر اساس توانایی آن‌ها در عبور از غشای سلول به دو گروه نفوذپذیر و نفوذناپذیر تقسیم‌بندی کرد. مواد محافظ سرما نفوذپذیر شامل [(دی متیل سولفوکساید (DMSO)، گلیسرول، اتیلن گلیکول (EG)، ۱، ۲ پروپانیدیول (PROH)] و مواد محافظ سرما نفوذناپذیر مثل ساکارز، گلوکز، فروکتوز و ترهالوز می‌باشند. مواد محافظ سرما متنوعی از جمله دی‌متیل سولفوکسید، اتیلن‌گلیکول و ساکارز در پروتکل انجماد تخمک مورد استفاده قرار می‌گیرند(۸) که در دهه اخیر از میان این مواد، اتیلن گلیکول، به دلیل نفوذپذیری بالا و سمیت متوسط، به عنوان یک ماده محافظ سرمای استاندارد برای انجماد تخمک کاربرد فراوانی داشته است(۹). اما بر اساس نتایج مطالعات اخیر، مخلوط حاوی نسبت مساوی از دی‌متیل سولفوکسید و اتیلن گلیکول، بیش‌ترین اثربخشی را به عنوان یک مخلوط محافظ سرمای مناسب در پروتکل‌های انجماد تخمک انسان نشان می‌دهد. زیرا دی متیل سولفوکسید باعث افزایش نفوذپذیری اتیلن گلیکول می‌شود(۱۰). به همین دلیل امروزه این مخلوط، پرکاربردترین ماده محافظ سرما، برای انجماد تخمک، در مراکز ناباروری می‌باشد.

تکنیک های انجماد تخمک

تاکنون دو تکنیک اساسی، تکنیک انجماد آهسته (slow- freezing) یا پروتکل اولیه انجماد تخمک و تکنیک انجماد شیشه‌ای (vitrification)، برای تخمک انسان معرفی شده است. در طی فرایند انجماد آهسته، سلول‌ها در معرض غلظت کمی از مواد محافظ سرما قرار می‌گیرند و کاهش دمای به آهستگی رخ می‌دهد. در این روش تخمک ابتدا تا دمای ۵- یا ۷- درجه سانتی‌گراد خنک می‌شود که در این مرحله تعادل سازی و تشکیل کریستال یخ رخ می‌دهد. سپس به آرامی و با سرعت ۰/۳ تا ۰/۵ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه سرد می‌شود، تا زمانی که به دمای ۳۰- تا ۶۰- درجه سانتی‌گراد برسد. پس از آن با سرعت ۱۰- درجه سانتی‌گراد در دقیقه در دمای ۱۵۰- سردتر شده و در نهایت در نیتروژن مایع ۱۹۶- ذخیره می‌شوند. امروزه در مراکز ناباروری متعدد از پروتکل‌های متفاوتی برای تکنیک انجماد آهسته تخمک استفاده می شود که یکی از معتبرترین آن‌ها پروتکل Fabbri و همکاران می‌باشد(۱۱). در این روش، تخمک‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در محیط انجمادی مکمل شده با ۳۰ درصد سرم و ۱/۵ مولار ۱،۲-پروپانیدیول قرار گرفته و سپس به قطرات بعدی محیط انجمادی حاوی ۳۰ درصد سرم، ۱/۵ مولار ۱،۲-پروپانیدیول و ۰/۳ مولار ساکاروز منتقل می‌شوند. پس از گذشت ۱۰ دقیقه، روی هر نی انجمادی، دو تا سه تخمک قرار می‌گیرد و پس از سیلد شدن آن‌ها، وارد پروسه انجماد آهسته می‌شود. بدین صورت که تخمک ابتدا تا دمای ۵- یا ۷- درجه سانتی‌گراد، با سرعت ۲- درجه سانتی‌گراد در دقیقه خنک می شوند و پس از قرار گرفتن نی‌های انجمادی به مدت ۱۰ دقیقه در دما ۷ -درجه سانتی‌گراد، خنک‌سازی با سرعت ۰/۳ درجه سانتی‌گراد بر دقیقه تا دمای ۳۳ - درجه سانتی‌گراد ادامه می‌یابد. در نهایت تخمک‌ها به ازت مایع منتقل شده و برای چندین سال در دمای ۱۹۶- درجه سانتی‌گراد قابل نگهداری می‌باشند. یخ‌گشایی نیز با قرار دادن نی‌های انجمادی حاوی تخمک‌های منجمد شده در دمای اتاق به مدت ۴۰ ثانیه و سپس غوطه ور نمودن آن‌ها در دمای ۳۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه انجام می‌شود. سپس

تخمک‌ها به صورت متوالی به شش قطره متوسط محیط کشت مکمل شده با غلظت نزولی ۱،۲-پروپانیدیول و ساکاروز (۵ دقیقه در هر قطره) برای حذف این مواد محافظ سرما، شستشو داده می‌شوند. به گونه‌ای که قطره ششم حاوی محیط کشت به تنهایی می‌باشد. در نهایت تخمک‌ها در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای ۲ تا ۳ ساعت کشت قبل از ICSI قرار داده می‌شود. اگرچه تغییرات متعددی روی پروتکل‌های اولیه انجماد آهسته انجام گرفت تا به میزان موفقیت بالاتری منجر شود، اما هنوز هم نگرانی‌های در استفاده بالینی از این روش وجود دارد. بر اساس مطالعات، میزان موفقیت حاصل از لقاح تخمک منجمد شده به روش انجماد آهسته به‌طور معنی‌داری کم‌تر از تخمک تازه است(۸). انجماد شیشه‌ای به معنای انجماد سریع یک محلول در دمای بسیار پایین (۱۹۶- درجه سانتی‌گراد) و بدون ایجاد هیچ‌گونه کریستال یخ درون سلولی است. در تکنیک انجماد شیشه‌ای، سلول‌ها در معرض غلظت بالای از مواد محافظ سرما قرار می‌گیرند. بنابراین خطر تشکیل کریستال‌های یخ درون سلولی در این تکنیک به حداقل می‌رسد(۱۲). در انجماد شیشه‌ای تخمک، اتیلن گلیکول به دلیل سمیت پایین و قدرت عبور بالا از ناحیه شفاف و غشای سلولی تخمک، بیش‌تر از همه به عنوان ماده محافظ سرما استفاده می‌شود. بر خلاف تکنیک انجماد آهسته، نرخ خنک‌سازی در این تکنیک ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰ درجه سانتی‌گراد در هر دقیقه، قبل از غوطه ور شدن در نیتروژن مایع می‌باشد. اگر چه در مراکز ناباروری، تکنیک انجماد شیشه‌ای تخمک به وسیله کیت‌های انجماد شیشه‌ای و بر اساس دستورالعمل‌های شرکت‌های سازنده انجام می‌گیرد، اما پایه و اساس انجماد شیشه‌ای به طور خلاصه در این بخش ذکر می‌شود. در تکنیک انجماد شیشه‌ای، تخمک‌ها پس از قرارگیری در محیط تعادل حاوی ۷/۵ درصد اتیلن گلیکول و ۷/۵ درصد پروپانیدیول به مدت ۵ دقیقه، به محیط انجمادی حاوی ۱۵ درصد اتیلن گلیکول و ۱۵ درصد پروپانیدیول و ۵ مولار ساکارز برای ۴۵ تا ۶۰ ثانیه منتقل می‌شوند(۱۳). سپس تخمک‌ها روی کرایوتاپ قرار گرفته و بلافاصله به نیتروژن مایع منتقل می‌شوند. برای انجام یخ گشایی، براساس دستورالعمل‌های کیت، کرایوتاپ حاوی تخمک منجمد شده پس از قرارگیری در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۱ دقیقه، به طور مستقیم به محیط یخ‌گشایی حاوی ۱ مولار ساکارز، محیط‌های رقیق‌کننده حاوی ۰/۵ مولار ساکاروز، محیط رقیق‌کننده حاوی ۰/۲۵ مولار ساکارز و سپس محیط شستشو منتقل می‌شود. در نهایت پس از انکوبه شدن تخمک‌های فریز-ذوب به مدت ۲ تا ۳ ساعت، میزان زنده مانی تخمک‌ها بر اساس مورفولوژی کامل بودن غشای تخمک مورد بررسی قرار می‌گیرد. روش انجماد شیشه‌ای به سرعت به عنوان یک روش مهم جهت جایگزینی روش‌های سنتی انجماد مورد توجه قرار گرفت. این روش امروزه در مراکز ناباروری برای انجماد جنین، تخمک و بافت قشری تخمدان بیش‌تر مورد توجه است زیرا روش انجماد شیشه‌ای به سلول‌ها یا بافت انجمادی آسیب کم‌تری وارد کرده و تأثیرات مخرب کم‌تری بر بقا و توانایی تکوین این سلول‌ها دارد. دو سیستم اصلی برای انجام تکنیک انجماد شیشه‌ای وجود دارد: انجماد شیشه‌ای باز و بسته. تکنیک انجماد شیشه‌ای باز شامل تماس مستقیم بین تخمک و نیتروژن مایع، با استفاده از دستگاه‌های حامل باز مانند لوله‌های موئینه (capillary glasses)، دستگاه کوپر (cooper device)، استراوهای کشیده (pulled straws)، کرایوتاپ (Cryotop) و لوپ‌ها (loops) می‌باشد تا حجم محلول انجمادی کاهش یافته و تشکیل کریستال یخ به صورت چشمگیری کاهش یابد(۸). با این حال اگر نیتروژن مایع به‌طور تصادفی آلوده شود این سیستم‌ها نمی‌توانند خطر آلودگی با میکروارگانیسم‌ها را کاهش دهند. در مقابل در تکنیک انجماد شیشه‌ای بسته (Straw-in-Straw)، سیستم‌های حامل بسته شامل کرایوتیپ (Cryotip) و کرایوپیت (Cryopette) وجود دارد که با طراحی خاص

خود از تماس مستقیم سلول و بافت با نیتروژن مایع جلوگیری می‌کند. این سیستم‌ها می‌توانند خطر آلودگی با میکروارگانیسم‌ها را کاهش دهند، اما سبب کاهش سرعت سرد شدن می‌شود(۱۴). کرایوتیپ یک لوله مویینی بسیار باریک است که می‌تواند پس از قرارگیری حداقل محلول حاوی تخمک مهر و موم شود؛ بر این اساس، هیچ‌گونه تماس مستقیم بین تخمک با نیتروژن مایع وجود ندارد. این روش برای انجماد جنین‌های انسان به‌طور موفقیت‌آمیزی مورد استفاده قرار گرفته است، اما میزان توسعه اولیه جنینی در تخمک منجمد شده با این روش در مقایسه با روش کرایوتاپ کاهش می‌یابد(۱۵). یکی دیگر از مزایای روش کرایوتاپ، امکان جداسازی فازهای خنک‌کننده و ذخیره است. به عبارت دیگر در روش کرایوتاپ می‌توان مرحله خنک‌کنندگی را در حجم کمی از نیتروژن مایع استریل انجام داد و پس از سیلد کردن انتهای کرایوتاپ، آن را در تانک ازت نگهداری کرد. به همین دلیل مطالعات بیش‌تری برای اثبات برتری تکنیک‌های مذکور برای انجماد تخمک مورد نیاز است.

مقایسه تکنیک انجماد آهسته و شیشه ای

در تکنیک انجماد آهسته یا پروتکل اولیه انجماد تخمک، تغییر حالت مایع به جامد به آرامی و با کاهش دمای کنترل شده صورت می‌گیرد، در حالی که در تکنیک انجماد شیشه‌ای، کاهش دما سریع و سیتوپلاسم سلول از حالت مایع به شکل جامد بی‌نظم غیرکریستالی در می‌آید. با وجود این که در انجماد آهسته و شیشه‌ای از مواد محافظ سرمای مشابه استفاده می‌شود، اما در غلظت این مواد محافظ سرما تفاوت زیادی وجود دارد. به گونه‌ای که، برای انجماد آهسته، غلظت مواد محافظ سرما به ۱ تا ۲ مول محدود می‌شود؛ اما در انجماد شیشه‌ای این مقدار تا ۵ مول نیز افزایش می‌یابد. انجماد آهسته، یک روش زمانبر است و نیازمند تجهیزات گران قیمت می‌باشد، در حالی که انجماد شیشه‌ای، یک تکنیک سریع و مقرون به صرفه است که در مقایسه با انجماد آهسته، نیاز به وسایل گران قیمت ندارد، اما هنوز مشکلاتی مثل سمیت مواد محافظ سرما و خطر آلودگی‌ها باقی است(۱۶). هرچند اکثر مطالعات نشان می‌دهد که میزان بقای تخمک‌های منجمد شده به روش انجماد شیشه‌ای نسبت به تخمک‌هایی که پروتکل‌های انجماد آهسته را تجربه کرده‌اند بیش‌تر است، اما مطالعات محدودی در مورد مقایسه هر دو روش به طور مستقیم (۱۷،۵) وجود دارد. بر اساس جستجوی منابع علمی، تنها یک مطالعه کلینیکی میزان بارداری حاصل از لقاح تخمک منجمد شده به روش انجماد آهسته را با انجماد شیشه ای مقایسه کرده است. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، انجماد شیشه ای باعث افزایش زنده ماندنی تخمک (۸۱ درصد در مقابل ۶۷ درصد) و میزان لقاح (۷۷ درصد در مقابل ۶۷ درصد) در مقایسه با انجماد آهسته می‌شود(۵). به طور مشابه، مطالعه دیگری نشان داد که میزان بقا، تسهیم و توسعه بلاستوسیست در لقاح تخمک منجمد شده به روش انجماد شیشه‌ای بهبود میابد، اما میزان بارداری، به عنوان پیامد حاصل از انتقال این جنین‌ها را، ارزیابی نمی‌کند(۱۸). با این وجود، امروزه برخی از کلینیک‌ها میزان موفقیت در لقاح تخمک منجمد شده به هر دو روش انجماد شیشه ای و آهسته را یکسان گزارش می‌کنند(۱۹)، بنابراین این احتمال وجود دارد استفاده از پروتکل‌های مختلف، دلیل اصلی اختلاف در میزان موفقیت‌های گزارش شده در کلینیک‌های مختلف است. براساس مطالعات، انجماد تخمک به روش شیشه‌ای بر خلاف انجماد آهسته، منجر به بهبود میزان زنده ماندن تخمک پس از یخ‌گشایی، لقاح، رشد و توسعه اولیه جنینی می‌شود. زیرا روش انجماد آهسته در مقایسه با انجماد شیشه‌ای، باعث آزاد شدن گرانول‌های قشری، شکستن کروموزوم‌ها و در نهایت سفتی ناحیه شفاف و کاهش باروری تخمک می‌شود(۲۰). بنابراین تکنیک انجماد شیشه ای برای تخمک، برتر از روش انجماد آهسته است.

مقایسه انجماد شیشه ای بسته و باز

مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، نرخ موفقیت مشابه‌ای بین لقاح آزمایشگاهی تخمک منجمد شده با تکنیک انجماد شیشه‌ای باز و تخمک تازه گزارش کردند(۲۱). هم‌چنین نگرانی‌هایی با توجه به پتانسیل آلودگی متقاطع بین تخمک و نیتروژن مایع در مورد سیستم انجماد شیشه‌ای باز مطرح شده است. برای جلوگیری از خطر بالقوه آلودگی با میکروارگانیسم‌ها، استریلیزاسیون نیتروژن مایع با استفاده از نور ماوراء بنفش و یا ذخیره‌سازی تخمک در بخار نیتروژن مایع، با چگالی کم‌تر از آلاینده‌های هوای محیط پیرامون و ظروف ذخیره‌سازی قبل از روند انجماد شیشه‌ای، توصیه می‌گردد(۲۲). پژوهشگران به عنوان یک راه حل قوی‌تر برای از بین بردن نگرانی آلودگی‌ها، روش انجماد شیشه‌ای بسته را ارائه کردند(۲۳). سپس با قرار دادن وسایل مورد استفاده در هر دو روش باز و بسته در معرض نیتروژن مایع آلوده، دریافتند که وسایل مورد استفاده در روش بسته عاری از آلودگی باکتریایی بود، درحالی که در ۴۵ درصد از وسایل مورد استفاده در سیستم باز، آلودگی باکتریایی وجود داشت. با این وجود، در سال ۲۰۱۱، نگرانی‌های جدیدی در مورد اثربخشی انجماد شیشه‌ای با سیستم بسته مطرح شد. براساس مطالعه Bonetti و همکاران(۲۴) در استفاده از روش انجماد شیشه‌ای بسته، حفظ فراساختار تخمک به خوبی سیستم‌های باز نیست. هم‌چنین نتایج مطالعه دیگری نشان داد که نرخ لقاح، تسهیم و میزان بارداری کلنیکی در انجماد شیشه‌ای بسته کاهش می‌یابد(۲۵). در مقابل، مطالعات دیگر ثابت کردند که روش انجماد شیشه‌ای بسته می‌تواند علاوه بر جلوگیری از انتقال آلودگی، به نتایج کلینیکی بسیار عالی‌تری نسبت به سیستم انجماد شیشه‌ای باز دست یابد(۲۶). هم‌چنین نتایج حاصل از یک مطالعه مقطعی در بریتانیا (۲۰۱۱) نشان داد که ۷۵ درصد از مراکز ناباروری از روش انجماد شیشه‌ای بسته استفاده می‌کنند(۲۷). هر چند مطالعات دیگر اعلام کردند که برتری پروتکل‌های انجماد شیشه‌ای به میزان زیادی، به نرخ گرم شدن تخمک بستگی دارد(۲۹،۲۸). بر این اساس، تاثیر نرخ گرم شدن تخمک بر زنده مانی تخمک، در حقیقت پر اهمیت تر از نرخ خنک‌سازی است و نتایج مطلوب به احتمال زیاد، زمانی به دست می‌آید که انجماد شیشه‌ای و گرم شدن تخمک در یک کلینیک و با پروتکل یکسان انجام گیرد.

پیشرفت های اخیر در انجماد شیشه ای تخمک

اگرچه در حال حاضر هر دو روش انجماد شیشه‌ای و آهسته در بسیاری از مراکز ناباروری انجام می‌شود، اما مطالعات اخیر نشان می‌دهد که روش انجماد شیشه‌ای، به طور قابل توجهی میزان بقای تخمک و حاملگی بعد از انتقال جنین را بهبود می‌بخشد. در سال ۲۰۰۶، یک متاآنالیز پیشنهاد کرد که میزان بارداری حاصل از تخمک منجمد شده به وسیله روش انجماد شیشه‌ای بهبود می‌یابد، هر چند هنوز تعداد بارداری کمی گزارش شده است(۱۷). به طور مشابه، مقایسه نتایج لقاح آزمایشگاهی از تخمک منجمد شده با استفاده از تکنیک انجماد آهسته و انجماد شیشه‌ای نشان داد که انجماد شیشه‌ای منجر به نرخ بهتر زنده مانی، لقاح و بارداری می‌شود اگرچه تنها افزایش میزان بارداری به‌طور معنی‌دار گزارش شده است (۱۸/۲ درصد در مقابل ۷/۶ درصد)(۳۰،۵). نتایج مطالعات موجود در مورد پیامدهای لقاح آزمایشگاهی تخمک منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای پیشنهاد می‌کند که میزان موفقیت حاصل از لقاح آزمایشگاهی هر دو تخمک تازه و منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای یکسان است و نرخ زنده مانی تخمک منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای بیش از ۸۴ درصد می‌باشد(۳۱). اگرچه در سال ۱۹۹۹، نزدیک به ۱۰۰ تخمک منجمد برای رسیدن به یک بارداری موفق نیاز بود(۳۲)، اما در حال حاضر تنها با ۲۰ تخمک منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای می‌توان بارداری موفق داشت، هرچند میزان بارداری به شدت وابسته به سن تخمک

است(۳۳). درسال ۲۰۱۱، آزمایشات کنترل شده تصادفی، میزان بارداری کلینیکی را به ازای هر بار انتقال جنین بین ۳۵/۵ درصد و ۶۵/۲ درصد گزارش کردند(۲۱). یافته‌های متاآنالیز اخیر روی پنج مطالعه نشان داد که نرخ لقاح، تسهیم، کیفیت بالای جنین و بارداری حاصل از تخمک تازه و منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای متفاوت نیست(۱۳). بنابراین در انسان، اکثر مطالعات نشان می‌دهد که میزان بقای پس از زایمان در نوزادان حاصل از لقاح تخمک‌های منجمد شده به روش انجماد شیشه‌ای نسبت به انجماد آهسته (۳۴،۲۶۸) بالاتر است. علاوه بر این، در یک مطالعه گزارش شده است که بهبودی دوک‌های تقسیم میوزی در تخمک‌های که به روش انجماد شیشه‌ای منجمد شده‌اند، سریع‌تر از روش انجماد آهسته(۱) است. براین اساس درحال حاضر دربسیاری از مراکز ناباروری، روش انجماد شیشه‌ای به عنوان اصلی‌ترین تکنیک برای انجماد تخمک کاربرد دارد و موسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی(National Institute for Health and Care NICE/Excellence) در ۲۰۱۳ گزارش کرد که «اگر تجهیزات و تخصص ضروری در دسترس است، در انجماد تخمک و جنین، روش انجماد شیشه‌ای جایگزین انجماد آهسته شود»(۱۳).

نتایج انجماد تخمک

مطالعات زیادی، پیامدهای طولانی مدت زایمان و قبل و بعد از تولد فرزند حاصل از لقاح آزمایشگاهی تخمک منجمد شده با انجماد شیشه ای را مورد بررسی قرار داده‌اند. تجزیه و تحلیل ۱۶۵ بارداری و ۲۰۰ نوزاد متولد شده نشان داد که متوسط وزن هنگام تولد و بروز ناهنجاری‌های مادرزادی، در نوزادان متولد شد حاصل از لقاح تخمک تازه یا منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای مشابه است(۳۵). براساس نتایج مقاله مروری دیگر بر روی ۹۳۶ نوزاد متولد شده، میزان ناهنجاری‌های ژنتیکی حاصل از لقاح تخمک منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای و آهسته یکسان گزارش شد(۳۶). به طور مشابه Cobo و همکاران (۳۷) گزارش کردند که روش انجماد شیشه‌ای، عوارض جانبی زایمان و پس از تولد را افزایش نمی دهد. در مقابل بر اساس نتایج Kushnir و همکاران(۳۸)، نرخ تولد زنده به ازای هر چرخه اهدای تخمک منجمد شده در مقایسه با تخمک تازه، به طور قابل توجهی پایین‌تر است (۴۰/۳ درصد در مقابل ۴۹/۶ درصد). هرچند در این مطالعه عوامل مهم مخدوشگر مثل سن گیرنده و اهدا کننده یا پروتکل‌های انجماد بررسی نشده بود. بنابراین با وجود اطمینان از اثرات سود بخشی و ایمن بودن انجماد تخمک، افزایش پژوهش ها در مورد پیامدهای طولانی مدت انجماد تخمک در سراسر جهان ضروری است.

کاربردهای کلنیکی انجماد تخمک

اگر چه تکنیک انجماد تخمک در ابتدا برای زنان با علایم پزشکی و بدون هیچ گزینه درمانی برای باروری(۳۹) اجرا شد، اما در حال حاضر انجماد تخمک نقش مهمی در درمان بیمارانی با شرایط مختلف ناباروری ایفا می‌کند. شاید قابل توجه‌ترین تعریف از انجماد تخمک، انجماد تخمک اجتماعی است که به عنوان وسیله‌ای برای حفظ باروری و حذف ناباروری وابسته به سن در زنان مطرح می‌باشد(۴۰). کاربردهای دیگر انجماد تخمک شامل برنامه‌های اهدا و ذخیره‌سازی تخمک است. بر اساس گزارش HFEA تا سال ۲۰۱۲، حدود ۱۸۰۰۰ تخمک برای استفاده بعدی خود بیمار منجمد شد که تنها ۱۶۰ چرخه ذوب/گرم شدن انجام و در نهایت ۲۰ تولد زنده ثبت شد. به طور معمول تخمک برای ۱۰ سال منجمد و ذخیره می‌شود، اما تاکنون گزارشات اندکی درباره این که زنی بتواند پس از چند سال از تخمک منجمد خود استفاده کند وجود دارد و به همین دلیل از این روش بیش‌تر برای درمان نازایی زنان دیگر استفاده می‌شد. از این رو تعداد زیادی از مراکز ناباروری در سراسر جهان "انجماد تخمک اجتماعی" را پیشنهاد می‌دهند.

انجماد تخمک در مقایسه با انجماد جنین

امروزه، انجماد جنین به عنوان یک تکنیک مهم کمک باروری، مزیت‌های بسیاری دارد. توانایی ذخیره جنین‌های مازاد ایجاد شده در طی روش‌های درمان ناباروری، می‌تواند به کاهش تعداد جنین‌ها در چرخه انتقال جنین تازه و در نتیجه به حداقل رساندن خطر بارداری‌های چند قلویی، کاهش نیاز به تکرار چرخه تحریک تخمدان و افزایش میزان باروری اجتماعی منجر شود. با این وجود، به دلیل اعتراضات مذهبی، محدودیت‌های اخلاقی شخصی وقانونی دربرخی کشورها، انجماد جنین یک گزینه مناسب برای تمام زوج‌ها نیست. تصمیم‌گیری در مورد سرنوشت جنین ذخیره شده نیز می تواند به اختلافات حقوقی به ویژه در صورت طلاق یا جدایی، منجر شود(۱). بنابراین اهداء تخمک منجمد شده می‌تواند یک جایگزین مناسب برای انجماد جنین در بسیاری از زوج‌های تحت درمان فرآیند لقاح آزمایشگاهی باشد و بدون شک کمک موثری برای تکنولوژی‌های تولید مثل است. از آن‌جا که در اهداء تخمک بر خلاف اهداء جنین، مواد ژنتیکی فرزند حاصل سرچشمه از یک والد (پدر) دارد و حداقل ۵۰ درصد ژن فرزندی که حاصل می‌شود، متعلق به همان خانواده است، حساسیت اخلاقی و حواشی کم‌تری در ذخیره‌سازی و انجماد آن به وجود می‌آید(۷). هم‌چنین افزایش چشمگیر تقاضا برای انجماد تخمک در سال‌های اخیر، حاکی از ارجحیت انجماد تخمک نسبت به جنین است(۴۱).

تخمک بالغ یکی از بزرگ‌ترین سلول‌های بدن به اندازه تقریبی ۱۳۰ میکرومتر است و نسبت پایین سطح به حجم تخمک سبب کارآیی کم‌تر تبادل آب و مواد محافظ سرما می‌شود و نتیجه اجتناب‌ناپذیر این است که تخمک در مقایسه با جنین، بیش‌تر مستعد نگهداری آب و در نتیجه تخریب به دلیل ایجاد کریستال‌های یخ در زمان انجماد است. به‌همین دلیل بر خلاف جنین، انجماد تخمک بالغ سخت است و موفقیت در انجماد تخمک با توجه به شرایط خاص سلول و حساسیت بیش از حد آن نسبت به تخریب‌های حاصل از ایجاد کریستال‌های یخ در زمان انجماد، پایین بوده است(۱۷). اما اخیراً پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در بهبود تکنیک‌های انجماد تخمک صورت گرفته و نتیجه آن حاملگی و تولد زنده بوده است. هم‌چنین ضرورت انجماد تخمک به دلایلی مانند سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی (هیپراستیمولاسیون تخمدان)، ابتلاء فرد به سرطان به خصوص در سنین جوانی، نبود موفقیت مرحله اول انتقال جنین در رحم و تقاضای والدین برای فرزند دیگر در سال‌های آتی برکسی پوشیده نیست و کم و بیش نیاز آن احساس می‌شود(۸). به علاوه نتایج نشان داده است که غشای تخمک‌های بالغ دارای یک ترکیب لیپیدی متفاوت در مقایسه با تخمک‌های نابالغ بوده و نسبت به کاهش درجه حرارت و آسیب‌های ناشی از سرما دارای مقاومت کم‌تری هستند. بنابراین با انجماد تخمک‌های نابالغ می‌توان براین مشکلات غلبه نمود(۴۲). بر اساس مطالب مذکور، انجماد تخمک و جنین دو تکنیک اساسی و پر اهمیت برای درمان ناباروری با دلایل متنوع می‌باشد.

روش های انجمادی و پیشرفت های اخیر در تکنیک انجماد جنین

تمام روش‌های انجمادی در انجماد جنین، همانند آن چه که در انجماد تخمک گفته شد، به دو روش انجماد آهسته و شیشه‌ای تقسیم می‌شود که پایه و اساس این روش‌ها دقیقا همانند آن چه است که در مورد انجماد تخمک در بخش‌های بالا ذکر گردید، با این تفاوت که در روش انجماد آهسته جنین، معمولاً مواد محافظ سرما نفوذپذیر (مثل گلیسرول، اتیلن گلیکول، ۱ و ۲ پروپاندیول) با غلظتی در حدود ۱/۵ مول استفاده می‌شوند، در حالی که در تکنیک انجماد آهسته تخمک، می‌توان از مواد محافظ سرما نفوذپذیر یا نفوذناپذیر استفاده کرد. بنابراین، لازم است سرعت انجماد به گونه‌ای تنظیم شود که فرصت لازم برای خروج آب از سلول در اختیار آن قرار گیرد. این روش، برای اولین بار به وسیله

Trounson و همکارانش در سال ۱۹۸۴ مطرح شد. آنان، اولین تولد زنده حاصل از انتقال جنین انسان منجمد شده به روش انجماد آهسته گزارش کردند(۴۴،۴۳). اگرچه در دهه گذشته، انجماد آهسته جنین پروتکل غالب در مراکز ناباروری بود، اما در سال‌های اخیر تغییرات مهمی در بهبود پروتکل‌های انجماد شیشه‌ای دیده شد و نتایج به دست آمده از روش انجماد شیشه‌ای مشخص کرد که روش مناسب‌تری در مقایسه با روش آهسته برای انجماد جنین است. در روش انجماد شیشه‌ای، به علت استفاده از غلظت بالای مواد محافظ سرما (حدود ۴۰ درصد) و کوتاهی زمان آب‌گیری (زمان تعادل)، آب به سرعت از سلول خارج شده و در حین انجماد، محیط اطراف سلول به یکباره تبدیل به شیشه می‌شود. محلول‌های انجماد شیشه‌ای معمولاً حاوی مواد محافظ سرما و نفوذپذیر (مثل گلیسرول، اتیلن گلیکول، ۱ و ۲ پروپاندیول)، دی ساکاریدهای کوچک (مثل ساکارز، تری‌هالز، گلوکز) و ماکرومولکول‌ها (مثل پروپانیدیول گلیکول، آلبومین سرم گاوی) می‌باشند. امروزه، مقالات متعددی در مورد افزایش میزان زنده ماندن پس از یخ گشایی جنین‌های منجمد شده به هر دو روش انجمادی(۴۵) گزارش شده است. بر اساس مطالعات در دهه اخیر، تعداد نوزادان سالم متولد شده پس از لقاح تخمک منجمد شده و انتقال جنین‌های فریز-ذوب به روش کرایوتاپ افزایش چشمگیری داشته است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که روش کرایوتاپ یک تکنیک کارآمد برای هر دو انجماد جنین وتخمک است(۴۵،۸). اگر چه تاکنون هیچ گزارشی مبنی بر انتقال آلودگی با استفاده از روش کرایوتاپ گزارش نشده است، با این وجود مطالعات بیش‌تری در جهت جلوگیری از احتمال آلودگی متقابل و ارائه سطح ایمنی بالاتر که مطابق با الزامات قانونی در سراسر جهان باشد، ضروری است.

اهداء تخمک

امروزه اهداء تخمک به یک بخش جدایی ناپذیر از تکنیک‌های کمک باروری تبدیل شده است. در ابتدا تخمک اهدایی تازه، در درمان زنان مبتلا به نارسایی تخمدانی زودرس (POF: premature ovarian failure) استفاده شد. در سال‌های اخیر تقاضا برای اهداء تخمک افزایش یافته، به گونه‌ای که آن را به یک گزینه درمانی مناسب برای تعداد زیادی از زنان با ناباروری وابسته به سن تبدیل کرده است(۴۶). در این تکنیک توجه به جوان و سالم بودن اهدا کنندگان تخمک تازه، ضروری است. به عبارت دیگر، اهداء کننده تخمک باید دارای شرایط سنی خاصی باشد؛ ترجیحاً باروری وی قبلاً ثابت شده باشد و تیم درمانی با بررسی‌های لازم، از سلامت وی اطمینان حاصل کرده باشند. دلیل شرط سنی اهداء کننده تخمک این است که زنان جوان به داروهای هورمونی تجویز شده در طول درمان پاسخ بهتری می‌دهند و تخمک های سالم و بیش‌تری دارند. هم‌چنین امکان بروز اختلالات ژنتیکی، کم‌تر و درصد موفقیت بارداری آن‌ها بیش‌تر است، اما چرخه سنتی اهدای تخمک تازه در حال حاضر دارای برخی مشکلات می‌باشد. یکی از این مشکلات نیاز به شرایط لازم برای هماهنگ سازی چرخه قاعدگی بین دهنده و گیرنده است. در حالی که تخمک می‌تواند جمع‌آوری، منجمد، ذخیره و در نهایت در یک چارچوب زمانی خاص منتقل شود. دیگر نگرانی، عدم وجود اقدامات قرنطینه مناسب در طول اهدای اسپرم و ذخیره آن در صورت لزوم، است. امروزه تقاضا برای تخمک و در پی آن انتظار طولانی مدت برای دریافت آن افزایش یافته است. هم‌چنین این واقعیت وجود دارد که در طی اهداء تخمک تازه، همه دریافت‌کننده‌ها تمایل به دریافت تخمک اهدایی از یک اهدا کننده خاص را داشته باشند(۴۷،۱۳). ساده ترین راه حل مقابله با این چالش‌ها، معرفی تکنیک انجماد تخمک به مراکز ناباروری، جهت ذخیرسازی تخمک‌های اهدایی است. با کمک این روش، دیگر نیازی به هماهنگ‌سازی چرخه قاعدگی بین دهنده و گیرنده در سیکل‌های کمک باروری نیست. هم‌چنین امکان انجام

تست بیماری‌های عفونی از اهداء کنندگان وجود دارد که به طور بالقوه باعث کاهش هزینه‌ها می‌شود. هم‌چنین انجماد تخمک و ایجاد بانک‌های تخمک به گیرنده‌ها این اجازه را می‌دهد تا لیست اهداءکننده‌ها را از لحاظ سالم و جوان بودن بررسی کنند، بنابراین زمان انتظار برای یافتن یک اهداءکننده مناسب را به حداقل می‌رساند(۴۸). شایان ذکر است که می‌توان با کمک این تکنیک، تخمک یک اهداکننده خاص و یا تخمک‌های مازاد زوج‌های نابارور مراجعه کننده به مراکز ناباروری را منجمد و پس از آن اهداء کرد. به همین دلیل امروزه در سراسر جهان بخش رو به رشدی از مراکز ناباروری از تخمک‌های منجمد اهدایی استفاده می‌کنند. در آمریکا (در سال ۲۰۱۳)، ۳۱۳۰ تخمک از ۲۹۴ اهدا کننده در بانک تخمک ذخیره شده است(۴۸). در حال حاضر از هر هفت بانک تخمک، شش بانک از تکنیک انجماد شیشه‌ای به جای انجماد آهسته استفاده می‌کنند. فرآیند انجماد تخمک اثر مستقیم بر میزان موفقیت حاصل از لقاح تخمک اهدایی دارد. یک بانک اهداء کننده تخمک که از تکنیک انجماد آهسته استفاده می‌کند، میزان بارداری را ۵۰ درصد گزارش کرد(۴۹). اما بر اساس نتایج Nagy و همکاران(۵۰)، پیامد حاصل از لقاح آزمایشگاهی تخمک اهدایی منجمد شده با روش انجماد شیشه‌ای و استفاده از تخمک تازه، از ۲۰ اهداکننده یکسان، مشابه بود. هم چنین Sole و همکاران(۵۱) اختلاف معنی‌داری بین میزان تولد زنده حاصل از لقاح تخمک اهدایی منجمد و تخمک تازه گزارش نکردند. به طور خلاصه، مقایسه پیامدهای لقاح تخمک اهدایی تازه و منجمد، ایجاد بانک‌های تخمک منجمد با تاکید بر روش انجماد شیشه‌ای را ثابت می‌کنند. البته، امروزه نگرانی‌های اخلاقی جدیدی از جمله سهولت انتقال تخمک، به دلیل تجاری شدن بانک‌های تخمک، بین دو کشور با مقررات، اخلاق و مذهب‌های مختلف را مطرح ساخته است(۴۸). با این حال با مدیریت دقیق، می‌توان بانک‌های تخمک را توسعه داد.

حفظ باروری در بیماران مبتلا به سرطان

در حال حاضر سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان سنین باروری در زنان است و این سرطان در ۱۵ درصد موارد در سن زیر چهل سال رخ می‌دهد(۱۶). در بسیاری از موارد انتخاب روش‌های کمورادیوتراپی تنها راه علاج و بهترین استراتژی درمان سرطان است و موجب افزایش جمعیت بازمانده از بیماری‌های بدخیم گشته است، اما از سوی دیگر برنامه‌های درمانی بیماران سرطان به دلیل برداشتن اندام‌های تناسلی و یا استفاده از رادیوتراپی و انواع داروها و مواد سمی می‌تواند اثر زیان باری بر باروری زنان داشته باشند و در نهایت منجر به نارسایی زودرس تخمدان و کاهش ذخیره فولیکولی تخمدان شود. البته میزان آسیب به ذخیره فولیکولی به سن بیمار، نوع یا دوز داروی شیمی درمانی، همراه بودن دارو با مواد آلکیله‌کننده به ویژه گنادوتوکسین‌ها، بستگی دارد(۵۲). این مسئله باعث گردیده تا افراد تحت درمان تا پایان عمر از ناباروری رنج برده و امید زیادی در ارتباط با شانس باروری خود بعد از درمان سرطان نداشته باشند. چون تقاضا برای حفظ باروری در میان این بیماران با بهبود درمان و نجات آن‌ها از سرطان، افزایش می‌یابد، بنابراین ضرورت حفظ توان تولید مثلی این افراد بیش از پیش احساس می‌شود. در این راستا، تکنیک‌های مختلف روش‌های کمک باروری از جمله انجماد تخمک، انجماد جنین و انجماد بافت تخمدان، به حفظ توان باروری این افراد کمک بسیاری کرده و در برخی مواقع انجماد جنین یک گزینه درمانی برای این بیماران است، اما همان‌طورکه در متون فوق اشاره شد، انجماد جنین دارای معایب مختلفی از جمله ایجاد اختلافات بزرگ در زمان طلاق می‌باشد. هم‌چنین انجماد جنین برای زنان مجرد و یا بیماران جوان بدون یک شریک زندگی ثابت، گزینه مناسبی نیست. هنگامی که شرایط لازم جهت انجماد جنین برای بیمار به دلایل مختلف وجود نداشته باشد، انجماد تخمک می‌تواند گزینه مناسبی باشد. هم‌چنین بر اساس مطالعه Filippi و همکاران(۵۳)،

انجماد تخمک یک روش جایگزین مناسب برای حفظ باروری در دختران نوجوان و جوان با ذخیره تخمدانی کم یا متوسط می‌باشد، که در دوران کودکی قبل از انجماد قشر تخمدان، تحت شیمی درمانی قرارگرفته‌اند. پیشرفت‌های زیادی که در روش‌های انجماد تخمک ایجاد شده، بدین معنی است که امروزه این تکنیک می‌تواند به طور معمول برای حفظ باروری در زنان مبتلا به سرطان ارائه شود. بر اساس نتایج یک مطالعه، از ۱۰۸ بیمار مبتلا به سرطان سینه تحت درمان حفظ باروری بین سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۱۰، ۱۶/۷ درصد برای انجماد تخمک اقدام کردند(۵۴). درحالی‌که در سال ۲۰۱۳، ۷۱/۶ درصد از بیماران مبتلا به سرطان سینه، متقاضی انجماد تخمک برای حفظ باروری بودند(۵۵). اگرچه تولد زنده موفق حاصل از لقاح آزمایشگاهی تخمک اهدایی بیماران مبتلا به سرطان گزارش شده است، اما تعداد کمی از بیماران مبتلا به سرطان بعد از درمان بیماری خود از تخمک اهدایی استفاده می‌کنند. برای بیماران مبتلا به سرطان، انجماد تخمک در هر دو مرحله بالغ و نابالغ صورت می‌گیرد، امروزه تخمک‌های بالغ به آسانی در مراکز ناباروری با روش‌های مختلف منجمد می‌شوند و نتایج خوب و قابل قبولی پس از انجماد آن‌ها به دست آمده است، به گونه‌ای که تا به امروز بیش از ۵۰۰ تولد زنده از این روش گزارش شده است. از معایب اصلی منجمد کردن تخمک‌های بالغ یا متافاز II (MII) در بیماران مبتلا به سرطان، نیاز به تحریک تخمدان است که این موضوع باعث به تاخیر افتادن حداقل چند هفته‌ای درمان سرطان این بیماران می‌شود و ممکن است تحریک هورمونی تخمدان خود خطر بیش‌تری را برای بیمارانی مبتلا به سرطان حساس به هورمون ایجاد کند(۵۶،۴۰). به علاوه انجماد تخمک بالغ، تشکیل دوک تقسیم را در طی تکمیل میوز به خطر می‌اندازد که در نتیجه این تخریب و یا فقدان رشته‌های دوک، توانایی تخمک برای لقاح و تکوین طبیعی جنین کاهش می‌یابد. هم‌چنین تخمک‌های بالغ که در متافاز میوز II قرار دارند، از نظر اندازه، بزرگ و حساس به دما بوده و حاوی مقادیر زیادی آب می‌باشند. بنابراین نسبت سطح به حجم آن‌ها کم است که باعث می‌شود در حین فرآیند انجماد، رشته‌های دوک آسیب دیده و یخ درون سلولی تشکیل گردد(۵۷). اگرچه بخشی از این مشکلات را می‌توان با معرفی پروتکل‌های با قابلیت شروع در هر زمان و استفاده از هورمون آنتی استروژن برای تحریک تخمدان در زنان مبتلا به سرطان سینه کاهش داد، اما هنوز نگرانی‌هایی پیرامون انجماد تخمک بالغ وجود دارد(۵۸). یکی از راه‌حل‌های جایگزین انجماد تخمک بالغ برای جلوگیری از به تاخیر افتادن درمان سرطان عبارتند از انجماد تخمک در مرحله وزیکول ژرمینال (GV) و یا استخراج تخمک نابالغ و سپس بالغ شدن در پروسه بلوغ آزمایشگاهی (In vitro maturation : IVM) (۵۹-۶۱) که در این روش دیگر نیازی به تحریک تخمدان نیست(۶۲). چون تخمک‌های نابالغ به علت فقدان دوک متافازی و اندازه کوچک، به آسیب‌های ناشی از فرآیند انجماد، مقاوم تر هستند، انجماد تخمک‌ها در مرحله ژرمینال بهتر از مرحله متافاز II می‌باشد(۶۳) هم‌چنین بر اساس نتایج مطالعات، بارداری‌هایی که با کمک انجماد تخمک نابالغ صورت گرفته، افزایش خطر سختی زایمان و یا ناهنجاری‌های مادرزادی را نشان نمی‌دهند و هیچ‌گونه افزایشی در تعداد غیر طبیعی کروموزوم‌ها و یا از دست رفتن آن‌ها مشاهده نشده است(۶۳). از طرفی، اختلال در کاریوتایپ و شکل‌گیری اندام‌ها، اختلال ذهنی و یا کمبود رشد در بچه‌های متولد شده از تخمک‌های منجمد نیز گزارش نشده است(۳۵). هر چند میزان تولد زنده با استفاده از این تکنیک هنوز پایین است. علاوه بر انجماد تخمک، یکی دیگر از راه حل‌های مناسب برای جلوگیری از به تاخیر افتادن درمان سرطان، استفاده از بانک بافت تخمدان می‌باشد. در این روش، قطعاتی از بافت تخمدان به وسیله روش‌های لاپاروسکوپی، لاپاروتومی یا اووفورکتومی یک طرفه یا دو طرفه از بدن بیمار خارج شده و پس از تشریح نمونه و جداسازی

مدولای تخمدان، بخش قشری به قطعات کوچکی تقسیم شده که این قطعات بافتی طی روش‌های مختلف (آهسته و یا شیشه‌ای و با پروتکل‌های مختلف) منجمد و در بانک‌های تخمدان ذخیره می‌شود. پس از تکمیل فرآیند درمان سرطان، بیمار می‌تواند مجدداً از ذخایر بافتی خود استفاده نماید. انجماد تخمدان، تعداد فراوانی فولیکول در مراحل مختلف بلوغ را بدون هیچگونه تاخیری در درمان سرطان، حفظ می‌نماید، اما از جمله معایب این روش آماده شدن بیمار برای انجام عمل جراحی، پیوند متوالی بافت تخمدانی، با خطر بالقوه سلول‌های بدخیم می‌باشد(۶۴). با این حال، تعداد نسبتاً اندکی تولد زنده پس از پیوند بافت تخمدان منجمد شده گزارش شده است(۴۵). با توجه به نکات گفته شده، در بیماران مبتلا به سرطان، استفاده از ترکیبی از هر دو روش انجماد تخمک همراه با استفاده از بانک بافت تخمدان می‌تواند راه حل مناسبی برای حفظ باروری باشد(۳۳). از آن‌جاکه انجماد تخمک به عنوان یک راه حل اساسی برای بیماران مبتلا به سرطان توصیه می‌شود، باید "پیش از شروع رادیوتراپی و شیمی درمانی" هرچه سریع‌تر ارزیابی‌های اولیه برای آن‌ها انجام شده و روشی مناسب به منظور اعطای حداکثر شانس بارداری برای این افراد انتخاب گردد. از جمله موارد و ضروریات این امر، برقراری ارتباط صحیح و به موقع پزشک انکولوژیست با متخصص زنان و زایمان و مراکز درمان ناباروری است(۶۵). بر اساس یافته های Lee و همکاران(۶۶)، هر دو فرآیند حفظ باروری و شیمی درمانی می تواند خیلی زود و قبل از عمل جراحی سینه در بیماران مبتلا به سرطان شروع شود. بر اساس مطالعات، ۹ نفر از ۳۵ بیماری که قبل از عمل جراحی خود به مراکز ناباروری مراجعه کردند، قادر به تحمل دو چرخه حفظ باروری بودند، در مقابل تنها ۱ مورد از ۵۸ بیمار مراجعه کننده بعد از عمل جراحی توانست یک چرخه حفظ باروری را تحمل کند(۵۴). این در حالی است که انجام چرخه متعدد کمک باروری برای انجماد تعداد بیش‌تر تخمک (یا جنین) سودمند است و به طور بالقوه منجر به نرخ موفقیت بیش‌تر می‌شود.

انجماد تخمک انتخابی

تقریباً در همه کشورها، تعداد فزاینده ای از زنان وجود دارند که به هر دلیل نمی‌توانند یا نمی‌خواهند در اوایل جوانی بچه دار شوند و مادر شدن را به تعویق می‌اندازند(۶۷). امروزه به دلیل پیشرفت‌های چشمگیر در تکنیک های انجماد تخمک، ناباروری وابسته به سن کاهش یافته است. به گونه ای که"انجماد تخمک اجتماعی"، به یک موضوع محبوب در رسانه‌ها تبدیل شده و تقاضا برای انجماد تخمک سرعت گرفته است(۵۵). اگر چه این روش نسبتاً جدید است، اما در حال حاضر نگرانی‌های پیرامون آن در حال رشد است. استفاده از تخمک جوان می‌تواند خطرات سقط‌های ناشی از ناهنجاری‌های آنوپلوئیدی مرتبط با پیری تخمک را کاهش دهد(۶۸). استفاده از انجماد تخمک منجمد شده خود فرد، اجازه وجود یک رابطه ژنتیکی بین مادر و کودک را می‌دهد که از طریق تخمک اهدایی نمی‌توان به دست آید. هم‌چنین شانس بالاتری از بارداری در مقایسه با لقاح آزمایشگاهی از تخمک پیر را ایجاد می‌کند. بر اساس نتایج مطالعه اخیر، ۱۴۶۸ زن به دلایلی غیر از سرطان، تحت انجماد تخمک انتخابی قرار گرفتند یا به عبارت دیگر متقاضی انجماد تخمک و ذخیره آن در بانک تخمک بودند که از این تعداد فقط ۱۳۷ نفر از تخمک منجمد شده خود، استفاده کردند(۶۹).

ناباروری وابسته به سن

تجربه کاهش باروری توسط زنان، که تا حد زیادی به کاهش تعداد فولیکول و کیفیت تخمک وابسته است، بعد از سن ۳۵ سالگی شتاب می‌گیرد که به این پدیده یائسگی گویند(۷۰). به همین دلیل خطر ابتلا به اختلالات کروموزومی در جنین و از دست دادن جنین در بارداری با سنین بالا به شدت افزایش می‌یابد(۷۱). امروزه

ناباروری وابسته به سن به دلایل مختلف دیده می‌شود. بسیاری از خانم‌ها ازدواج خود را تا حدود ۲۵ تا ۳۰ سالگی به تاخیر می‌اندازند، این مساله همراه با تاخیر در تولد اولین فرزند، موجب کاهش در تعداد فرزندان در هر خانواده می‌شود، بنابراین تعداد فرزندان دلخواه یک خانواده تحت تاثیرقرار خواهدگرفت. براساس نتایج حاصل از یک مطالعه اخیر که به بررسی رابطه ناباروری وابسته به سن و شانس تحقق یک خانواده با اندازه مطلوب پرداخته است، نرخ باروری طبیعی و حاصل از لقاح آزمایشگاهی با استفاده از یک سیستم کامپیوتری ثبت و نتایج حاصل نشان داد که اگر بارداری در سنین بالای ۳۵ سالگی اتفاق بیفتد، احتمال تک فرزند بودن خانواده ۹۰ درصد است، اما اگر بارداری در سن ۲۸ سالگی اتفاق بیفتد، احتمال ایجاد خانواده با سه فرزند، ۹۰ درصد می‌باشد. در غیاب درمان (لقاح آزمایشگاهی)، این سنین به ترتیب به ۳۲ و ۲۳ کاهش می‌یابد(۷۲). نتایج مطالعات مختلف نشان داد که بسیاری از زنان از اثر سن بر باروری بی اطلاع هستند(۷۳) و از آن جا که تاخیر در فرزندآوری با عوارض بارداری و زایمان همراه است، خانواده‌هایی که در سنین بالا اقدام به فرزندآوری می‌کنند، باید به این مسایل دقت داشته باشند و هر فردی که در سنین باروری است، بایستی در زمینه عوارض بارداری ناشی از بالا رفتن سن آگاه باشد تا آگاهانه تصمیم بگیرد. امروزه پتانسیل باروری در سنین بالا را می‌توان با استفاده از تخمک اهدایی زنان جوان، افزایش داد. شایان ذکر است که میزان موفقیت حاصل از برنامه‌های کمک باروری در زنان مسن پایین است، به همین دلیل در صورت استفاده از تخمک خود آن‌ها، تحت دوره‌های متعددی از برنامه‌های کمک باروری قرار می‌گیرند(۷۴). اما با استفاده از تخمک اهدایی جوان می‌توان میزان موفقیت باروری حاصل از لقاح آزمایشگاهی در افراد مسن‌تر را افزایش داد. فرزندان حاصل از تخمک اهدایی، ژنتیک خود را از مادر نمی‌گیرند و این قضیه به لحاظ روحی و احساسی، تاثیر منفی بر مادر دارد. به همین دلیل بررسی‌های اخیر از ۱۸۳ زن نشان داد که ۱۵ درصد از زنان نابارور ترجیح می‌دهند که بدون فرزند باشند تا این‌که از تخمک اهدایی استفاده کنند(۷۵).

انجماد تخمک "اجتماعی": محدودیت‌های اخلاقی و اجتماعی

انجماد تخمک به خانم‌ها اجازه کنترل بهتری بر باروری خود را می‌دهد و به عنوان یک «آزادی بیولوژیکی» برای زنان تعریف شده است. به عبارت دیگر، انجماد تخمک فرصتی را فراهم می‌آورد تا زنان بتوانند بدون دغدغه از ناباروری وابسته به سن به نقش اجتماعی خود بپردازند(۷۶). در این جا یک اختلاف جنسیتی آشکار وجود دارد، به گونه‌ای که مردان قادر به تکثیر سلول تولید مثلی خود، حتی در سنین بسیار بالاتر از زنان هستند، در حالی که در زنان، ناباروری وابسته به سن وجود دارد(۷۷). با این حال، زنان به دلایل اجتماعی متنوع از جمله داشتن مجال بیش‌تر برای ادامه تحصیل، تمرکز بر حرفه خود و پیشرفت شغلی، نبود یک شریک زندگی مناسب یا این‌که هنوز احساس آمادگی برای ازدواج را پیدا نکرده‌اند، یا حتی امکان ابتلا به سرطان، نمی‌توانند یا نمی‌خواهند در اوایل جوانی بچه‌دار شوند(۶۸). تکنیک های انجماد تخمک به زنان اجازه انتخاب زمان مناسب برای باردار شدن را می‌دهد. هرچند هنوز تعداد زنانی که تخمک خود را منجمد می‌کنند زیاد نیست، اما این روش به زنان اجازه می‌دهد، دیرتر بچه‌دار شوند و از موقعیت‌های شغلی خود استفاده کنند و نیز از اضطراب ناشی از ناباروری وابسته به سن کم می‌کند. هم‌چنین، بیش‌تر مطالعات بر انجماد تخمک، به عنوان روش اصلی حفظ باروری، به ویژه در گروه سنی بالا تأکید دارند(۴۱).

اخیراً برخی نگرانی‌های مرتبط با انجماد تخمک، مثل خطرات موجود در روند تحریک تخمدان و بازیابی تخمک مطرح شده است(۷۸). در جهان واقعی، زنان تا وقتی احساس نکنند سن باروری آن‌ها در حال گذر است، تخمک خود را منجمد نمی‌کنند. بنابراین هنگامی

که زنان مسن‌تر تصمیم به استفاده از تخمک منجمد خود دارند، توجه به این نکته ضروریست که به دلیل افزایش سن با احتمال بیش‌تری دچار عوارض بارداری مانند پره‌اکلامپسی، فشارخون بالا، دیابت بارداری و اجبار استفاده از عمل سزارین رو به رو می شوند(۷۹)، اگر چه، این خطرات در زنان مسن که با استفاده از روش لقاح آزمایشگاهی نیز باردار می‌شوند نیز و جود دارد(۶۸). در دسترس بودن تخمک منجمد شده، زنان را به سمت به تعویق انداختن مادر شدن تشویق می کند. بنابراین دادن اطلاعات صحیح در مورد انجماد تخمک به زنان و میزان موفقیت‌های حاصل از این تکنیک بسیار اهمیت دارد. امروزه شرکت‌های مانند Apple و فیس بوک، در مورد 'انجماد تخمک اجتماعی" به مخاطبان خود اطلاعات مفید و دقیقی ارائه داده‌اند. هم‌چنین این شرکت‌ها به کارمندان زن خود به عنوان مزایای شغلی، کمک هزینه انجماد و نگهداری تخمک می‌پردازند. هر چند این مزایا ممکن است احساس به تاخیر انداختن زایمان تا سنین ۵۰ تا ۶۰ سالگی را افزایش دهد(۷۷) با وجود نگرانی‌های موجود در مورد هزینه‌های بالای انجماد تخمک، در مطالعه‌ای Hirshfeld (۸۰) مشخص شدکه اگر زنان تخمک خود را در سن ۲۵ سالگی منجمد و در سن ۴۰ سالگی تصمیم به استفاده از آن بگیرند، این امر می‌تواند هزینه استراتژی کم‌تری نسبت به یک تکنیک ساده کمک باروری داشته باشد. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵، انجماد تخمک در سنین کم‌تر از ۳۸ سالگی، هزینه‌های دستیابی به یک تولد زنده را نسبت به سنین بالای ۴۰ کاهش می‌دهد(۸۱). در مطالعه مشابه دیگر ثابت شد که انجماد تخمک یک استراتژی مقرون به صرفه‌تر از لقاح آزمایشگاهی است(۳۴). در پاسخ به هزینه‌های بالا و کمبود اهدا کننده تخمک، در برخی از کلینیک‌های ناباروری در حال حاضر یک برنامه «انجماد و به اشتراک گذاشتن تخمک» ارائه شده است که در آن زنان می‌توانند تعدادی از تخمک‌های منجمد خود را به منظور درمان رایگان و یا با تخفیف، اهدا کند. با توجه به نکات گفته شده می‌توان استدلال کرد که زنان باید به داشتن فرزند در اوایل دوره تولید مثلی خود، به جای سرمایه‌گذاری در یک تکنیک گران با هیچ تضمینی از بارداری موفق، تشویق شوند.

نگرش های پیرامون انجماد "اجتماعی" تخمک

امروزه خیلی از زنان می توانند تخمک خود را به طور انتخابی منجمد کنند، اما اطلاعات و آگاهی آن ها از ناباروری وابسته به سن پایین است(۸۲). پژوهشگران در بررسی ۱۰۴۹ زن بلژیکی دریافتند که ۷۷/۶ درصد افراد قبلاً از تکنیک های انجماد تخمک آگاه بوده اند، در حالی که ۳۱/۵ درصد از زنان به طور بالقوه تخمک خود را منجمد کرده‌اند. نتایج مطالعه‌ی دیگر نشان داد که فقط ۳۶/۴ درصد از ۱۲۹ نفر دانشجوی پزشکی در سنگاپور که تخمک خود را منجمد کردند، از تکنیک‌های انجماد تخمک اطلاع داشتند(۸۳). هم‌چنین براساس مطالعه Hodes (۲۰۱۳) در آمریکا (۷۵)، دلیل اصلی برای به تاخیر انداختن زایمان (۸۸ درصد)، عدم وجود یک شریک زندگی ثابت است. شایان ذکر است که ۸۴ درصد از افراد مورد بررسی، سن بالای ۳۵ سال داشتند و این به‌طور قابل توجهی پیشنهاد می‌دهد که سن، اصلی‌ترین عامل تاثیر گذار بر پیامدهای انجماد تخمک است. پس از انجماد تخمک، ۵۳ درصد از زنان اظهار داشت که آن‌ها احساس امنیت بیش‌تری در مورد آینده باروری خود دارند. نتایج یک مطالعه گروهی از ۶۵ زن نشان داد که ۶۵ درصد از آن‌ها تمایل به انجماد تخمک خود به عنوان یک بیمه برای باروری خود دارند اما ۴۹ درصد خواهان یافتن همسر بودند(۴۲).

پیگیری انجماد تخمک اجتماعی

اطلاعات زیادی در مورد نتایج انجماد تخمک انتخابی در دسترس نیست، مثلاً اطلاعات کمی در مورد زنانی که از تخمک منجمد شده خود استفاده کرده‌اند، وجود دارد(۸۳). بر اساس مطالعه Hodes و همکاران(۷۵)،

تنها ۶ درصد از زنان (۱۱ نفر) تخمک منجمد شده خود را در طول زمان ۶ سال بعد از انجماد استفاده کرده‌اند. از این تعداد، ۳ نفر گزارش یک بارداری موفق پس از ذوب دادند، در حالی که ۵ بارداری ناموفق بود و ۳ نفر دیگر وضعیت خود را اعلام نکردند. Stoop و همکاران(۴۲) گزارش کردند که تنها ۵۰/۸ درصد از زنان که تخمک خود را منجمد می‌کنند، احتمالاً در آینده از آن استفاده می‌کنند. جالب است که وقتی مقایسه بین رابطه این زنان و انتخاب باروری پس از انجماد تخمک، با کسانی که تخمک خود را منجمد نکردند، صورت گرفت، هیچ تفاوت قابل توجهی پیدا نشد. بر اساس مطالعه Baldwin و همکاران، در پیگیری ۲۳ زنی که تخمک آن‌ها منجمد شده بود، ۲ نفر به استفاده از آن روی آوردند که یکی از آن‌ها بارداری موفق را گزارش کرد(۸۴).

دلایل دیگر انجماد تخمک

علاوه بر مباحث اهداء تخمک، حفظ باروری برای بیماران مبتلا به سرطان و انجماد تخمک اجتماعی، در این جا تعداد فزاینده‌ای از دیگر دلایل برای انجماد تخمک وجود دارد. انجماد تخمک می تواند گزینه درمانی مناسب برای حفظ باروری در زنان بیمار با طیف وسیعی از دلایل پزشکی به جز سرطان باشد(۱۶)، مانند مواردی که تخمدان‌ها بر اثر معالجه آندومتریوز یا عفونت لگنی، توانایی خود را در تولید تخمک سالم از دست می‌دهند و ذخایر تخمدانی آن‌ها پس از جراحی کاهش می‌یابد(۸۵)، زنانی با بیماری‌های خود ایمنی(۸۶)، زنان نیازمند به درمان با گنادوتوکسین‌ها و ناهنجاری‌های ژنتیکی که در معرض کاهش باروری و یا خطر یائسگی زودرس هستند(۸۷). اهدای تخمک یکی از روش‌های درمانی برای زنانی است که دارای تخمدان‌های نابالغ یا دچار بیماری‌های ژنتیکی جدی وابسته به جنس و اتوزومی می‌باشند. شایان ذکر است که در صورت ابتلای مادر به بیماری ژنتیکی، احتمال انتقال بیماری به کودک وجود دارد و در این گونه موارد نیز می‌توان به منظور پیشگیری از ابتلای کودک، از تخمک اهدایی استفاده نمود. هم‌چنین استفاده از تخمک اهدایی امکان درمان ناباروری را در بسیاری از زوج‌هایی که به هر دلیل از داشتن فرزند محروم بوده‌اند فراهم نموده است. استفاده از این روش برای زنانی توصیه می‌شود که دارای رحم سالم با قابلیت نگهداری جنین هستند، اما تخمدان‌های ایشان تخمک مناسبی تولید نمی‌کند. انجماد تخمک هم‌چنین می‌توانید یک گزینه مناسب برای حفظ باروری در عمل جراحی تغییر جنسیت را فراهم کند. هم‌چنین بعد از این که اقدامات ارزیابی ذخیره تخمدان با استفاده از تجهیزات بیوفیزیکی (تعداد فولیکول آنترال) و بیوشیمیایی (هورمون ضد مولر، هورمون تحریک‌کننده فولیکولی) صورت گرفت، بسیاری از زنان بدون علائم، به عنوان افراد در معرض خطر یائسگی زودرس شناسایی می‌شوند. اگر چه اندازه‌گیری ذخیره تخمدان نمی‌تواند یک وسیله برای پیش‌بینی بارداری طبیعی باشد، اما یک استراتژی معقول برای این بیماران، در نظر گرفتن انجماد تخمک انتخابی است. یکی دیگر از کاربردهای مفید انجماد تخمک، در وضعیتی که همسر قادر به تولید نمونه اسپرم در روز لقاح آزمایشگاهی نباشد، بنابراین تخمک به سرعت باید منجمد شود یا به عبارتی انجماد اورژانسی تخمک انجام می‌گیرد(۸۸). بنابراین انجماد شیشه‌ای به عنوان یک استراتژی کارآمد برای ذخیره‌سازی و انباشت تخمک‌های مازاد از چند چرخه تحریک تخمدان قبل از لقاح آزمایشگاهی و انتقال جنین پیشنهاد می‌شود(۶۴).

به چه کسانی توصیه می شود تخمک خود را منجمد کنند؟

۱- دختران بالغ و زنان جوانی که دچار سرطان یا بیماری‌هایی می شوند که نیاز به جراحی هر دو تخمدان، شیمی درمانی یا رادیوتراپی لگنی دارند و مسلماً این درمان‌ها، قدرت باروری آنان را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

۲- زنانی که سابقه خانوادگی یائسگی پیش از موعد دارند.

۳- زنانی که به هر دلیل نمی‌توانند یا نمی‌خواهند در اوایل جوانی بچه دار شوند. با توجه به این که سن در کیفیت تخمک‌ها موثر است، باید زنان جوان‌تر تخمک خود را منجمد کنند تا در سال‌های بعد از آن استفاده کنند. بانک تخمک علاوه بر حفظ قدرت باروری زنان، می‌تواند منبع قابل اطمینان و در دسترسی به محققین بدهد که از آن برای تحقیقات و تولید سلول‌های بنیادی استفاده شود تا به پیشرفت دانش بشری در زمینه بیولوژی تولید مثل کمک شایانی کند. هم‌چنین این تکنولوژی به محققین اجازه می‌دهد که بیماری های مختلف را در تخمک بررسی کنند و چه بسا در آینده بتوان تخمک‌ها را از نظر بیماری های ژنتیکی نیز غربالگری کرد.

در پایان می توان نتیجه گرفت که با توجه به افزایش سن اولین بارداری در بسیاری از کشورها آن هم به دلیل مشکلات اجتماعی، اقتصادی و هم‌چنین افزایش درصد ناباروری زنان در سال‌های آتی، حفظ باروری در سنین جوانی و پیش از شروع درمان سرطان از اهمیت خاصی برخوردار است. بهترین گزینه، برای حفظ باروری در زنان و دختران مبتلا به سرطان که در معرض خطر از دست دادن باروری به دلایل متنوع از جمله شیمی درمانی و اشعه درمانی، مشکلات ارگان‌های تولیدمثلی، تخمدان‌های نارس و هم‌چنین زنانی که به بیماری‌های مزمن مبتلا هستند، یا به دلایل شخصی بارداری را به تعویق انداخته اند، انجماد تخمک است. این روش نگرانی‌های مذهبی، اخلاقی و حقوقی ذخیره‌سازی جنین را به همراه نخواهد داشت. به علاوه ذخیره‌سازی تخمک منجمد، می‌تواند در اهدای تخمک و تأسیس بانک تخمک مؤثر باشد. گرچه این تکنولوژی بیش از سه دهه قدمت دارد، اما هنوز در تحقیقات مختلف نتایج متغیری نشان داده می‌شود. اگرچه گزارشی از ایجاد ناهنجاری در فرزندان حاصل از روش‌های انجمادی کمک باروری گزارش نشده و با وجود نتایج امیدوارکننده، هنوز نگرانی‌هایی در مورد امکان آنوپلوئیدی و یا اختلالات کاریوتیپیک، ناهنجاری‌های اندامی و دیگر مسائل تکوینی وجود دارد، بنابراین هنوز تحقیقات بیش‌تری در مورد انتخاب بهترین تکنیک انجماد تخمک در بیماران سرطانی و افراد نابارور، انتخاب بهترین روش انجماد مورد استفاده و میزان موفقیت حاصل از آن‌ها، انتخاب بهترین مرحله تکوینی برای انجماد تخمک و هم‌چنین اصلاح روش‌های انجمادی موجود و در حالت ایده آل نظارت بر انجام آن ها مورد نیاز است. نظارت بر انجام تکنیک‌های انجماد تخمک باید شامل بررسی بلند مدت نوزادان متولد شده از تخمک های منجمد باشد. به علاوه همانند تمام تکنیک‌های کمک باروری، توجه به مسائل اخلاقی در تکنیک انجماد تخمک، به ویژه در مورد «انجماد تخمک اجتماعی» بسیار ضروری است. در پایان شایان ذکر است که انجماد تخمک یک روش هیجان انگیز و سودمند برای بسیاری از بیماران در حال و آینده خواهد بود.

References

1. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24(18): 2917-2931.
2. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. Lancet. 1986; 327(8486): 884-886.
3. Van Uem J, Siebzehnrübl E, Schuh B, Koch R, Trotnow S, Lang N. Birth after cryopreservation of unfertilised oocytes. Lancet 1987; 329 (8535): 752-753.
4. Hunter J, Bernard A, Fuller B, McGrath J, Shaw R. Plasma membrane water permeabilities of human oocytes: the temperature dependence of water movement in individual cells. J Cell Physiol 1992; 150(1): 175-179.

5. Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. Fertil Steril 2010; 94(6): 2088-2095.
6. Wise J. UK lifts ban on frozen eggs. BMJ 2000; 320(7231): 334.
7. American Society for Reproductive Medicine. Assisted Reproductive Technology, National Summary Report. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2014.
8. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? Hum Reprod Update 2016; 22(4): 440-449.
9. Kasai M, Mukaida T. Cryopreservation of animal and human embryos by vitrification. Reprod Biomed Online 2004; 9(2): 164-170.
10. Vicente J, Garcia-Ximenez F. Osmotic and cryoprotective effects of a mixture of DMSO and ethylene glycol on rabbit morulae. Theriogenology 1994; 42(7): 1205-1215.
11. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. Hum Reprod 2001; 16(3): 411-416.
12. Saragusty J, Arav A. Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. Reproduction 2011; 141(1): 1-19.
13. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 2011; 96(2): 277-285.
14. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. Reprod Biomed Online 2005; 11(3): 300-308.
15. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the Cryotop method. Theriogenology 2007; 67(1): 73-80.
16. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility preservation in women. Nat Rev Endocrinol 2013; 9(12): 735-749.
17. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertil Steril 2006; 86(1): 70-80.
18. Cao YX, Chian RC, editors. Fertility preservation with immature and in vitro matured oocytes. Semin Reprod Med 2009; 27(6): 456-464.
19. Oehninger S, Duru NK, Srisombut C, Morshedi M. Assessment of sperm cryodamage and strategies to improve outcome. Mol Cell Endocrinol 2000; 169(1): 3-10.
20. Prentice J, Singh J, Dochi O, Anzar M. Factors affecting nuclear maturation, cleavage and embryo development of vitrified bovine cumulus-oocyte complexes. Theriogenology 2011; 75(4): 602-609.
21. Parmegiani L, Cognigni G, Bernardi S, Cuomo S, Ciampaglia W, Infante F, et al. Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 3(4): 505-512.
22. Parmegiani L, Accorsi A, Cognigni GE, Bernardi S, Troilo E, Filicori M. Sterilization of liquid nitrogen with ultraviolet irradiation for safe vitrification of human oocytes or embryos. Fertil Steril 2010; 94(4): 1525-1528.
23. Criado E, Moalli F, Polentarutti N, Albani E, Morreale G, Menduni F, et al. Experimental contamination assessment of a novel closed ultravitrification device. Fertil Steril 2011; 95(5): 1777-1779.
24. Bonetti A, Cervi M, Tomei F, Marchini M, Ortolani F, Manno M. Ultrastructural evaluation

of human metaphase II oocytes after vitrification: closed versus open devices. Fertil Steril 2011; 95(3): 928-935.

25. Paffoni A, Guarneri C, Ferrari S, Restelli L, Nicolosi AE, Scarduelli C, et al. Effects of two vitrification protocols on the developmental potential of human mature oocytes. Reprod Biomed Online 2011; 22(3): 292-298.
26. Papatheodourou A, Vanderzwalmen P, Panagiotidis Y, Kasapi L, Goudakou M, Pasadaki T, et al. Open versus closed oocyte vitrification system: a prospective randomized sibling-oocyte study. Reprod Biomed Online 2013; 26(6): 595-602.
27. Brison D, Cutting R, Clarke H, Wood M. ACE consensus meeting report: oocyte and embryo cryopreservation Sheffield 17.05. 11. Human Fertil 2012; 15(2): 69-74.
28. Seki S, Mazur P. The dominance of warming rate over cooling rate in the survival of mouse oocytes subjected to a vitrification procedure. Cryobiology 2009; 59(1): 75-82.
29. Mazur P, Seki S. Survival of mouse oocytes after being cooled in a vitrification solution to−196 C at 95 to 70,000 C/min and warmed at 610 to 118,000 C/min: A new paradigm for cryopreservation by vitrification. Cryobiology 2011; 62(1): 1-7.
30. Cao Y-X, Xing Q, Li L, Cong L, Zhang Z-G, Wei Z-L, et al. Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow-freezing and vitrification. Fertil Steril 2009; 92(4): 1306-1311.
31. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. Human Reprod 2012; 27(6): 1606-1612.
32. Porcu E, Fabbri R, Ciotti P, Marsella T, Balicchia B, Damiano G, et al. Cycles of human oocyte cryopreservation and intracytoplasmic sperm injection: results of 112 cycles. Fertil Steril 1999; 72(Suppl 1): S2.
33. Donnez J, Dolmans M-M. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet 2015; 32(8): 1167-1170.
34. van Loendersloot LL, Moolenaar LM, Mol BWJ, Repping S, van der Veen F, Goddijn M. Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing. Hum Reprod 2011; 26(11): 3054-3060.
35. Chian R-C, Huang JY, Tan SL, Lucena E, Saa A, Rojas A, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. Reprod Biomed Online 2008; 16(5): 608-610.
36. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online 2009; 18(6): 769-776.
37. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. Fertil Steril 2014; 102(4): 1006-1015.
38. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Outcomes of fresh and cryopreserved oocyte donation. JAMA 2015; 314(6): 623-624.
39. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum Reprod 2012; 27(5): 1231-1237.
40. Baldwin K, Culley L, Hudson N, Mitchell H. Reproductive technology and the life course:

current debates and research in social egg freezing. Hum Fertil 2014; 17(3): 170-179.

41. Ho J, Woo I, Bendikson K, Paulson R, Chung K. Is oocyte cryopreservation is as effective as embryo cryopreservation in freezing eggs as effective as freezing embryos to achievinge live births? Fertil Steril 2016; 105(2): e21-e22.
42. Stoop D, Maes E, Polyzos N, Verheyen G, Tournaye H, Nekkebroeck J. Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non-bankers. Human Reprod 2015; 30(2): 338-344.
43. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Primavera M, Seracchioli R, Ciotti P, et al. Oocyte cryopreservation. Human Reprod 1998; 13(suppl_4): 98-108.
44. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature 1983; 305(5936): 707-709.
45. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. Hum Reprod Update 2017; 23(2): 139-155.
46. Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Kulkarni AD, et al. Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010. JAMA 2013; 310(22): 2426-2434.
47. Cobo A, Remohí J, Chang C-C, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. Reproductive Biomedicine Online 2011; 23(3): 341-346.
48. Quaas AM, Melamed A, Chung K, Bendikson KA, Paulson RJ. Egg banking in the United States: current status of commercially available cryopreserved oocytes. Fertil Steril 2013; 99(3): 827-831.
49. Akin JW, Bell KA, Thomas D, Boldt J. Initial experience with a donor egg bank. Fertil Steril 2007; 88(2): 497.
50. Nagy ZP, Chang C-C, Shapiro DB, Bernal DP, Elsner CW, Mitchell-Leef D, et al. Clinical evaluation of the efficiency of an oocyte donation program using egg cryo-banking. Fertil Steril 2009; 92(2): 520-526.
51. Solé M, Santaló J, Boada M, Clua E, Rodríguez I, Martínez F, et al. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. Human Reprod 2013; 28(8): 2087-2092
52. Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. Obstet Gynecol Surv 2011; 66(4): 248-254.
53. Filippi F, Meazza C, Paffoni A ,Raspagliesi F, Terenziani M, Somigliana E. Egg freezing in childhood and young adult cancer survivors. Pediatrics 2016; 138(4): e20160291.
54. Kim J, Oktay K, Gracia C, Lee S, Morse C, Mersereau JE. Which patients pursue fertility preservation treatments? A multicenter analysis of the predictors of fertility preservation in women with breast cancer. Fertil Steril 2012; 97(3): 671-676.
55. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril 2013; 99(7): 1994-1999.

56. Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. Fertility and Sterility 2011; 95(5): 1535-1543.
57. Wunder D. Social freezing in Switzerland and worldwide—a blessing for women today. Swiss Med Wkly. 2013; 143: w13746.
58. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2013; 100(6): 1673-1680.
59. Aghaz F, Khazaei M. Reactive oxygen species generation and use of antioxidants during in vitro maturation of oocytes: a Review. Int J Fertil Steril 2017; 11(2): 63-70.
60. Aghaz F, Hajarian H, Shabankareh HK, Abdolmohammadi A. Effect of sericin supplementation in maturation medium on cumulus cell expansion, oocyte nuclear maturation, and subsequent embryo development in Sanjabi ewes during the breeding season. Theriogenology 2015; 84(9): 1631-1635.
61. Aghaz F, Hajarian H, Shabankareh HK. Enhanced in vitro developmental competence of sheep embryos following sericin supplementation of the in vitro maturation and in vitro culture media. Small Ruminant Res 2016; 136: 257-260.
62. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg K, Sahin G. In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. Reprod Biomed Online 2010; 20(5): 634-638.
63. Yang H, Lee HH, Lee HC, Ko DS, Kim SS. Assessment of vascular endothelial growth factor expression and apoptosis in the ovarian graft: can exogenous gonadotropin promote angiogenesis after ovarian transplantation? Fertil Steril 2008; 90(4): 1550-1558.
64. Hoekman EJ, Smit VT, Fleming TP, Louwe LA, Fleuren GJ, Hilders CG. Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. Fertil Steril 2015; 103(2): 469-477.
65. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, et al. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. J Assist Reprod Genet 2011; 28(12): 1167-1170.
66. Lee S, Heytens E, Moy F, Ozkavukcu S, Oktay K. Determinants of access to fertility preservation in women with breast cancer. Fertil Steril 2011; 95(6): 1932-1936.
67. Kneale D, Joshi H. Postponement and childlessness: evidence from two British cohorts. Demogr Res 2008; 19: 1935-1968.
68. Goold I, Savulescu J. In favour of freezing eggs for non medical reasons. Bioethics 2009; 23(1): 47-58.
69. Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. Fertil Steril 2015; 104(6): 1426-1434.
70. Sozou PD, Hartshorne GM. Time to pregnancy: a computational method for using the duration of non-conception for predicting conception. PLoS One 2012; 7(10): 46544.
71. Andersen A-MN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320(7251): 1708-1712.
72. Habbema JDF, Eijkemans MJ, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? Hum Reprod 2015; 30(9): 2215-2221.

73. Daniluk JC, Koert E, Cheung A. Childless women's knowledge of fertility and assisted human reproduction: identifying the gaps. Fertil Steril 2012; 97(2): 420-426.
74. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum Reprod 2004; 19(7): 1548-1553.
75. Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N. What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? Fertil Steril 2013; 100(5): 1343-1349.
76. Homburg R, van der Veen F, Silber SJ. Oocyte vitrification—women's emancipation set in stone. Fertil Steril 2009; 91(4): 1319-1320
77. Dondorp WJ, De Wert GM. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. Human Reprod 2009; 24(8): 1779-1785.
78. Baylis F. Left out in the cold: arguments against non-medical oocyte cryopreservation. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37(1): 64-67.
79. Joseph KS, Allen AC, Dodds L, Turner LA, Scott H, Liston R. The perinatal effects of delayed childbearing. Obstet Gynecol 2005; 105(6): 1410-1418.
80. Hirshfeld-Cytron J, Grobman WA, Milad MP. Fertility preservation for social indications: a cost-based decision analysis. Fertil Steril 2012; 97(3): 665-670.
81. Devine K, Mumford SL, Goldman KN, Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Propst AM, et al. Baby budgeting: oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. Fertil Steril 2015; 103(6): 1446-1453.
82. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. Lancet 2014; 384(9950): 1311-1319.
83. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. Hum Reprod 2011; 26(3): 655-661.
84. Baldwin K, Culley L, Hudson N, Mitchell H, Lavery S. Oocyte cryopreservation for social reasons: demographic profile and disposal intentions of UK users. Reprod Biomed Online 2015; 31(2): 239-245.
85. Elizur SE, Chian R-C, Holzer HE, Gidoni Y, Tulandi T, Tan SL. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. Fertil Steril 2009; 91(1): 293.
86. Elizur S, Chian R, Pineau C, Son W, Holzer H, Huang J, et al. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. Rheumatology 2008; 47(10): 1506-1509.
87. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2007; 68(4): 196-202.
88. Song WY, Sun YP, Jin HX, Xin ZM, Su YC, Chian RC. Clinical outcome of emergency egg vitrification for women when sperm extraction from the testicular tissues of the male partner is not successful. Syst Biol Reprod Med 2011; 57(4): 210-213.