

ارتباط تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان در پیشگویی پاسخ تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری

نزهت موسوی فر (M.D.)^۱، لیلی حفیظی (M.D.)^۲.

۱- عضو هیات علمی و عضو تیم تخصصی مرکز درمان ناباروری منتصریه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۲- رزیدنت زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

یکی از مشکلات مهم در درمان ناباروری عدم پاسخ تخمدان به پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری می‌باشد. اخیراً تعداد فولیکول آنترال و حجم تخمدان در ابتدای سیکل به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ تخمدان مطرح شده است. هدف از این مطالعه اثبات ارتباط حجم تخمدان و یا تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری می‌باشد. این مطالعه از نوع تحلیلی و آینده‌نگر بوده و بر روی ۱۱۲ بیمار نابارور، در ۱۱۵ سیکل تحریک تخمک‌گذاری صورت گرفته است. در این بیماران میزان FSH پایه سرم در روز سوم قاعدگی اندازه‌گیری گردید و علاوه بر این حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال توسط سونوگرافی واژینال محاسبه شد. بیماران بر اساس رژیم درمانی به چهار گروه تقسیم شدند. پاسخ به درمان به صورت وجود چند فولیکول ۱۶ میلیمتری یا بزرگتر تعریف شد. سپس ارتباط سن، FSH پایه سرم و پاسخ به درمان با تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان بررسی شد. حجم تخمدان با تعداد فولیکولهای آنترال ارتباط مستقیم داشته، ولی تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان با سن ارتباط معکوس داشتند. تعداد فولیکولهای آنترال با FSH پایه سرم نیز ارتباط معکوس داشته ولی بین حجم تخمدان و FSH پایه سرم ارتباطی مشاهده نشد. از بین روش‌های مختلف درمانی تنها در گروه HMG حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ بیمار به درمان ارتباط مستقیم داشته و در مورد سایر پروتکلها این ارتباط وجود نداشت. در بررسی بیشتر در این گروه مشخص شد که در تعداد فولیکول کمتر از ۵ عدد و قطر تخمدان کمتر از ۲۰ میلیمتر، احتمال لغو سیکلها خیلی بیشتر می‌باشد. بررسی نتایج نشان می‌دهد که سونوگرافی واژینال و ارزیابی حجم تخمدان و تعداد فولیکول آنترال قبل از شروع گنادوتروپین‌ها می‌تواند پاسخ بیمار به درمان را پیش‌بینی کند.

کل واژگان: فولیکول آنترال، حجم تخمدان، پاسخ تخمدان، تحریک تخمک‌گذاری.

آدرس مکاتبه: دکتر نزهت موسوی فر، بخش زنان و مامایی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: Mossavifar@mums.ac.ir

مقدمه

ارزیابی عملکرد تخمدان کلید اصلی در مشاوره بیماران ناباروری است که بایستی تحت درمان با پروتکل های مختلف تحریک تخمک گذاری قرار گیرند. در صورتیکه روشی قابل اعتماد جهت پیش بینی پاسخ تخمدان به روشهای مختلف تحریک تخمک گذاری وجود داشته باشد، به میزان زیادی در پیش آگهی موفقیت هر سیکل تحریک تخمک گذاری کمک نموده و از لغو یا عدم موفقیت سیکلهای تحریکی و در نتیجه صرف هزینه های اضافی و اتلاف وقت و از همه مهمتر مشکلات روحی و روانی بیماران پیشگیری خواهد نمود. از جمله روشهای معتبر در تعیین پاسخ تخمدان به روشهای تحریک تخمک گذاری، سن بیمار و میزان FSH پایه سرم (روز سوم قاعدگی) می باشد. مطالعات متعددی ارتباط این دو فاکتور با میزان موفقیت در سیکلهای تحریک تخمک گذاری را ثابت نموده اند (۴-۱). ولی بایستی تأکید نمود که هیچیک از آنها مطلق نبوده و تعیین کننده اصلی عمل خود تخمدان است. در مطالعات اخیر حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال در ابتدای سیکل تحریک تخمک گذاری را جهت پیش بینی پاسخ تخمدان در سیکلهای IVF^۱ پیشنهاد نموده اند. (۸-۵، ۱-۸). اما در مورد کاربرد این دو پارامتر در تعیین پاسخ تخمدان در سیکلهای COH-IUI^۲ و با استفاده از پروتکل های مختلف تحریک تخمک گذاری گزارشهای محدودی وجود دارد (۹).

در این مطالعه ابتدا دو پارامتر تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان با FSH پایه سرم و سن بیمار مورد بررسی قرار خواهد گرفت و سپس میزان موفقیت این دو پارامتر در پیش بینی پاسخ تخمدان در سیکلهای COH-IUI در هر یک از روشهای مختلف تحریک تخمک گذاری مورد ارزیابی قرار می گیرد.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع تحلیلی و آینده نگر (Cohort) بر روی تعداد ۱۱۵ سیکل در ۱۱۲ زن نابارور تحت درمان با تحریک تخمک گذاری انجام گرفت. این افراد طی یک دوره ۵ ماهه از اردیبهشت لغایت شهریور ماه ۱۳۷۹ برای درمان ناباروری به مرکز درمان ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد (منتصریه) مراجعه کرده بودند. بیماران دارای سابقه اندومتریوز یا عمل جراحی بر روی تخمدانها از تحقیق حذف شدند. در تمام بیماران FSH پایه سرم در روز سوم سیکل قاعدگی اندازه گیری شد. علاوه بر این حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال نیز توسط سونوگرافی واژینال (هیلتاچی ۴۰۵ با پروب واژینال ۵/۵ مگاهرتز) در روز سوم قاعدگی اندازه

1- In Vitro Fertilization

2- Controlled Ovarian Hyperstimulation/Intra Uterine Insemination

گیری شد. حجم تخمدان توسط روشی ساده با اندازه گیری دو قطر عمود بر هم تخمدان (در بزرگترین نمای سونوگرافیک) تعیین گردید (۱). سپس بیماران بر اساس رژیم درمانی در چهار گروه قرار گرفتند: ۵۲ نفر تحت درمان با کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم در روز (۱۰۰ CC)، ۱۰ نفر با کلومیفن ۱۵۰ میلی گرم در روز (۱۵۰ CC)، ۲۳ نفر با HMG و ۳۰ نفر با کلومیفن همراه با HMG+ (CC)، سپس پاسخ به درمان در هر رژیم درمانی بطور جداگانه ارزیابی شد. پاسخ مناسب به درمان بصورت وجود یک یا چند فولیکول با قطر ۱۶ میلی متر یا بیشتر تعریف شد. در بررسی نتایج، حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ بیمار به درمان، سن بیمار و FSH پایه سرم در روز سوم سیکل مقایسه شد. ارتباط بین هر دو متغیر با استفاده از ضریب همبستگی تعیین شد یک خطای ۰/۰۵ درصد برای تمام محاسبات در نظر گرفته شد. در مواردیکه ارتباط معنی داری بین دو پارامتر، تعداد فولیکول آنترال و حجم تخمدان با پاسخ به درمان وجود داشت جهت تعیین نقطه قطع (Cut of point) از روش مجذور K (Chi-square) استفاده شد.

نتایج

ارتباط تعداد فولیکولهای آنترال و تحریک تخمک گذاری

دکتر موسوی فر و...

بررسی بیماران در رژیمهای مختلف درمانی، بطور تفکیک شده، تنها در پروتکل HMG، حجم تخمدان با میزان پاسخ به درمان ارتباط مستقیم داشت ($p < 0.05$ ، $t = 0.28$). علاوه بر این تعداد فولیکولهای آنترال نیز با میزان پاسخ بیماران به درمان ارتباط مستقیم داشته ولی این ارتباط معنی دار نبود ($p > 0.13$ و $t = 0.22$). در سایر

متوسط سن بیماران $1 \pm 27/5$ (محدوده ۱۶ تا ۴۴) سال و متوسط میزان FSH پایه سرم در روز سوم سیکل $6/1 \pm 0/14$ (محدوده ۱/۲ تا ۱۸) بود. بین سن با میزان FSH یک ارتباط مستقیم و معنی دار مشاهده شد ($p < 0.02$). متوسط تعداد فولیکولهای آنترال $0/43 \pm 0/94$ (محدوده ۱ تا ۱۶) و متوسط حجم

جدول ۱- مقایسه میزان پاسخ به درمان با HMG، بر حسب تعداد فولیکول قبل از درمان

تعداد فولیکول	پاسخ به درمان		
	مثبت تعداد (درصد)	منفی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
≤۵	۱۱ (۲۳/۹)	۲۱ (۴۵/۶)	۳۲ (۶۹/۵)
>۵	۱۰ (۲۱/۸)	۴ (۸/۷)	۱۴ (۳۰/۵)
کل	۲۱ (۴۵/۷)	۲۵ (۵۴/۳)	۴۶ (۱۰۰/۰)

جدول ۲- مقایسه میزان پاسخ به درمان با HMG، بر حسب حجم تخمدان قبل از درمان

حجم تخمدان (mm)	پاسخ به درمان		
	مثبت تعداد (درصد)	منفی تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
≤۲۰	۲ (۴/۴)	۱۰ (۲۱/۷)	۱۲ (۲۶/۱)
>۲۰	۱۹ (۴۱/۳)	۱۵ (۳۲/۶)	۳۴ (۷۳/۹)
کل	۲۱ (۴۵/۷)	۲۵ (۵۴/۳)	۴۶ (۱۰۰/۰)

پروتکلها ارتباطی بین حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با میزان پاسخ بیماران به درمان مشاهده نشد. در گروه HMG، تعداد فولیکولهای آنترال کمتر از ۵ عدد ($0/83$) تا $0/05$ CI، 95% و $0/21$ OR، $0/46$ $P >$ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلیمتر ($0/82$) تا $0/03$ CI، 95% و $0/16$ OR و $0/45$ $P >$ بطور قابل ملاحظه‌ای پاسخ تخمدان کاهش یافت (جداول ۱ و ۲). تعداد فولیکول آنترال ۵ عدد برای پیشگویی پاسخ به HMG دارای حساسیت حدود ۶۷ درصد، و در حجم تخمدان ۲۰ میلی‌متر نیز ۹۰ درصد حساس بود. (جداول ۳ و ۴) در صورتیکه تعداد فولیکول آنترال کمتر از ۵ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلیمتر بدلیل کاهش قابل ملاحظه در پاسخ تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری به احتمال زیاد سیکل IUI لغو خواهد گردید.

قطر) تخمدان $0/56 \pm 0/23$ (محدوده ۱۱ تا ۳۷ میلی‌متر) بود. هیچ اختلاف معنی داری بین حجم تخمدانهای طرف راست و چپ ($0/82 \pm 0/23$) وجود نداشت ($p > 0/48$). متوسط حجم تخمدان با تعداد فولیکولهای آنترال ارتباط مستقیم داشت ($p < 0/001$ ، $t = 0/48$).

تعداد فولیکولهای آنترال دارای ارتباط معکوس با سن ($p < 0/002$ ، $t = -0/34$) و FSH پایه سرم در روز سوم سیکل ($p < 0/0005$ ، $t = -0/32$) بود و همینطور حجم تخمدان نیز با سن ارتباط معکوس داشت ($p < 0/01$ ، $t = -0/32$).

ارتباط حجم تخمدان با FSH پایه سرم معکوس، ولی معنی دار نبود ($p > 0/24$ ، $t = -0/11$). از میان ۱۱۵ سیکل تحریک تخمک‌گذاری تعداد ۳۱ سیکل بعلت عدم پاسخ لغو شد.

در بررسی ارتباط حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با میزان پاسخ بیماران به درمان نتایج مغشوش کننده بود، ولی در

جدول ۳- ارزش تعداد فولیکول آنترال برای تعیین پاسخ به درمان با HMG

Specificity	Sensitivity	تعداد فولیکول
۰	۹۰	۱
۸	۹۰	۲
۲۰	۸۶	۳
۳۲	۷۱	۴
۴۸	۶۷	*۵
۷۲	۵۷	۶
۸۴	۴۸	۷
۸۴	۴۳	۸
۸۴	۴۳	۹
۸۸	۲۴	۱۰
۹۲	۱۹	۱۱
۹۶	۱۹	۱۲
۱۰۰	۱۰	۱۳
۱۰۰	۵	۱۴
۱۰۰	۰	۱۵

* Cut off point

جدول ۴- ارزش حجم تخمدان برای تعیین پاسخ به درمان با HMG

Specificity	Sensitivity	حجم (قطر) تخمدان (mm)
۰	۱۰۰	۱۰
۸	۱۰۰	۱۲/۵
۱۶	۹۵	۱۵
۲۰	۹۵	۱۷/۵
۴۰	۹۰	* ۲۰
۴۸	۷۶	۲۲/۵
۶۸	۴۳	۲۵
۸۴	۲۹	۲۷/۵
۸۸	۲۴	۳۰
۹۲	۱۴	۳۲/۵
۹۶	۵	۳۵
۱۰۰	۰	۳۷/۵
۱۰۰	۰	۴۰

* Cut off point

بحث

یکی از مهمترین مراحل درمان ناباروری تحریک تخمک‌گذاری است. این مرحله نه تنها در موارد ناباروری با علت عدم تخمک‌گذاری به کار می‌رود بلکه در موارد دیگری که اشکال تخمک‌گذاری وجود ندارد، برای بدست آوردن تعداد بیشتر و با تعیین دقیق زمان تخمک‌گذاری جهت IUI یا سایر روشهای ART بکار می‌رود. با توجه به اهمیت این مرحله و بروز موارد ناموفق درمان، سعی زیاد شده است تا به طریقی بتوان پاسخ تخمدان به پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری را پیش‌بینی کرد. شاید به این وسیله بتوان مواردی با احتمال پاسخ نامناسب به درمان را شناسایی کرده و از پروتکل‌های قطعی‌تر و یا دوزهای بالاتر استفاده نمود. از روشهای مختلف پیشنهاد شده سن بیمار و میزان FSH پایه سرم (روز سوم قاعدگی) می‌باشد. بطوریکه با افزایش سن و FSH پایه سرم احتمال پاسخگویی تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری کاهش می‌یابد ولی این دو پارامتر قطعی نبوده و اخیراً پیشنهاد شده است که می‌توان از اندازه‌گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال در پیش‌بینی پاسخ تخمدان استفاده نمود. در مقالات محدودی نیز این دو پارامتر بطور موفقیت آمیزی در سیکل‌های IVF کارایی خود را با استفاده از تحریک تخمک‌گذاری توسط HMG نشان داده‌اند (۷-۱۰). اما در بررسی حاضر رابطه این دو پارامتر در پیش‌گویی پاسخ تخمدان به پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری مورد بررسی قرار گرفت و سعی گردید تا در صورت یافتن ارتباط مستقیم نقطه قطع (Cut off point) تعیین گردد. در ابتدا مشخص شد که بین سن و FSH پایه سرم یک رابطه مستقیم و معنی‌دار وجود دارد که تأیید کننده مطالعات قبلی می‌باشد (۴، ۳). سپس ارتباط مستقیم دو پارامتر اصلی یعنی حجم تخمدان و تعداد فولیکول آنترال اثبات شد. با توجه به اینکه در مطالعات قبلی نیز برای بررسی حجم تخمدان از اندازه‌گیری دو قطر عمود بر هم در بزرگترین نمای سونوگرافیک استفاده شده بود (۱)، در این مطالعه نیز جهت سهولت کار همین روش بکارگرفته شد. از طرف دیگر مشاهده ارتباط معکوس بین FSH پایه سرم و سن بیمار با حجم (قطر) تخمدان و تعداد فولیکول آنترال خود مؤید اهمیت این دو پارامتر در تعیین ذخیره تخمدان می‌باشد. این نتیجه در مورد حجم تخمدان در یک مطالعه ثابت (۱) و در مطالعات دیگر رد شده است (۳، ۹). ولی در مورد تعداد فولیکول آنترال نتایج مشابه زیادی وجود دارد (۱، ۳، ۵، ۶، ۸). تا این مرحله از تحقیق، این احتمال مطرح بود که هر چه اندازه تخمدان کوچکتر و تعداد فولیکول کمتر باشد بایستی پاسخ به درمان ضعیفتر باشد، ولی وقتی بیماران در کل مورد بررسی قرار گرفتند نتایج، مغشوش کننده بوده و ارتباطی قطعی بین حجم تخمدان و یا تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ به درمان بدست

نیامد. لذا سعی شد این بررسی در گروه‌های مختلف درمانی صورت گیرد تا شاید بتوان در شرایط خاص ارزش کلینیکی آن مشخص گردد. در سه پروتکل ۱۰۰ mg CC، ۱۵۰ mg CC و CC + HMG میزان لغو سیکل‌ها ارتباطی با اندازه تخمدان و یا تعداد فولیکولهای آنترال نداشت. در بررسی مطالعات قبلی فقط در مورد کلومیفن به همراه HMG تحقیقی صورت گرفته بود که ارتباطی مستقیم بین تعداد فولیکول غالب و پاسخ به درمان با تعداد فولیکولهای آنترال اثبات شده بود (۹). در تحقیق اخیر در ۲۳ سیکل با پروتکل HMG ارتباطی مستقیم بین این دو پارامتر و پاسخ به درمان مشاهده شد که در مورد حجم تخمدان کاملاً معنی‌دار بود. پس از یافتن ارتباط مستقیم بین اندازه تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ به درمان در سیکل‌های HMG، سعی شد نقطه قطع (Cut off point) خاصی یافت شود که اختلاف قابل ملاحظه‌ای را بین پاسخ و عدم پاسخ به درمان نشان دهد. بر این اساس وقتی که تعداد فولیکول آنترال کمتر از ۵ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلی‌متر باشد احتمال لغو سیکل بطور بارزی افزایش می‌یابد. حساسیت و ویژگی این نقطه عطف به ترتیب ۶۷ و ۹۰ درصد می‌باشد.

این نقطه قطع (Cut off point) در مطالعات محدودی ذکر شده است بطوریکه در یک مطالعه تعداد فولیکول آنترال ۱۱ و حجم (قطر) تخمدان ۲۰ میلی‌متر (۱) و در مطالعه دیگر تعداد فولیکول آنترال ۵ عدد و حجم (قطر) تخمدان ۲۰ میلی‌متر ذکر شده است (۹). به نظر می‌رسد که مطالعات بعدی با تعداد بیشتری از بیماران جهت اثبات ارزش این دو پارامتر بعنوان عوامل پیش‌گویی کننده پاسخ تخمدان ضروری می‌باشد. از طرف دیگر تعیین حجم واقعی تخمدان با استفاده از سونوگرافی سه بعدی می‌بایستی خیلی دقیقتر باشد و با امکانات موجود که فقط از بزرگترین نمای سونوگرافیک جهت تعیین اندازه تقریبی حجم تخمدان استفاده شده است. حجم واقعی تخمدان مشخص نشده ولیکن عدد حاصل ارتباط مستقیم با حجم واقعی تخمدان دارد و احتمالاً در بررسی‌های بعدی با استفاده از امکانات بهتر نتایج دقیقتری حاصل می‌شود.

نتیجه‌گیری کلی اینکه بر اساس یافته‌های این تحقیق، اندازه‌گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری فقط در پروتکل HMG ارزش پیش‌گویی لازم برای پاسخ به درمان را دارد و در تعداد فولیکول آنترال کمتر از ۵ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلی‌متر احتمال پاسخ تخمدان بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. پس در این شرایط می‌بایستی از روشهای قطعی‌تر و مقادیر بالاتری از دارو استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

از آقای مهندس سالار زاده و جناب آقای مظلوم اعضاء هیئت علمی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تجزیه

و تحلیل آماری این مقاله ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1- Frattarelli J. L., Lauria-costa D.F., Miller B.T., et al. Basal antral follicle number and ovarian volume predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in *In vitro* Fertilization. ASRM/CFAS'99 55th Annual meeting.
- 2- Sharif K., Manal elgendy. Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of *in vitro* fertilization outcome. Br J Obs Gyn. 1990;105(1):107-12.
- 3- Sharara F.I., McClamrock H.D. The effect of aging on ovarian volume measurments in infertile women. Obs Gyn. 1999; 94(1): 57-60.
- 4- Scatt R.T., Leonardi M.R., Neall G.S., et al. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relation to ovarian reserve and patient age. Hum Reprod. 1995; 10:1706.
- 5- Chang M.Y., Chiang C.H., Hsieh T.T., et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1998; 69 (3):505-10.
- 6- Lass A., Skull J., Mcveigh E., et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for *in vitro* fertilization can predict poor response. Hum Reprod. 1997; 12 (2):294-7.
- 7-Syrop C.H., Willhoite A., Van voorhis B.J. Ovarian volume: a novel outcom predictor for assisted reproduction. Fertil Steril. 1995; 64(6): 1167-71.
- 8- Wei Z., Zhang L., Li M. Basic ovarian status and follicular response to superovulation stimulation in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih. 1997; 32(1):27-30.
- 9- Chang M.Y., Chiang C.H., Chiu TH., et al. The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyperstimulation intrauterine insemination program. J Assist Reprod Genet. 1998; 15(1):12-7.
- 10- Lass A., Silye R., Abrams D.C., et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve, Hum Reprod. 1997; 12:1028.
- 11- Pellicer A., Ardiles G., Neuspiller F., et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimentional ultrasonography. Fertil Steril. 1998; 70(4):671-5.