

بررسی میزان تخمک‌های نابالغ در سیکل‌های کمک باروری (ART)

فاطمه حاجی مقصودی (M.Sc.)^۱، محمد علی خلیلی (Ph.D.)^۲، عباس افلاطونیان (M.D.)^۳.

- ۱- کارشناس ارشد، بخش آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
- ۲- دانشیار، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۳- دانشیار، گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در سیکل‌های کمک باروری (ART) جهت افزایش احتمال لقاح و بارداری، به کمک هورمون‌های تحریک تخمک‌گذاری تعداد تخمک‌های بالغ متافاز دو (MII) افزایش می‌یابد. براساس مطالعات موجود نارس بودن تمام تخمک‌ها یا توقف کامل رشد تخمک (COMA) در سیکل‌های ART بسیار نادر است. هدف این مطالعه گذشته‌نگر بررسی سیکل‌های ART با COMA به همراه نتایج درمانی این بیماران در مراجعه‌کنندگان به مرکز درمان ناباروری یزد بود.

روش بررسی: از کل پرونده‌های بیماران نابارور مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری یزد طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰، تعداد ۳۸ زوج با مشکل COMA مشخص شد و وضعیت سن، روش تحریک تخمک‌گذاری، تعداد فولیکول و تخمک، مورد مطالعه قرار گرفت. تحریک تخمدان به سه روش کوتاه مدت، طولانی مدت و HMG/HCG برای سه گروه انجام شد. همچنین نمونه‌ها با توجه به علت ناباروری به سه گروه فاکتور زنانه، مردانه و نامشخص تقسیم شدند.

نتایج: نتایج نشان داد که از ۳۸ زوج فوق، به ترتیب ۱۷ و ۷ نفر جهت درمان ناباروری در سیکل‌های دوم و سوم خود مراجعه نموده بودند. میانگین سن مرد و زن به ترتیب $34/2 \pm 3/3$ سال و $29/4 \pm 3/1$ سال بود و اکثر زوجین (۲۲ مورد) دارای ناباروری با فاکتور زنانه بودند. از این میان ۲۱ نفر از خانمها زیر ۳۵ سال و بقیه در محدوده سنی ۳۵-۴۱ سال بودند. در سیکل‌های دوم و سوم درمان، میانگین تعداد تخمک نارس (MI و GV) به ازای هر سیکل از میزان $2/78 \pm 2/8$ به $3/13 \pm 1/5$ و $2/90 \pm 0/96$ تغییر یافت. همچنین به ازای هر سیکل ART میزان تخمک MII از صفر در دفعه اول درمان به $2/06$ و $2/02$ در دفعات بعدی افزایش معنی‌دار داشت. پروتکل HMG/HCG ارتباط مستقیم با کاهش تعداد تخمک نارس در مقایسه با دیگر روش‌های تحریک تخمک‌گذاری داشت. همچنین افزایش سن زن در ارتباط با افزایش تعداد تخمک نارس (MI و GV) بود.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی نتایج نشان داد که شیوع COMA در بیماران نابارور مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری یزد بسیار بالاست و از جمله عوامل دخیل احتمالاً افزایش سن زن می‌باشد. با توجه به بهبود نتایج کیفیت تخمک در دفعات بعدی درمان به نظر می‌رسد که در بعضی موارد عوامل خارجی نظیر نوع دارو و شرکت سازنده دارو، پروتکل تحریک تخمدانی، طرز تهیه و نگهداری دارو و بالاخره دقت بیمار در انجام تزریقات از جمله موارد دخیل در COMA می‌باشد.

کلید واژگان: ناباروری، روش‌های کمک باروری (ART)، تحریک تخمک‌گذاری، تخمک نابالغ، توقف رشد تخمک.

مسئول مکاتبه: دکتر محمدعلی خلیلی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان، پل فلزی، اصفهان، ایران.

پست الکترونیکی: Khalili59@hotmail.com

زمینه و هدف

در طی روند طبیعی اووژنز تخمک‌های احاطه شده توسط سلول‌های گرانولوزا در داخل تخمدان در مرحله پروفاز I میوز متوقف می‌باشند. پورین‌های موجود در مایع فولیکولی^۱ نظیر هیپوگزانتین^۲ در ایجاد این توقف رشد^۳ نقش اصلی را ایفا می‌کنند (۱). اما با افزایش سطح سرمی هورمون لوتهینه کننده در نیمه سیکل قاعدگی، روند تقسیم میوز دوباره فعال شده و تخمک وارد مرحله میوز II می‌شود. جالب توجه آنکه تخمکها فاقد گیرنده‌های گنادوتروپین هستند و این عمل توسط سلول‌های گرانولوزای موجود در توده کمولوس اطراف تخمک انجام می‌پذیرد. گنادوتروپینها سیگنال‌های سلولی را به توده کمولوس ارسال نموده و نقش منفی پورین‌های فولیکولی را خنثی می‌نمایند (۲). بنابراین، در سیکل‌های درمانی ART^۴ نظیر IVF و ICSI از هورمون‌های تحریک کننده تخمدانی استفاده می‌شود تا بتوان تعداد مناسب تخمک را در مرحله متافاز II آسپیره نمود. معمولاً بین ۷۰-۸۵٪ از تخمک‌های حاصله در مرحله بالغ متافاز II (MII) می‌باشند و از تعداد باقیمانده بین ۵-۱۵٪ از آنها در مرحله پروفاز I (GV)^۵ می‌باشند (۳). گرچه، وجود یک یا دو تخمک نابالغ در زمان آسپیره نمودن تخمکها در سیکل ART نسبتاً شایع است؛ ولی نارس بودن تمام تخمک‌های آسپیره شده (COMA)^۶ در یک سیکل درمانی بسیار نادر می‌باشد و تاکنون فقط تعداد معدودی از این موارد در دنیا گزارش شده است.

در سال ۱۹۹۰، Rudak و همکاران چند سیکل درمانی IVF را گزارش نمودند که تمام تخمک‌های آسپیره شده در مرحله GV بود. جالب توجه آنکه در بین بیماران دو

خواهر وجود داشت که احتمال وجود عوامل وراثتی در این موضوع را تقویت می‌کند (۴). همچنین، در یک گزارش موردی، بیماری معرفی شد که در سه سیکل درمانی متوالی فقط تخمک‌های نارس MI بدست آمده بود. اگرچه متخصصین تلاش نمودند تا تخمک‌های نارس را با افزودن گنادوتروپین به محیط کشت به مرحله رشد MII برسانند؛ ولی این عمل نتیجه بخش نبود. با بررسی‌های میکروسکوپی مشاهده شد که تمام تخمکها دارای اندازه و سلول‌های کمولوس طبیعی بودند و بنظر می‌رسد که اختلالات هسته تخمکها باعث توقف رشد دائمی آنها شده باشد (۵). در همین راستا، در گزارشی توسط Harrison و همکاران از استرالیا فقط دو مورد از سیکل‌های ICSI با تخمک‌های نارس MII معرفی شد (۶). هر دو مورد، زوجین جوانی بودند که از مشکل ناباروری نامشخص^۷ رنج می‌بردند. هر دو بیمار به تحریک تخمدانی پاسخ مناسب دادند و جمعاً تعداد ۲۸ تخمک با اندازه سلول‌های کمولوس طبیعی به دست آمد. مطالعه آنها بیان نمود که توقف رشد تخمکها به علت نارس بودن هسته تخمک^۸ بوده است که می‌تواند از رشد تخمکها حتی در صورت انکوبه نمودن طولانی مدت آنها در محیط کشت جلوگیری نموده و حاصل کار بی‌نتیجه باشد.

با توجه به موارد فوق، هدف این مطالعه گذشته‌نگر بررسی سیکل‌های درمانی ART است که در آنها تمام تخمک‌های آسپیره شده در مرحله GV و یا MI متوقف شده بودند و بالطبع سیکل درمانی لغو شده بود. در ضمن نتایج مربوط به سیکل بعدی زوجین (در صورت مراجعه مجدد جهت درمان) مورد مطالعه قرار گرفت، تا با بررسی علل بروز آنها بتوان با ارائه راهکار و پیشنهاد مناسب از بروز اینگونه موارد در سیکل‌های ART ممانعت نمود.

- 1- Follicular purine
- 2- Hypoxanthine
- 3- Maturation arrest
- 4- Assisted Reproductive Technology
- 5- Germinal vesicle
- 6- Complete Oocyte Maturation Arrest

7- Unexplained infertility

8- Nuclear immaturity

روش بررسی

از تعداد ۲۰۹ پروندهٔ بیماران نابارور که در فاصله سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ جهت IVF و یا ICSI به مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری یزد مراجعه نموده بودند، ۳۸ مورد که تمام تخمک‌های آسپیره شده در مراحل GV و یا MI بود مورد مطالعه قرار گرفت. تمام این بیماران جهت درمان IVF و یا ICSI به مرکز مراجعه کرده بودند. اطلاعات مربوط به سن زن و مرد، مدت ناباروری، روش تحریک تخمک‌گذاری، علت ناباروری، تعداد فولیکول و تخمک آسپیره شده از پرونده بیماران استخراج شد. در ضمن، در صورت مراجعه بعدی بیماران، اطلاعات درمانی مورد مطالعه و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات حاصله با استفاده از نرم افزار آماری (SPSS (10 و تحت روش‌های آماری² و من‌ویتنی مورد بررسی آماری قرار گرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

روش تحریک تخمدانی به سه گروه تقسیم شد:

گروه کوتاه مدت¹: از ابتدای سیکل مقدار $0/5-0/25$ GnRH آنالوگ (Serenio, Italy) روزانه به صورت تزریقی تجویز شده بود و از روز دوم سیکل تعداد ۳ آمپول عضلانی HMG (Serenio, Switzerland) (هر آمپول $75 IU$) تزریق شده بود و با رؤیت حداقل ۲ فولیکول با اندازه $18mm$ طی بررسی سونوگرافی، تزریق HCG (Serenio, Switzerland) ($10000-50000 IU$) انجام شده بود و حدود ۳۶ ساعت بعد عمل پانکسیون تخمدان انجام پذیرفته بود.

گروه HMG+HCG: از روز دوم قاعدگی تعداد ۲ آمپول عضلانی HMG تزریق و با رؤیت حداقل ۲ فولیکول به اندازه $18mm$ تزریق HCG و پانکسیون همانند گروه قبلی انجام شده بود.

گروه طولانی مدت²: از روز ۲۱ سیکل قبل (فاز لوتئال)^۳ روزانه مقدار $0/5ml$ آمپول سوپرفکت به صورت زیرجلدی تزریق و از روز ۲ سیکل قاعدگی روزانه تعداد ۳ آمپول HMG تزریق شده بود و بعد تزریق HCG و پانکسیون تخمدان همانند گروه اول انجام گرفته بود. در ضمن، آمپول سوپرفکت (Organon, Italy) در سیکل جاری روزانه به میزان $0/25ml$ به صورت زیرجلدی تزریق شد. شایان ذکر است که در زمان انجام سیکل‌های فوق آزمایشات هورمونی به علت عدم دسترسی به کیت‌ها و دستگاه الیزا در طی تحریک تخمدانی صورت نگرفته بود. البته این امکانات در حال حاضر در مرکز موجود می‌باشد. بعد از پانکسیون تخمدان، تمام تخمک‌های آسپیره شده در محیط Ham's F10+10% HSA (Biochrom AG Co., Germany) و داخل انکوباتور $37^{\circ}C$ (Memmort Co., Germany) حاوی گاز $5\% CO_2$ برای ۲ ساعت نگهداری شده بود. در مرحله بعد، تخمکها با استفاده از استریو میکروسکوپ گرید بندی شده بود. گرید I یا PI: تخمک نابالغ^۴ با حضور GV گرد در وسط تخمک و وجود سلول‌های کمولوس فشرده در اطراف تخمک.

گرید II یا MI: با سلول‌های تاج شعاعی فشرده و عدم وجود جسم قطبی

گرید III یا MII: تخمک بالغ که دارای سلول‌های کمولوس زیاد و لایه زونا و اووبلاسم واضح می‌باشد. جهت آنالیز نتایج از آزمون^۵ استفاده و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین سن مردان و زنان مورد مطالعه به ترتیب $34/2 \pm 3/3$ سال و $29/4 \pm 3/1$ سال بود. ۲۱ نفر از

2- Long protocol
3- Luteal phase
4- Immature
5- Intermediate

1- Short protocol

جدول ۱- اطلاعات مربوط به وضعیت فولیکول و تخمک بیماران در طی سه مرحله درمان سیکل‌های ART در مراجعین به مرکز درمان ناباروری یزد در سال ۸۲-۱۳۸۰

سیکل سوم	سیکل دوم	سیکل اول	مرحله درمان متغیر
۷	۱۷	۳۸	تعداد بیمار
۷/۲۰±۲/۸(۳-۱۶)	۸/۲۶±۴/۹(۲-۲۰)	۷/۵۵±۴/۲(۲-۶)	میانگین تعداد فولیکول
۲/۹۰±۰/۹۶(۲-۱۵)	۳/۱۳±۱/۵(۱-۶)	۲/۷۸±۲/۸(۱-۱۴)	تخمک (GV+MI)
۲/۰۲±۰/۷(۰-۷)	۲/۰۶±۱/۳(۰-۴)	۰	تخمک بالغ MII

۳۸ بیمار را نشان می‌دهد. به طور کلی، حداکثر میزان تخمک نارس (GV & MI) در سیکل‌های درمانی با تحریک تخمدانی طولانی مدت به دست آمد. در ۳۸ سیکل COMA، تعداد بیشتری تخمک نارس MI (میانگین ۱/۰۳±۲/۳۴) در مقایسه با GV (میانگین ۰/۶۶±۱/۱۷) به دست آمد. همچنین، جدول شماره ۳ ارتباط بین سن زن و تخمک نابالغ را ارائه می‌کند که گروه سنی ۳۵ سال به بالا (۱۷ مورد) دارای تخمک (MI و GV) بیشتری در مقایسه با افراد جوانتر بودند ($P < 0.05$). بنابراین، به نظر می‌رسد که افزایش سن زن در رابطه مستقیم با افزایش نارس بودن تخمک می‌باشد.

بحث

از جمله عوامل دخیل در ناباروری بیماران تحت درمان ART، می‌توان از عامل تخمک نام برد که فرد دچار مشکل عدم رشد تخمک (COMA) می‌باشد. اگرچه دور از انتظار نیست که یک یا چند تخمک آسپیره شده در سیکل ART نارس باشد؛ ولی وجود تمام تخمک‌های آسپیره شده در مراحل نابالغ G1 و یا MI بسیار نادر

خانمها زیر ۳۵ سال و ۱۷ نفر در محدوده سنی ۳۵ سال به بالا بودند. همچنین میانگین مدت ناباروری آنها ۹/۲±۱/۸ سال بود و بیماران اکثراً از مناطق جنوب و غرب کشور جهت درمان ناباروری مراجعه نموده بودند. در جدول شماره ۱ اطلاعات مربوط به وضعیت فولیکول و تخمک بیماران در مرحله اول درمان و نیز مراحل دوم و سوم مراجعه ارائه شده است. علت ناباروری در ۲ مورد با علت ناشناخته^۱، ۲۲ مورد عامل زنانه^۲ و در بقیه (۱۴ مورد) عامل مردانه^۳ بود. اکثر زوجین (۳۶٪) بعد از لغو شدن سیکل درمانی به علت عدم وجود تخمک MII جهت درمان‌های بعدی مراجعه نکرده بودند و بقیه ۲ و یا ۳ بار مراجعه کرده بودند.

از تعداد ۳۸ نفر با COMA، تعداد ۱۷ زوج دوباره مراجعه نمودند که در اکثر موارد (۱۴ نفر) تخمک بالغ آسپیره شده MII بود. همچنین، از این تعداد زوج نابارور، فقط ۷ نفر برای سومین بار مراجعه نمودند که از ۵ نفر آنها ۷-۱ تخمک MII بدست آمد (جدول شماره ۱). جدول شماره ۲ ارتباط بین نوع پروتکل تحریک تخمدانی و تعداد تخمک نابالغ بدست آمده در

جدول ۲- ارتباط بین نوع پروتکل تحریک تخمدانی و میانگین تعداد تخمک نارس در سیکل‌های COMA در مراجعین به مرکز درمان ناباروری یزد در سال ۸۲-۱۳۸۰

نوع پروتکل	تعداد مورد	تعداد تخمک GV	تعداد تخمک MI
کوتاه مدت	۱۱	۰/۳۶±۰/۹۲	۱/۰۹±۰/۹۴
HMG+HCG	۱۷	۰/۹۴±۱/۴۴	۰/۵۹±۰/۹۴
طولانی مدت	۱۰	۰/۵±۰/۸۵	۱/۷±۰/۳۷

- 1- Unexplained
2- Female factor
3- Male factor

4-Oocyte factor

جدول ۳- ارتباط بین سن زن و میانگین تعداد و نوع تخمک نارس در سیکل‌های COMA در مراجعین به مرکز درمان

ناباروری یزد در سال ۸۲-۱۳۸۰

نوع تخمک	سن (سال)	
	<۳۵ (n=۲۱)	>۳۵ (n=۱۷)
GV	۰/۸۰±۰/۳۲	۰/۸۶±۱/۳
MI	۰/۷۰±۰/۶۸	۱/۸۴±۲/۷

می‌باشد (۵،۷). تاکنون، فقط تعداد اندکی گزارش مورد از وضعیت فوق در مجلات بین‌المللی به چاپ رسیده است. Levran و همکاران از بین مراجعین نابارور به مرکز خود فقط ۸ مورد COMA را در طی ۵ سال گزارش نمودند (۴،۶). مطالعه حاضر یکی از بیشترین گزارشات ممکن در زمینه سیکل‌های درمانی ART با COMA می‌باشد که ۲۸ مورد را در بین ۲۰۹ سیکل ART گزارش نمود. در ضمن میزان عارضه COMA در خانم‌های ۳۵ سال به بالا افزایش داشت که احتمالاً بیانگر آن است که سن بالای زن در شیوع COMA دخیل است. این مطالعه، نتیجه درمانی این زوجین را در صورت مراجعات بعدی مورد مطالعه قرار داده است.

۳ دلیل پیشنهادی Levran و همکاران در مورد اتیولوژی ایجاد COMA ۱- عدم و یا کاهش تأثیر LH، ۲- اختلال در مکانیزم سیگنال در سلول‌های کمولوس جهت بلوغ و رشد تخمک و ۳- عوامل درونی سلول تخمک می‌باشد (۷). همچنین اخیراً، Detwiler و همکاران از آمریکا، با مطالعه خود در زمینه مکانیزم بلوغ تخمک نشان دادند که دو پروتئین OMA-1 و OMA-2 در بلوغ و رشد تخمک نقش اصلی را ایفا می‌کنند که در صورت عدم وجود این دو پروتئین، رشد تخمک معمولاً در مرحله GI متوقف می‌شود (۸). اختلال در LH نیز می‌تواند یکی از دلایل جهت عدم رشد تخمک و انتقال آن به فاز بلوغ MII باشد که سه عامل می‌تواند دخالت کند؛ ۱- تزریق HCG در زمان نامناسب، ۲- عدم فعالیت LH به علت تزریق دوز نامناسب HCG و یا آمپول با انقضاء تاریخ و یا مواردی همچون نگه داری نامناسب دارو،

۳- اختلال در رسپتورهای LH؛ البته، باید توجه نمود که به علت مراجعه بیماران از سراسر کشور جهت درمان ناباروری، در مطالعه حاضر امکان کنترل بیشتر در مورد عوامل دخیل در کاهش کیفی آمپول‌های تحریک تخمدانی وجود نداشت. در بسیاری از موارد، بیماران در محل سکونت خود اقدام به خرید دارو نموده و تزریقات را در همانجا انجام داده بودند و معمولاً روز ۸ سیکل قاعدگی به مرکز درمان ناباروری مراجعه نموده بودند تا بقیه دوره درمان انجام پذیرد. بنابراین، به نظر می‌رسد که با کنترل بیشتر و آموزش افراد در راستای تهیه، انجام تزریقات و نگهداری صحیح دارو در یخچال بتوان نتایج بهتری در رابطه با آسیب‌پذیری تعدادی تخمک بالغ بدست آورد. در ضمن، با انجام مناسب‌ترین روش تحریک تخمدانی به همراه بررسی آزمایشات هورمونی در طی سیکل درمانی احتمالاً می‌توان تعداد COMA را کاهش داد.

در سال‌های اخیر، در طی چندین گزارش مشخص شد که تخمک‌های نابالغ را نمی‌توان با موفقیت بالا در محیط کشت *in vitro* و یا با انکوبه نمودن آنها در مجاورت اسپرم به مرحله MII سوق داد. در این راستا، Rudak و Levran و همکاران تخمک‌های نابالغ آسیب‌پذیر شده را برای چندین روز در محیط *in vitro* کشت دادند؛ ولی موفق به رشد آنها به فاز بلوغ MII نشدند (۴،۷). همچنین، Hartshorne و همکاران تخمک‌های نارس GV را در محیط حاوی FSH و HCG کشت دادند و با وجود رشد سلول‌های کمولوس، عدم رشد تخمک‌های GV را مشاهده نمودند. آنها بیان داشتند که این وضعیت یا به علت نقص در سیگنال‌های سلول‌های کمولوس به سلول تخمک است و یا عدم دریافت سیگنالها توسط تخمک، که در هر دو مورد با عدم رشد و تکامل تخمک نارس مواجه شده است (۹). زمانیکه این گروه با استفاده از رنگ آمیزی فلورسنت کروماتین تخمک‌های GV را مطالعه کردند، توقف میوزی را

نامشخص است. از فواید این روش می‌توان به رشد بهتر و سریعتر تخمک MI در محیط آزمایشگاه و تبدیل به تخمک بالغ اشاره کرد. همچنین، بیماران باید دقت لازم را در تهیه و نگهداری آمپول و دیگر موارد مربوطه به کار گیرند تا آمار COMA در مراکز درمان ناباروری کاهش یابد.

Levran و همکاران (۷) نتوانستند به طور قاطع یک درمان مؤثر را جهت درمان COMA پیشنهاد نمایند. آنها بیان نمودند که افزایش زمان بین تزریق HCG و آسپیره نمودن تخمک، افزایش دوز HCG و یا کشت چند روزه تخمک نارس در محیط *in vitro* هیچکدام تأثیر مناسبی در رشد و بلوغ تخمک‌های نابالغ ایفا نخواهد کرد. اما، شاید بتوان با افزودن یکسری فاکتورهای مورد نیاز جهت رشد تخمک به محیط کشت بر این مشکل فائق آمد. همچنین، پیشنهاد شد که یکی از راه‌های اصولی جهت بیماران با COMA می‌تواند تخمک اهدائی^۱ باشد؛ اما، باید در نظر داشت که بسیاری از بیماران مطالعه حاضر به علت مشکلات روحی-روانی و یا مذهبی قادر به پذیرش این راه حل مؤثر نیستند.

بلوغ تخمک از مرحله GV به MI با جدائی gap junction بین تخمک و سلول‌های کمولوس انجام می‌گیرد. این جدائی با افزایش سریع سطح LH و یا تزریق HCG انجام می‌شود. همچنین، انجام میوز II با فعال شدن خود تخمک^۲ صورت می‌گیرد (۱۰). در حال حاضر، اطلاعات کمی در مورد نحوه برخورد با پدیده COMA در دست است. بعضی از متخصصین امر، افزودن HMG را به محیط کشت توصیه نموده‌اند (۱۱) در حالیکه دیگران سیستم هم‌کشتی^۳ با سلول‌های کمولوس و یا vero cells را پیشنهاد نموده‌اند (۱۲ و ۱۳). حائز اهمیت آنکه Farhi و همکاران در سال ۱۹۹۷ با

در ابتدای مرحله MI مشاهده نمودند. همچنین، اندازه تخمکها در محدوده طبیعی بود. در مطالعه حاضر اندازه و یا مرفولوژی تخمک‌های نارس مورد مطالعه قرار نگرفت. در ضمن، کشت طولانی مدت تخمک‌های نارس برای ادامه رشد آنها در محیط آزمایشگاه میسر نشد. باید اذعان نمود که شمارش سلول‌های کمولوس به همراه مطالعه اندازه و مورفولوژی تخمکها می‌توانست راهنمای خوبی جهت میزان نارس بودن تخمکها باشد. ضمناً تحقیق حاضر مشخص نمود که تعداد ۱۴ نفر با مشکل ناباروری مردانه نیز دچار عارضه COMA بودند. این موضوع نشان می‌دهد که عوامل بیرونی در ایجاد COMA در این دسته از زوجین نقش دارد. همچنین، تعدادی از افراد مورد مطالعه جهت درمان مجدد ART به مرکز ناباروری مراجعه نموده که در بعضی تخمک MII به دست آمد و بالطبع سیکل درمانی ادامه یافته بود. بنابراین، گرچه بعضی از محققین فاکتورهای درونی تخمک را عامل اصلی ایجاد COMA می‌دانند (۷)؛ ولی احتمالاً در بیشتر نمونه‌های مورد بررسی حاضر، عوامل بیرونی نظیر کیفیت آمپول، طریقه نگهداری و تزریق آمپول و نیز پروتکل تحریک تخمدانی دخیل بوده است. بنابراین، اگر متخصصین امر مؤثرترین روش درمانی و نوع دارو را تجویز نموده و آزمایشات هورمونی همراه با ارزیابی رشد فولیکولها را نیز انجام دهند، شیوع COMA کاهش می‌آید. نوع پروتکل تحریک تخمدانی بیانگر آنست که بهترین روش درمانی جهت کاهش COMA استفاده از HMG/HCG در مقایسه با روش‌های کوتاه یا دراز مدت بوده است. بنابراین، از روش فوق می‌توان به نتایج بهتری در تحریک تخمدانی به‌همراه کاهش شیوع COMA دست یافت. نتایج نیز نشان داد که در مجموع ۳۸ سیکل COMA، تعداد بیشتری تخمک نارس MI (میانگین ۱/۰۳) در مقایسه با GV (میانگین ۰/۶۶) به دست آمد که علت آن برای نویسندگان مطالعه حاضر

1- Oocyte donation program

2- Oocyte activation

3- Coculture

نتیجه‌گیری

از آنجا که تعدادی از بیماران COMA دارای ناباروری با فاکتور مردانه بودند، و نیز تعدادی با مراجعه بعدی به نتایج مثبت دست یافتند؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که اتیولوژی COMA در این دسته از بیماران وابسته به عوامل بیرونی باشد. با توجه بیشتر به شرایط تهیه و نگهداری دارو و انتخاب مناسب‌ترین پروتکل تحریک تخمدانی به همراه انجام آزمایشات هورمونی در اوایل سیکل قاعدگی می‌توان در بعضی موارد عارضه COMA را کاهش داد. در نهایت، پیشنهاد می‌شود که در بررسی‌های آتی در مورد COMA نقش داروهای مختلف جهت تحریک تخمدانی و همچنین شرکت‌های سازنده داروها مورد مطالعه بیشتر قرار گیرند تا میزان COMA به حداقل برسد.

تشکر و قدردانی

از مسئول محترم پذیرش مرکز سرکار خانم حسینی و نیز آقای احمدی مشاور آمار این مطالعه صمیمانه تشکر می‌شود.

مطالعه خود بر روی تخمک‌های نارس GV و رشد آنها در محیط آزمایشگاه به نتایج قابل توجه دست یافتند (۱۴). آنها با انکوبه نمودن اسپرم و جداسازی سلول کمولوس تخمکها توانستند ۸۰٪ از تخمک‌های GV را به مرحله MII برسانند و اکثراً (۷۰٪) تشکیل جنین دادند. البته، نتایج مربوط به میزان حاملگی و لانه‌گزینی گزارش نشده بود. بنابراین، پیشنهاد شد که با انکوبه نمودن طولانی مدت اسپرم (۴۸ ساعت) با تخمک‌های GV می‌توان به تعداد مناسبی از تخمک‌های بالغ MII دست یافت. بنابراین، با توجه به نتایج تحقیقات فوق باید اتیولوژی COMA را بیشتر مورد توجه قرار داد تا بتوان به یک درمان مفید دست یافت.

به طور کلی، تحقیق حاضر نشان داد که آمار COMA در جامعه مورد بررسی نسبتاً بالاست که اکثر زنان ۳۵ سال به بالا را گرفتار نموده است که شانس زیادی را جهت ادامه درمان ناباروری خود ندارند. نتایج نشان داد که پروتکل درمانی HMG/HCG در مقایسه با تحریک تخمدانی کوتاه یا درازمدت جهت کاهش تخمک نارس مؤثرتر بوده است.

References

- 1- Byskov A.G., Anderson C.Y., Leonardsen L. Role of meiosis activating sterols, MAS, in induced oocyte maturation. *Mol Cell Endocrinol.*2002;87:189-96.
- 2- Kubota Y., Takisawa H. Block to DNA replication in meiotic maturation: a unified view for a robust arrest of cell cycle in oocytes and smotic cells. *Biossays.* 2003;25:313-6.
- 3- Van Steirteghem A.C., Nagy Z., Joris H., Liv J., Staessens C., Smits J. High fertilization and implantation after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.*1993;8:1061-6.
- 4- Rudak E., Dor J., Kimchi M., Goldman B., Levran D., Mashiach S. Anomalies of human oocytes from infertile women undergoing treatment by in vitro fertilization. *Fertil Steril.*1990;54:292-6.
- 5- Hartshorne G., Montgomery S., Klenzeris L. A case of failed oocyte maturation in vivo and in vitro. *Fertil Steril.*1999;71:567-70.
- 6- Harrison K.L., Sherrin D.A., Keeping J.D. Repeated oocyte maturation block. *J Assisted Reprod Genet.* 2000;17:231-3.
- 7- Levran D., Ferhi J., Nahum H., Glezerman M., Weissman A. Maturation arrest of human oocytes as a cause of infertility. *Hum Reprod.*2002;17: 1604-9.
- 8- Detwiler M.R., Reuben M., Lix, Rogers E., Lin R. Two zinc finger proteins, OMA-1 and OMA2, are redundantly required for oocyte maturation in *C elegans*. *Dev cell.*2001;1: 187-99.
- 9- Hartshorne G., Montgomery S., Klentzeris L. A case of failed oocyte maturation in vivo and in vitro. *Fertil Steril.*1999;71:567-70.
- 10- Kotsuji F., Kubo M., Tominaga T. Effect of interaction between granulosa and thecal cells on meiotic arrest in bovine oocytes. *J Reprod Fertil.*1994;100:151-6.
- 11- Zhang X., Zerafa A., Wong J., Armstrong D.T., Khamsi F. Human menopausal gonadotropin during

- in vitro maturation of human oocytes retrieved from small follicles enhanced in vitro fertilization and cleavage rats. *Fertil Steril.* 1993;59:850-3.
- 12- Dandekar P.V., Martin M.C., Glass R.H. Maturation of immature oocytes by coculture with granulosa cells. *Fertil Steril.* 1991;55:95-9.
- 13- Janssenwillen C., Nagy Z.P., Van Steirtegham A. Maturation of human cumulus-free germinal vesicle stage oocytes to MII by culture with monolayer vero cells. *Hum Reprod.* 1995;10:375-8.
- 14- Farhi J., Nahum H., Zakut H., Levran D. Incubation with sperm enhances in vitro maturation of the oocyte from the germinal vesicle to the M2 stage. *Fertil Steril.* 1997;68:318-22.