

Relationship between Maternal Serum Androgen Levels and Success Rate in ICSI Procedure

Sepideh Peyvandi¹,
Marzieh Zamaniyan²,
Noushin Gordani³,
Maryam Kharazizadeh⁴,
Abolghasem Ajami⁵

¹ Associate Professor, Infertility Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Infertility Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ MSc in Midwifery Counselling, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Obstetrician and Gynecologist, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Professor, Department of Immunology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 23, 2020 ; Accepted December 21, 2020)

Abstract

Background and purpose: Androgens play a key role in growth of ovarian follicles and female fertility in the process of in vitro fertilization. This study was performed to determine the relationship between androgen levels and success rate in Intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Materials and methods: A nested case-control study was carried out in 60 infertile women attending the Infertility Treatment Center in Sari Imam Khomeini Hospital. They underwent agonist protocol and their levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone, and dehydro epiandrosterone-sulfate (DHEA-S) were measured on days three of menstrual cycle and ICSI cycle, day six of gonadotropin injection, and the day of human chorionic gonadotropin (HCG) injection. Data were analyzed in SPSS V18 applying independent T-test.

Results: The mean age of participants was 30.1 ± 6.1 years. Among the subjects, 16 (26.7%) became pregnant and 44 (73.3%) did not become pregnant. On day three of ICSI cycle and before the onset of HCG injection, testosterone level was 0.88 ± 0.68 ng/ml in pregnant women and 0.53 ± 0.25 ng/ml in non-pregnant women ($P = 0.012$). The levels of DHEA-S were 2.79 ± 1.87 µg/l and 1.62 ± 1.45 µg/l in pregnant and non-pregnant women, respectively ($P = 0.02$).

Conclusion: Androgen levels can play a significant role in the success of ICSI cycle, so, androgen therapy can be an attractive hypothesis for improving ovarian response and used as a treatment option to increase the success of in vitro fertilization.

Keywords: infertility, fertilization in vitro, androgen

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (194): 33-41 (Persian).

* Corresponding Author: Noushin Gordani - Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: noushin.gordani@yahoo.com)

تعیین رابطه بین سطح آندروژن های سرم مادر و موفقیت در سیکل ICSI

سپیده پیوندی^۱
مرضیه زمانیان^۲
نوشین گردانی^۳
مریم خرازی زاده^۴
ابوالقاسم عجمی^۵

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به نقش آندروژن ها در رشد فولیکول های تخمدان و باروری زنان در لقاح آزمایشگاهی، این مطالعه با هدف تعیین رابطه بین سطح آندروژن های سرم مادر (تستوسترون و دی هیدرواپی اندروسترون-سولفات) و موفقیت در سیکل ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد شاهدهی لانه گزیده (Nested Case-control)، ۶۰ زن نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری بیمارستان امام خمینی ساری، تحت پروتکل آگونیست قرار گرفته و سطوح تستوسترون، دی هیدرواپی اندروسترون سولفات (DHEA-S)، LH و FSH آن ها در روز سوم سیکل قاعدگی، روز سوم سیکل ICSI، روز ششم تزریق گنادوتروپین و روز تزریق HCG اندازه گیری شد. داده ها در نرم افزار SPSS 18 توسط آزمون تی مستقل تحلیل شدند.

یافته ها: میانگین سنی شرکت کنندگان $30/1 \pm 6/1$ سال بود و از میان آن ها ۱۶ نفر (۲۶/۷ درصد) باردار شده و ۴۴ نفر (۷۳/۳ درصد) باردار نشدند. در روز سوم سیکل ICSI و قبل از شروع گنادوتروپین، در گروه باردار سطح تستوسترون $0/88 \pm 0/68$ ng/ml و در گروه غیرباردار $0/53 \pm 0/25$ ng/ml بود ($P=0/012$) و سطح DHEA-S در گروه باردار $2/79 \pm 1/87$ µg/l و در گروه غیرباردار $1/45 \pm 1/62$ µg/l بود ($P=0/02$) و اختلاف معنی داری در سطح هر دو هورمون بین دو گروه دیده شد.

استنتاج: سطح آندروژن های سرم می تواند در موفقیت سیکل ICSI نقش موثری ایفا کند و درمان با آندروژن ها یک فرضیه جذاب در زمینه بهبود پاسخ تخمدان است که می توان از آن به عنوان یک گزینه درمانی جهت افزایش موفقیت در سیکل های لقاح آزمایشگاهی استفاده نمود.

واژه های کلیدی: ناباروری، لقاح آزمایشگاهی، آندروژن

مقدمه

حدود ۶۰ تا ۸۰ میلیون زوج در جهان از آن رنج می برند. شیوع ناباروری بر اساس تعاریف بالینی، اپیدمیولوژیکی

ناباروری یک مشکل مهم در زندگی خانوادگی است (۱) که طبق آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO)

E-mail: noushin.gordani@yahoo.com

مؤلف مسئول: نوشین گردانی - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. دانشیار، مرکز ناباروری، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، مرکز ناباروری، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. کارشناس ارشد مشاوره در مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. استاد، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۶/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۶/۱۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۱۰/۱

و جمعیت‌شناختی WHO به ترتیب ۲/۲۰، ۸/۱۲ و ۲/۹ درصد می‌باشد (۲). لقاح آزمایشگاهی یا IVF (In Vitro Fertilization) یک درمان قابل قبول برای بسیاری از زوج‌های نابارور است که شکست در آن برای اغلب آن‌ها یک تجربه بسیار ناخوشایند می‌باشد (۱). موفقیت در IVF با به کارگیری فولیکول‌ها با استفاده از تحریک کنترل شده تخمدان با گنادوتروپین‌ها بستگی دارد. پروتکل‌های درمانی مختلفی با هدف افزایش پاسخ تخمدان، در این گروه از زنان به کار گرفته شده است (۳). در دهه گذشته مشخص شد که آندروژن‌ها (Androgens) از طریق تحریک تخمدان‌ها، نقش مستقیم و مهمی در تنظیم عملکرد باروری زنان و پیامد لقاح آزمایشگاهی دارند (۴). آندروژن‌ها نظیر تستوسترون (testosterone) و دی‌هیدرواپی اندروسترون (DHEA) در استروئیدوژنز (steroidogenesis) فولیکول تخمدان نقش دارند و اعتقاد بر این است که فاکتور رشد شبه انسولین IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) رشد فولیکول را افزایش داده و سبب تقویت فولیکولوژنز (folliculogenesis) و افزایش تعداد فولیکول‌های اولیه و پره-آنترال می‌شوند (۵، ۶). سطح پایین آندروژن فولیکولی سبب کاهش FSH (Follicle-Stimulating Hormone) و LH (Luteinizing Hormone) می‌شود (۷) و مقادیر بالای آن ممکن است با اختلال عملکرد آدرنال، فولیکولوژنز و بارداری خود به خود را با مشکل مواجه سازد (۸).

Pan و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی سطح پایه آندروژن در میزان بارداری در طول سیکل‌های IVF دریافتند که افزایش سطح سرمی آندروژن پایه در روز سوم سیکل قبل از IVF با کاهش میزان حاملگی ادامه دار (ongoing) همراه است (۹).

Wang و همکاران (۲۰۲۰) هیچ نقش کلینیکی معنی‌داری برای آندروژن‌های آندوژن در پیش‌بینی نتایج حاصل از باروری در زنان با ناباروری غیرقابل توجیه نیافتند (۸). برخی مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از

آندروژن قبل از سیکل IVF تأثیر مفیدی در نتایج IVF دارد (۴). در حالی که Bosdou و همکاران (۲۰۱۶) استفاده از تستوسترون ترانس درمال (Transdermal) را در زنان نابارور تحت ICSI (intracytoplasmic sperm injection) با پروتکل آگونیست طولانی GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) موثر نیافتند (۱۰). با توجه به نتایج متفاوت در مطالعات مختلف و نقش مهم آندروژن‌ها در باروری و لقاح آزمایشگاهی، این مطالعه به منظور تعیین رابطه بین سطوح آندروژن‌های سرم مادر (تستوسترون و دی‌هیدرواپی اندروسترون-سولفات) و میزان موفقیت در سیکل ICSI انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به صورت مورد شاهدهی لانه گزیده (Nested Case-Control) انجام شد، حجم نمونه براساس نتایج مطالعه Frattarelli و همکاران (۲۰۰۴) (۱۱) که با هدف تأثیر سطوح آندروژن بر سیکل‌های لقاح آزمایشگاهی انجام شده بود، با فاصله اطمینان ۹۵ درصد و توان مطالعه ۹۰ درصد محاسبه شده و تعداد ۶۰ نفر از زنان نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری بیمارستان امام خمینی ساری، که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، وارد مطالعه شدند. سپس نمونه‌ها از تاریخ ۱۳۸۹/۱۰/۱۵ تا ۱۳۹۰/۶/۳۰ مورد بررسی قرار گرفتند.

در این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی، اطلاعات کامل و شفاف در مورد روند تحقیق به تمامی بیماران داده شده و رضایت کتبی آگاهانه قبل از ورود به مطالعه از آن‌ها گرفته شد. بیماران می‌توانستند آزادانه در هر مرحله از مطالعه خارج شوند. به بیماران توضیح داده شد که اطلاعات محرمانه خواهد ماند و از این اطلاعات صرفاً برای تحقیقات استفاده خواهد شد. هزینه‌ای نیز از بیماران دریافت نشد و مطالعه پس از دریافت کد اخلاق به شماره (۸۹/۱۰/۹: ۷-۸۹) از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان نابارور ۲۰ تا ۴۴ سال و کاندید سیکل میکرواینجکشن، بدون سابقه ای از بیماری های مزمن، عفونی و عصبی و نیز عدم مصرف سیگار، داروهای ضدافسردگی، آرامبخش و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی بود. معیارهای خروج نیز شامل اندومتريوزیس شدید، زنان با ذخیره تخمدانی کاهش یافته و آژواسپرمی همسر بود.

پروتکل درمانی: بیماران تحت درمان با پروتکل درمانی استاندارد Long Luteal GnRH Agonist قرار گرفتند. براساس این پروتکل از روز سوم سیکل قاعدگی برای بیماران OCP (Oral Contraceptive Pills) تجویز شد و از روز ۱۸ سیکل قاعدگی آگونیست GnRH به درمان اضافه شد. OCP، ۱۰ روز پس از شروع GnRH قطع شده و از روز سوم قاعدگی بعدی براساس میزان سرکوب تخمدان که بر اساس میزان فعالیت فولیکولی تخمدان توسط سونوگرافی ترانس واژینال مورد سنجش قرار گرفت، گنادوتروپین برونزا به منظور تحریک تکامل فولیکولی تخمدان مورد استفاده قرار گرفت و زمانی که حداقل ۳ فولیکول ۱۸-۲۰ mm به دست آمد، برای القای بلوغ نهایی فولیکول ها، HCG (Human Chorionic Gonadotropin) به میزان ۱۰۰۰۰ واحد تجویز شد. ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG تخمک گیری انجام شد و پس از انجام لقاح آزمایشگاهی به روش ICSI براساس رشد جنین، دو یا سه جنین ۱۲-۸ سلولی انتقال داده شد. بارداری با افزایش سطح B-HCG در روز ۱۵ پس از انتقال جنین و پیگیری سونوگرافی از نظر اندکس قلبی در هفته ۶ بارداری تایید می شد. لازم به ذکر است که تمامی سونوگرافی ها با استفاده از دستگاه سونوگرافی HONDA مدل HS-2000 ساخت کشور ژاپن انجام شد. جهت بررسی سطح پایه LH, FSH و Testosterone و DHEA-S در روز سوم سیکل قاعدگی قبل از شروع OCP و سطح Testosterone و DHEA-S در روز سوم سیکل ICSI قبل از آغاز گنادوتروپین، روز ششم تزریق گنادوتروپین و روز تزریق HCG، ۴ سی سی خون از بیماران گرفته شد.

همه نمونه ها پس از سانتریفیوژ و جداسازی سرم آن ها در بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی به صورت فریز شده در دمای -۷۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند تا زمانی که کیت آزمایشگاهی برای همه نمونه ها مورد استفاده قرار بگیرد و سپس با روش ایمونواسی با استفاده از کیت های Monobind Inc (USA) مورد آزمایش قرار گرفتند.

یافته ها

میانگین سنی ۶۰ زن نابارور شرکت کننده در این مطالعه 30.1 ± 6.1 سال بود. حداقل سن ۲۰ سال و حداکثر ۴۴ سال بود. از میان شرکت کنندگان، ۱۶ نفر (۲۶/۷ درصد) باردار شدند و ۴۴ نفر (۷۳/۳ درصد) باردار نشدند. در ۲۳ نفر (۳۸/۳ درصد) علت ناباروری عامل مردانه و در ۳۷ نفر (۶۱/۷ درصد) عامل زنانه بود که شامل ۹ نفر (۱۵ درصد) فاکتور لوله ای، ۶ نفر (۱۰ درصد) عدم تخمک گذاری و در ۴ نفر (۶/۷ درصد) اندومتريوز و در ۱۸ نفر (۳۰ درصد) نیز غیر قابل توجیه بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی علت ناباروری در دو گروه باردار و غیرباردار

عامل مذکر تعداد (درصد)	عامل لوله ای تعداد (درصد)	اندومتريوزیس تعداد (درصد)	عامل مونث	
			عدم تخمک گذاری تعداد (درصد)	غیر قابل توجیه تعداد (درصد)
باردار (۳۱/۲۵)۵	۳ (۷/۷۵)	۲ (۱۲/۵)	۱ (۶/۲۵)	۵ (۳۱/۲۵)
غیرباردار (۴۰/۹)۱۸	۶ (۱۳/۶)	۲ (۴/۵)	۵ (۱۱/۳۶)	۱۳ (۲۹/۵)
مجموع (۳۸/۳)۲۳	۹ (۱۵)	۴ (۶/۷)	۶ (۱۰)	۱۸ (۳۰)

میانگین BMI (Body Mass Index) بیماران 25.7 ± 3.3 کیلوگرم بر مترمربع بود و در مقایسه دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P=0.2$). همچنین سطح FSH پایه در میان تمامی بیماران 7.2 ± 3.2 mIU/ml، سطح FSH پایه در گروه باردار 7.2 ± 3.5 mIU/ml و در گروه غیرباردار 7.2 ± 3.1 mIU/ml بود ($P=0.9$). سطح LH پایه در بین تمام شرکت کنندگان در مطالعه 6.1 ± 6.2 mIU/ml، در گروه باردار 6.1 ± 2.8 mIU/ml، در گروه غیرباردار 6.1 ± 7.2 mIU/ml بود ($P=0.9$). تعداد فولیکول های بزرگ تر از ۱۴mm بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت ($P=0.11$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه متغیرهای ثانویه بین دو گروه باردار و غیرباردار

متغیر	باردار	غیرباردار	Mean $\pm$ SD	سطح معنی داری
سن (سال)	۲۹.۵۵ $\pm$ ۲	۳۰.۶۶ $\pm$ ۴	۳۰.۱۱ $\pm$ ۱	۰.۳
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶.۷۵ $\pm$ ۳	۲۵.۳۲ $\pm$ ۱	۲۵.۷۳ $\pm$ ۳	۰.۲
تعداد فولیکولهای قبل از تخمک گذاری	۱۱/۵ $\pm$ ۹	۱۲/۱ $\pm$ ۹	۱۱/۹ $\pm$ ۹	۰.۵
تعداد تخمک های گرفته شده	۱۰/۲ $\pm$ ۴	۹/۷ $\pm$ ۳	۹/۹ $\pm$ ۴	۰.۷
تعداد رویان	۳/۱ $\pm$ ۲	۲/۶ $\pm$ ۲	۲/۷ $\pm$ ۳	۰.۲
تعداد آمپولهای مصرفی	۵۳/۵ $\pm$ ۶	۵۲/۳ $\pm$ ۵	۵۲/۶ $\pm$ ۶	۰.۵
تعداد فولیکول بزرگتر از ۴mm	۶/۲ $\pm$ ۱	۵/۱ $\pm$ ۵	۵/۴ $\pm$ ۵	۰/۱۱
ضخامت اندومتر در روز تزریق HCG (mm)	۸/۲ $\pm$ ۹	۸/۱ $\pm$ ۸	۸/۱ $\pm$ ۸	۰.۷
LH پایه (mIU/ml)	۹/۱ $\pm$ ۸	۹/۱ $\pm$ ۲	۹/۱ $\pm$ ۲	۰.۹
FSH پایه (mIU/ml)	۷/۲ $\pm$ ۵	۷/۳ $\pm$ ۱	۷/۲ $\pm$ ۲	۰.۹

جدول شماره ۴: مقایسه سطح سرمی DHEA-S در ۵ نوبت اندازه گیری

سطح DHEA-S در مراحل ۵ گانه سیکل *	کل بیمار	باردار	غیرباردار	سطح معنی داری
سطح پایه DHEA-S	۲/۹۰ $\pm$ ۰/۹۷	۲/۹۹ $\pm$ ۰/۳۱	۲/۸۹ $\pm$ ۰/۸۹	۰/۶
روز سوم سیکل قاعدگی قبل از شروع درمان با OCP	۱/۷۴ $\pm$ ۱/۵۳	۲/۱۷ $\pm$ ۲/۴۲	۱/۶۱ $\pm$ ۱/۱۶	۰/۲
روز سوم سیکل ICSI قبل از شروع گنادوتروپین	۲/۰ $\pm$ ۱/۶۷	۲/۷۹ $\pm$ ۱/۸۷	۱/۶۲ $\pm$ ۱/۴۵	۰/۰۲
روز ششم تزریق گنادوتروپین	۲/۲۸ $\pm$ ۱/۸۴	۲/۴۵ $\pm$ ۱/۳۹	۲/۲۱ $\pm$ ۱/۲	۰/۷
روز تزریق HCG	۲/۷۵ $\pm$ ۱/۵۲	۳/۰۷ $\pm$ ۱/۳۳	۲/۶۳ $\pm$ ۱/۶۲	۰/۴

*: میکرومول / لیتر

بحث

در این مطالعه که جهت ارزیابی رابطه بین سطح آندروژن های سرم مادر و میزان موفقیت در سیکل ICSI صورت گرفت، طبق نتایج به دست آمده، از ۶۰ زن نابارور که تحت پروتکل درمانی آگونیست قرار گرفتند، ۱۶ نفر (۲۶/۷ درصد) باردار شده و ۴۴ نفر (۷۳/۳ درصد) باردار نشدند. سطح سرمی تستوسترون و DHEA-S در بین دو گروه زنان باردار و غیرباردار، در روز سوم سیکل قاعدگی، قبل از شروع درمان با OCP، روز ششم تزریق گنادوتروپین و روز تزریق HCG تفاوت نداشت، اما در روز سوم سیکل ICSI قبل از شروع گنادوتروپین تفاوت معنی داری داشت. این تفاوت نشان دهنده تاثیر آندروژن ها در افزایش پاسخ تخمدانی و رشد فولیکول ها می باشد. آندروژن ها نقش مستقیم و مهمی در تنظیم عملکرد تولید مثل زنان نظیر باروری، سلامت فولیکول و تخمک گذاری دارند (۴) و آندروژن هایی نظیر آندروستندیون، تستوسترون و دهیدرواپی آندروسترون در فولیکولوزن و بلوغ فولیکولی نقش دارند (۷).

در راستای مطالعه حاضر، رشیدی و همکاران (۲۰۰۹)، سطح تستوسترون و DHEA-S را به صورت پایه، روز سوم سیکل IVF و ۱۴ روز پس از انتقال جنین، در ۵۳ بیمار با پروتکل درمانی مشابه با مطالعه حاضر مورد بررسی قرار دادند و نتایج آن ها نشان داد که غلظت تستوسترون و DHEA-S در روز سوم سیکل IVF در گروه زنان باردار بالاتر بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. این نتایج نشان دهنده اهمیت محیط بهینه آندروژنی به خصوص تستوسترون مترشح از کورپوس

میانگین سطح تستوسترون پایه در بیماران

۰/۵۵ $\pm$ ۰/۳۳ ng/ml بود، در گروه باردار ۰/۶۱ $\pm$ ۰/۴۴ ng/ml و در گروه غیرباردار ۰/۶۴ $\pm$ ۰/۴۹ ng/ml بود که تفاوت معنی داری یافت نشد (P=۰/۶) اما در میانگین سطح تستوسترون در بقیه موارد اندازه گیری شده در زنان واجد شرایط تنها در روز سوم سیکل ICSI قبل از شروع گنادوتروپین تفاوت معنی داری بین دو گروه باردار و غیرباردار یافت شد به طوری که در گروه باردار ۰/۵۳ $\pm$ ۰/۲۵ ng/ml و در گروه غیرباردار ۰/۸۸ $\pm$ ۰/۶۸ ng/ml بود (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: مقایسه سطح سرمی تستوسترون در ۵ نوبت اندازه گیری

سطح تستوسترون در مراحل ۵ گانه سیکل *	کل بیمار	باردار	غیرباردار	سطح معنی داری
سطح پایه	۰/۶۱ $\pm$ ۰/۴۴	۰/۵۵ $\pm$ ۰/۳۳	۰/۶۴ $\pm$ ۰/۴۹	۰/۶
روز سوم سیکل قاعدگی قبل از شروع درمان با OCP	۰/۵۴ $\pm$ ۰/۳۰	۰/۵۴ $\pm$ ۰/۳۸	۰/۴۸ $\pm$ ۰/۲۸	۰/۵
روز سوم سیکل ICSI قبل از شروع گنادوتروپین	۰/۶۴ $\pm$ ۰/۴۶	۰/۸۸ $\pm$ ۰/۶۸	۰/۵۳ $\pm$ ۰/۲۵	۰/۰۱۲
روز ششم تزریق گنادوتروپین	۰/۶۸ $\pm$ ۰/۳۶	۰/۸۰ $\pm$ ۰/۳۷	۰/۴۸ $\pm$ ۰/۲۸	۰/۲
روز تزریق HCG	۱/۰۴ $\pm$ ۰/۶۱	۱/۰۹ $\pm$ ۰/۵۷	۱/۰۲ $\pm$ ۰/۶۲	۰/۷

*: نانوگرم / میلی لیتر

سطح DHEA-S پایه در بین تمامی بیماران

۲/۹۹ $\pm$ ۳/۳۱ μ g/l بود، در گروه باردار ۷/۶۰ $\pm$ ۲/۹۷ μ g/l و در گروه غیرباردار ۲/۹ $\pm$ ۳/۷۹ μ g/l بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه یافت نشد (P=۰/۶). در بین سایر موارد سطح سرمی DHEA-S فقط در روز سوم سیکل ICSI قبل از شروع گنادوتروپین اختلاف معنی داری بین دو گروه دیده شد (P=۰/۰۲) که در گروه باردار ۲/۷۹ $\pm$ ۱/۸۷ μ g/l و در گروه غیرباردار ۱/۶۲ $\pm$ ۱/۴۵ μ g/l بود (جدول شماره ۴).

لوتوم جهت تداوم بارداری است. اگرچه در مطالعه فوق سطح تستوسترون به طور مشخصی ۱۴ روز پس از انتقال جنین نیز در زنان باردار بالاتر بود اما این افزایش در افراد باردار ثانویه به افزایش SHBG (Sex hormone-binding globulin) قابل انتظار می باشد (۱)، بنابراین افزایش سطح آندروژن ها می تواند به عنوان فرضیه ای جهت پیش بینی تداوم بارداری و موفقیت در سیکل های IVF مدنظر قرار گیرد.

Kuniki و همکاران نیز در سال ۲۰۱۵ در مطالعه ای گذشته نگر با هدف تاثیر آندروژن ها بر پیامد لقاح آزمایشگاهی در ۴۵۹ زن با ذخیره تخمدانی طبیعی که تحت ICSI قرار داشتند، دریافتند که گرچه غلظت DHEA-S، بارداری بالینی را پیش بینی نمی کند، اما میزان آن در زنان با بارداری بالینی نسبت به زنان غیر باردار ($201.5 \mu\text{g/ml}$ در برابر 194.5) بالاتر بود. همچنین میزان AFC (Antral Follicle Count) و AMH (Anti Mullerian Hormone) و تعداد اووسیت های بالغ در گروه زنان باردار بالاتر بوده و میزان تستوسترون نیز همبستگی مثبتی با تعداد اووسیت های بالغ داشت که این نتیجه مشابه نتیجه مطالعه حاضر است (۱۲).

در حالی که برخی مطالعات تاکید دارند ارزیابی آندروژن قبل از درمان در سیکل IVF تاثیر مفید و امیدوارکننده ای بر نتایج IVF دارد (۴)، Wang و همکاران (۲۰۲۰) هیچ نقش کلینیکی معنی داری برای آندروژن ها در ۹۰۰ زن نابارور جهت پیش بینی نتایج حاصل از باروری (نظیر: بارداری شیمیایی، بالینی و تولد زنده) نیافتند (۸). این مطالعه با استفاده از گنادوتروپین، کلومیفن و لئوروزول، در چهار یا کم تر از چهار سیکل درمانی بر روی زنان با ناباروری غیر قابل توجیه انجام و یافته ها در ۴ گروه با میزان مختلف تستوسترون ($30/2 \geq \text{ng/dl}$ و $22/3 \leq T \leq 22/2$ و $15/8 \leq T \leq 15/7$) مورد مقایسه قرار گرفت. علت تفاوت در تاثیر آندروژن ها در پیش بینی نتایج باروری را می توان به گروه هدف مورد مطالعه که زنان با ناباروری غیر قابل توجیه بودند و داروهای مورد

استفاده جهت تعدیل آندروژن مرتبط دانست. همچنین در مطالعه فوق نتایج باروری در زنانی که میزان تستوسترون توتال بالاتر از $30/2 \text{ ng/dl}$ داشتند بهتر از سه گروه دیگر بود که از این نظر با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

Yayla و همکاران در سال ۲۰۱۷ با بررسی ۱۲۰ زن با ذخیره تخمدانی کاهش یافته نشان دادند، سطح تستوسترون و DHEA-S پایه، در پیش بینی پیامد سیکل ICSI موثر نبوده و میزان آن در زنان باردار و غیر باردار مشابه بود (۱۳). لازم به ذکر است که در مطالعه فوق ۵۸ بیمار ($49/2$ درصد) به دلایل مختلف نظیر توقف تحریک به دلیل عدم پاسخ ($21/7$ درصد)، نداشتن اووسیت در زمان برداشت اووسیت ($9/2$ درصد)، نداشتن اووسیت بالغ (5 درصد) به مرحله انتقال جنین نرسیدند. در توجیه تفاوت در نتایج مطالعه فوق با مطالعه حاضر می توان به نوع پروتکل درمانی به کار گرفته شده (پروتکل آنتاگونیست) و گروه هدف متفاوت (زنان با ذخیره تخمدانی کاهش یافته) اشاره کرد. با توجه به نتایج متفاوت در مطالعات مختلف، می توان بر این نکته تاکید کرد که ارزیابی های هورمونی و نیز قضاوت و پیش بینی های نتایج باروری در گروه های هدف متفاوت و پروتکل های درمانی به کار گرفته شده، باید به صورت مجزا صورت گیرد.

آندروژن ها هورمون های استروئیدی هستند که به وسیله پاسخ فولیکولار به طور مثبتی بر تحریک گنادوتروپین تاثیر گذاشته که منجر به بازایی اووسیت های بزرگ تر و به نوبه خود افزایش احتمال بارداری می شود (۱۴). در بررسی رابطه سطح تستوسترون با سایر متغیرها نیز در بهبود نتایج باروری، Xiao و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه کوهورت گذشته نگری بیان کردند که سطح تستوسترون پایه در 495 زن قبل از شروع سیکل درمانی IVF همبستگی منفی با سن زن و نسبت FSH/LH و همبستگی مثبتی با تعداد اووسیت ها و جنین های به دست آمده داشت، اگرچه ارتباط مشخصی بین سطح تستوسترون و پیامد بارداری نیافتند اما نتیجه گرفتند که افزایش

سطح تستوسترون، پاسخ تخمدانی را در این زنان بهبود می بخشد (۱۵) که از این جهت با مطالعه حاضر همسو می باشد زیرا در مطالعه حاضر نیز سطح تستوسترون سرم، رابطه مثبتی با تعداد فولیکول های بالاتر از ۱۴ میلی متر داشت، اما در توجیه تفاوت در سطح آندروژن می توان به این نکته اشاره کرد که سطح تستوسترون در مطالعه فوق فقط یک بار قبل از شروع سیکل IVF اندازه گیری شده اما در مطالعه حاضر این اندازه گیری در ۵ مرحله انجام گرفت. دی هیدرواپی اندروسترون (DHEA) یک استروئید اندوژن است که به طور عمده در قشر آدرنال و تخمدان زنان تولید می شود (۵) و با افزایش غلظت آندروژن داخل تخمدانی، رشد فولیکول و تکثیر سلول گرانولوزا را ارتقا می بخشد (۱۶).

تقریباً ۲۵ درصد از درمانگران ناباروری با وجود شواهد ناکافی از مکمل های DHEA استفاده می کنند (۶). مطالعات زیادی نشان داده اند که پس از مصرف مکمل DHEA، پاسخ تخمدان و نتایج حاملگی در پاسخ دهندگان ضعیف تخمدانی بهبود یافته است (۲۲-۱۶)، در حالی که Yeung و همکاران (۲۰۱۴) بهبود مشخصی از تاثیر مکمل DHEA-S (در طی ۱۲ هفته استفاده)، در مارکرهای پاسخ تخمدان (AFC, AMH, FSH) به تحریک گنادوتروپین با دوز کم استاندارد و یا نتایج IVF در زنان دارای ذخیره کم تخمدانی مشاهده نکردند (۵).

افزودن تستوسترون ترانس درمال نیز قبل از درمان FSH در سیکل های IVF، سبب افزایش قابل توجهی در تعداد تخمک ها می گردد (۱).

Bosdou و همکاران (۲۰۱۶) (۱۰) و Wafa و همکاران (۲۰۱۹) (۲۳) در بررسی مزیت استفاده از تستوسترون ترانس درمال، در بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی تحت ICSI، دریافتند استفاده از ژل تستوسترون منجر به افزایش معنی داری در سطح تستوسترون شد، اما اثرات سودمند قابل توجهی در تعداد اووسیت های بالغ، میزان باروری و تولد زنده دیده نشد (۱۰). اما دو مطالعه دیگر در سال

۲۰۱۹ نشان داد که استفاده از تستوسترون، قبل از سیکل IVF، نتایج بالینی را با تعداد بیش تر اووسیت های بالغ تر، میزان حاملگی بالاتر و لغو سیکل کم تر بهبود می بخشد (۲۴، ۲۵). آندروژن ها با افزایش حساسیت تخمدان به FSH نقش مهمی در رشد اولیه فولیکول ها دارند (۱۰). این نتایج نشان دهنده اثر سینرژیک آندروژن ها با FSH در رشد و به کارگیری فولیکول ها در طی مراحل اولیه تمایز فولیکولار است.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که با وجود تعداد کم نمونه ها به دلیل محدودیت زمانی جهت انجام مطالعه، به نظر می رسد که سطح آندروژن های سرم می تواند در موفقیت سیکل لقاح آزمایشگاهی نقش موثر و تعیین کننده ای ایفا کند. درمان با آندروژن ها می تواند یک فرضیه جذاب در زمینه بهبود پاسخ تخمدان باشد تا تغییر محیط آندروژنی سبب بهبود نتایج باروری گردد و ما امیدواریم که نتایج مطالعه حاضر بتواند اهمیت ارزیابی آندروژن ها را در طی سیکل های IVF نشان دهد. با توجه به این که آندروژن غیر از اثر روی پاسخ تخمدان می تواند بر جنبه های دیگر مانند لانه گزینی و نیز میزان بارداری تاثیر داشته باشد، پیشنهاد می شود مطالعات جامع تری در این زمینه صورت گرفته و نقش آندروژن به صورت گسترده تری مورد بررسی قرار گیرد با این امید که بتوان از آن به عنوان یک گزینه درمانی جهت افزایش موفقیت در سیکل های لقاح آزمایشگاهی بهره برد.

از نقاط قوت این مطالعه می توان اندازه گیری هورمون ها در ۵ مرحله از سیکل و همچنین بررسی همزمان تعداد فولیکول ها قبل از تخمک گذاری، تعداد تخمک های گرفته شده، تعداد رویان، تعداد آمپول های مصرفی، تعداد فولیکول بزرگ تر از ۱۴ میلی متر و ضخامت اندومتر در روز تزریق HCG علاوه بر اندازه گیری هورمون ها را نام برد و از نقاط ضعف آن می توان به این نکته اشاره نمود که به دلیل محدودیت زمانی جهت انجام مطالعه، تعداد نمونه های مطالعه کم بوده و این مطالعه فقط در سیکل های آگونیست انجام شده و در سیکل های آنتاگونیست

صورت نگرفته است، همچنین افراد با پاسخ تخمدانی نرمال و پایین جهت ورود به مطالعه تفکیک نشدند.

سپاسگزاری

لازم به ذکر است که این مقاله از پایان نامه دکترای

تخصصی بالینی زنان و زایمان استخراج شده است و نویسندگان بر خود لازم می دانند از دانشگاه علوم پزشکی مازندران و کارکنان مرکز درمان ناباروری بیمارستان امام خمینی ساری و تمامی زنان شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی نمایند.

References

- Hosseini Rashidi B, Hormoz B, Shahrokh Tehraninejad E, Shariat M, Mahdavi A. Testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels and IVF/ICSI results. *Gynecological Endocrinology* 2009; 25(3): 194-198.
- Akhondi MM, Ranjbar F, Shirzad M, Behjati Ardakani Z, Kamali K, Mohammad K. Practical Difficulties in Estimating The Prevalence of Primary Infertility in Iran. *Int J Fertil Steril* 2019; 13(2): 113-117.
- Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in- vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD004379.
- Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in- vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1): CD004379.
- Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril* 2014; 102(1): 108-115. e1.
- Triantafyllidou O, Sigalos G, Vlahos N. Dehydroepiandrosterone(DHEA) supplementation and IVF outcome in poor responders. *Human Fertility* 2017; 20(2): 80-87.
- Wiweko B, Shafira N, Mutia K, Bowolaksono A, Natadisastra M, Hestiantoro A. Correlation between Follicular Fluid's Androgen Level and Fertilization Rate in Poor Responder Patients Undergone IVF: A Prospective Cohort Done in Yasmin IVF Clinic, Jakarta, Indonesia. *KnE Medicine* 2016: 76-80.
- Wang ET, Diamond MP, Alvero R, Casson P, Christman GM, Coutifaris C, et al. Androgenicity and fertility treatment in women with unexplained infertility. *Fertility and Sterility* 2020; 113(3): 636-641.
- Pan D, Shi J, Zhou H, Li N, Qu P. Predictive value of basal androgen levels on ongoing pregnancy rates during in vitro fertilization cycles. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(10): 895-899.
- Bosdou J, Venetis C, Dafopoulos K, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Anifandis G, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Human Reproduction* 2016; 31(5): 977-985.
- Frattarelli JL, Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility* 2004; 81(6): 1713-1714.
- Kunicki M, Łukaszuk K, Jakiel G, Liss J. Serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration is not a predictive factor in IVF

- outcomes before the first cycle of GnRH agonist administration in women with normal ovarian reserve. *PLoS One* 2015; 10(3): e0118570.
13. Yayla CA, Ozkaya E, Eser SK, Sanverdi I, Devranoglu B, Kutlu T. Association of basal serum androgen levels with ovarian response and ICSI cycle outcome. *Ir J Med Sci* 2018; 187(2): 409-415.
 14. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(11): CD009749.
 15. Xiao S, Li Y, Long L, Luo C, Mai Q. Basal serum testosterone levels correlate with ovarian reserve and ovarian response in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(1): 51-54.
 16. Zhang M, Niu W, Wang Y, Xu J, Bao X, Wang L, et al. Dehydroepiandrosterone treatment in women with poor ovarian response undergoing IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(8): 981-991.
 17. Yilmaz N, Uygur D, Inal H, Gorkem U, Cicek N, Mollamahmutoglu L. Dehydroepiandrosterone supplementation improves predictive markers for diminished ovarian reserve: serum AMH, inhibin B and antral follicle count. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2): 257-260.
 18. Gleicher N, Goyal A, Weghofer A, Barad D. Supplementation with dehydroepiandrosterone (DHEA) improves ovarian reserve, as reflected by anti-müllerian hormone levels. *Fertility and Sterility* 2009; 92(3): S54-S55.
 19. Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, Blanco-Mejia S, Barad DH. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009; 7(1): 108.
 20. Qin J, Fan L, Qin A. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017; 46(1):1-7.
 21. Zamaniyan M, Farshidfar B, Peyvandi S, Jafarpour H, Taheripana R, Moradi S, et al. Effects of Dehydroepiandrosterone on the Response of Ovarian Stimulation During In Vitro Fertilization Cycle in Infertile Women With Diminished Ovarian Reserve: Before and After Clinical Trials. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences* 2019; 6: 361-368.
 22. Kotb MM, Hassan AM, AwadAllah AM. Does dehydroepiandrosterone improve pregnancy rate in women undergoing IVF/ICSI with expected poor ovarian response according to the Bologna criteria? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 200: 11-15.
 23. Wafa Y, Elghandour A, Abdelaal AE. Effect of Pretreatment with Transdermal Testosterone on Controlled Ovarian Stimulation and Outcome in Poor Ovarian Responders Undergoing ICSI. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2019; 77(4): 5465-5496.
 24. Al-Jeborri MM. Efficacy of transdermal testosterone in assisted reproduction outcome of poor responders. *Annals of Tropical Medicine and Health* 2019; 22: 210-218.
 25. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, Viganò P, Papaelo E, et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet* 2019; 36(4): 673-683.