

بررسی مقایسه ای شاخص های ذخیره تخمدان در تشخیص زودرس بیماران با پاسخ ضعیف به داروهای محرک تخمدان

دکتر مرضیه فریمانی* ، دکتر مهناز اشرفی** ، دکتر ایرج امیری*** ، دکتر مهناز یاونگی*

چکیده:

یکی از بزرگ ترین چالشها در طب ناباروری ارزیابی و درمان بیماران با پاسخ ضعیف به داروهای محرک تخمک گذاری است. IVF/ICSI یکی از روشهای به کار رفته در بیماران نابارور با علل مختلف است. با توجه به میزان موفقیت محدود، هزینه و استرس بالای درمان جهت پیشگویی عملکرد تخمدان در مراکز ناباروری آزمایشات اندوکورین متعدد و سونوگرافی انجام می شود. از نقطه نظر کلینیکی و اقتصادی مهم است که بدانیم کدام روشها از قبل پاسخ نامناسب تخمدان را پیشگویی می کند. هدف این مطالعه تعیین ارزش هر کدام از این روشها در تشخیص بیماران با پاسخ ضعیف است.

طی یک بررسی آینده نگر موردی-شاهدی بر روی ۵۴ بیمار با سن کمتر از ۴۲ سال بدون سابقه جراحی روی تخمدان و $FSH < 20$ که به دلایل مختلف نامزد IVF/ICSI بودند ، اطلاعات مربوط به سن ، علت ناباروری ، مدت ناباروری ، سطح FSH و استرادیول و حجم تخمدان جمع آوری شد. نتایج حاصل شامل پاسخ تخمدان به دارو (کمتر از ۴ تخمک ، بیشتر یا مساوی ۴) ، تعداد روزهای دریافت دارو و میزان حاملگی جمع آوری و با برنامه SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

از ۵۴ بیمار مورد بررسی ۳۶ بیمار در گروه با پاسخ مناسب و ۱۸ بیمار در گروه با پاسخ ضعیف قرار گرفتند. از نظر سن ، مدت و نوع ناباروری ، سطح $Estradiol > 80$ ، $FSH > 12$ و حجم تخمدان $> 3cm$ هیچ اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

سن ، تست های اندوکورین و اندازه گیری حجم تخمدان در تفکیک بیماران با پاسخ ضعیف موفق نیستند.

کلید واژه ها : بارورسازی آزمایشگاهی / پاسخ دهندگان ضعیف / تشخیص

مقدمه :

ناباروری مشکل حدود ۱۰ تا ۱۵٪ از زوجین است (۱) روشهای لقاح آزمایشگاهی افق جدیدی را پیش روی زوجین نابارور قرار داده است. قدم اول در درمان این بیماران به دست آوردن تعداد مناسبی از تخمک است. تعریف دقیقی برای پاسخ دهندگان مناسب وجود ندارد. اما با توجه به انتقال حداقل دو جنین و حداقل میزان باروری در محیط

* استادیار گروه زنان و مامائی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** استادیار گروه زنان و مامائی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

*** استادیار گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

آزمایشگاه (در حدود ۵۰٪) به ۴ تخمک و یا بیشتر احتیاج است (۱). نحوه پاسخ دهی تخمدان به داروهای محرک تخمک گذاری کاملاً متفاوت و وابسته به ذخیره تخمدان است (۱). با توجه به هزینه بالا و فشار روانی زیاد برای بیماران و پزشک معالج، آیا می توان پاسخ ضعیف به داروها را قبل از شروع به درمان پیشگویی کرد؟. یکی از عوامل دخیل در ذخیره تخمدان سن بیمار است (۲).

روش کار:

از ۵۴ بیمار کمتر از ۴۲ سال که سابقه عمل جراحی روی تخمدان و اندومتریوما نداشته و به دلایل مختلف کاندید IVF/ICSI بودند. اطلاعات مربوط به شرح حال بیماران شامل سن، وضعیت قاعدگی، علت و مدت ناباروری کسب و ثبت می گردید. آزمایشات هورمونی روز سوم شامل FSH, Estradiol, LH, Prolactin, TSH اندازه گیری شد. همچنین در روز سوم سیکل قبل از شروع درمان اندازه گیری حجم تخمدان به وسیله سونوگرافی آلوکا با پروپ 7.5MHz در بزرگترین مقطع، طول و عرض اندازه گیری شده سپس پروپ ۹۰ درجه چرخیده و عمق تخمدان نیز اندازه گیری شده و با استفاده از فرمول $D1 \times D2 \times D3 \times \frac{1}{6}$ حجم تخمدان محاسبه شد و از نظر حجم تخمدان بیماران به دو گروه کمتر از ۳ سانتیمتر مکعب و بیشتر از ۳ سانتیمتر مکعب تقسیم شدند. سپس روز ۲۱ سیکل قاعدگی با پروتکل Long Ampol بوسرلین روزانه ۵cc/۰ زیر جلدی قرار می گرفتند و پس از حساسیت زدائی به مدت حداقل ۱۰ روز در روز سوم سیکل قاعدگی جهت بیماران روزانه ۲ عدد آمپول HMG برای افراد زیر ۳۵ سال و ۳ عدد برای افراد بالای ۳۵ سال شروع و بوسرلین زیر جلدی به ۲cc/۰ کاهش می یافت. مانیتورینگ با سونوگرافی واژینال بسته به ضرورت انجام میشد و زمانی که حداقل ۲ فولیکول غالب به اندازه ۱۸ میلیمتر میرسید آمپول HCG ۱۰/۰۰۰ واحد عضلانی تزریق و پانکچر با هدایت سونوگرافی واژینال ۳۶ ساعت بعد انجام می گرفت سپس طول دوره فولیکولار، تعداد آمپول مصرفی، تعداد تخمک به دست آمده ثبت شد. پس از پانکچر بیماران آمپول پروژسترون تزریقی روزانه ۱۰۰ میلیگرم قرار گرفته انتقال جنین ۷۲-۴۸ ساعت بعد صورت میگرفت و β HCG در خون بیماران ۱۲ روز پس از انتقال انجام می شد و نتایج مثبت آن به عنوان نتایج مثبت حاملگی تلقی می گردید سپس اطلاعات حاصله با نرم افزار کامپیوتری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می گرفت.

نتایج:

از نظر علت نازائی ۳۶ بیمار در گروه علل مردانه، ۸ بیمار در گروه علل توبال و ۱۰ نفر به علل متفرقه تحت درمان ART قرار گرفته بودند. از نظر سن، بیماران بین

در زنان کمتر از ۳۵ سال، زایمان به ازای هر تخمک ۳۰٪ است و در زنان بالای ۴۰ سال این رقم به ۱۰٪ کاهش می یابد (۱). اما سن و قاعدگی مرتب به تنهایی شاخص خوبی برای پاسخ مناسب داروهای محرک تخمدان نیستند (۲). یکی دیگر از این شاخص ها اندازه گیری FSH پایه یا روز سوم قاعدگی است. $FSH < 15 IU/L$ در روز سوم با حاملگی حدود ۲۴٪ همراه است $FSH > 25 IU/L$ با حاملگی حدود ۱۳٪/۶. همراه است (۳،۴). اندازه گیری $Estradiol < 80 pg/L$ قدرت پیشگویی در بیماران با پاسخ ضعیف را افزایش می دهد (۵). سیگار کشیدن نیز از علل پاسخ ضعیف به داروهای محرک می باشد (۶). Syrop و همکارانش در ۱۹۹۵ به این نتیجه رسیدند زنانی که حجم تخمدان کوچکتر از ۳ سانتیمتر مکعب دارند تعداد تخمک کمتر و حاملگی کمتر دارند (۷،۸). Lass و همکارانش نیز وجود ارتباط قوی بین حجم تخمدان و کاهش فولیکول های پروردیال در افراد بالای ۳۵ سال را گزارش کردند (۹). همین مولف در ۱۹۹۷ حجم تخمدان را بهتر از FSH روز سوم سیکل در پیشگویی برای تعیین نتیجه سیکل های ART دانست. وی در یک مقایسه بین حجم تخمدان و سایر عوامل مهم در پیشگویی موفقیت ART به این نتیجه رسید که سن و حجم تخمدان میتواند پاسخ مناسب به درمان را پیشگویی کند (۱۰). در مقابل FSH روز سوم زمانی که سن، حجم تخمدان و وضعیت سیگار کشیدن بیمار مشخص باشد شاخص قابل اعتمادی نبوده است (۱۱).

در یک مطالعه حجم تخمدان بیماران قبل از شروع درمان اندازه گیری شد. ۱۷ بیمار با حجم تخمدان کمتر از ۳ سانتیمتر مکعب با ۱۲۳ بیمار با حجم بالای $3 cm^3$ مقایسه شدند و نتیجه گرفتند که ارتباط بسیار قوی بین حجم تخمدان و رزرو تخمدان وجود دارد و تخمدانهای کوچک به درمان با HMG پاسخ ضعیفی دادند (۱۲). این مطالعه به مقایسه شاخصهای معمول در ارزیابی بیماران و اندازه گیری حجم تخمدان در ارزیابی ذخیره تخمدانی و قابلیت پیشگویی این شاخصها در پاسخ به داروهای محرک تخمدان می پردازد.

مطالعه حاضر با هدف تعیین ارزش شاخص های ذخیره تخمدان در تشخیص زودرس بیماران با پاسخ ضعیف به داروهای محرک انجام گرفت.

قابل توجه نبود که نشان دهنده این است که در این مطالعه سن به تنهایی قادر به غربالگری افراد با پاسخ ضعیف نبوده است (جدول ۱).

از نظر $FSH > 12 \text{iu/ml}$ ، در گروه با پاسخ ضعیف $16/6\%$ ، در گروه با پاسخ مناسب $11/1\%$ بوده است که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار نبود که نشان دهنده این است که $FSH > 12 \text{iu/ml}$ در این مطالعه نتوانسته است افراد با پاسخ ضعیف را غربالگری نماید (جدول ۱).

از نظر سطح استرادیول روز سوم سیکل 80ug/ml در پاسخ دهندگان ضعیف $16/16\%$ و در پاسخ دهندگان مناسب این رقم $27/7\%$ بوده است که نشان میدهد در این مطالعه استرادیول 80ug/ml در غربالگری افراد با پاسخ ضعیف موفق نبوده است (جدول ۱).

از نظر حجم تخمدان کمتر از ۳ سانتیمتر مکعب $27/8\%$ در گروه با پاسخ ضعیف و $19/4\%$ در گروه با پاسخ مناسب قرار داشتند که این اختلاف از نظر آماری محسوس نبوده است و نشان میدهد در این مطالعه اندازه گیری حجم تخمدان نیز قادر به شناسایی افراد با پاسخ ضعیف نبوده است (جدول ۱).

میزان حاملگی در گروه با پاسخ مناسب ۴ نفر و در گروه با پاسخ ضعیف ۲ نفر بود که اختلاف این دو از نظر آماری قابل توجه نبوده است.

جدول ۱: شاخص های پیشگویی تخمدان و نحوه پاسخ دهی

| P.Value | پاسخ دهندگان | | شاخص |
|---------|--------------|---------------|------------------------------------|
| | ضعیف | مناسب | |
| - | ۱۸ | ۳۶ | تعداد سیکل شروع شده |
| ۰/۵۷۸ | ۳۰/۳۸ | ۲۹/۵۸ | میانگین سن |
| - | $16/6\%$ (۳) | $11/1\%$ (۴) | $FSH > 12$ روز سوم |
| ۰/۲۱۵ | $16/6\%$ (۳) | $27/7\%$ (۱۰) | $Est > 80 \text{ pg/ml}$ |
| ۰/۵۰۶ | $27/8\%$ (۵) | $19/4\%$ (۷) | حجم تخمدان کمتر از ۳ سانتیمتر مکعب |
| ۰/۹۹۴ | ۱۲/۱۵ | ۱۲/۱۸ | طول فاز فولیکولار |
| ۰/۵۹۵ | ۲ | ۴ | میزان حاملگی |

۴۲ تا ۲۱ سال سن داشتند که 81% آنها کمتر از ۳۵ سال و 19% آنها ۳۵ سال و یا بیشتر داشتند. مدت ناباروری بیماران مورد مطالعه بین ۹ ماه تا ۱۸ سال بود که 33% آنها ۴ سال و یا کمتر و $66/7\%$ آنها بالای ۴ سال ناباروری داشتند.

از نظر حجم تخمدان ۱۱ نفر در گروه کمتر از ۳ سانتیمتر و ۳۴ نفر در گروه ۳ سانتیمتر و بیشتر قرار گرفتند. از نظر وضعیت قاعدگی $22/2\%$ قاعدگی نامرتب (بیش از ۳۵ روز و کمتر از ۲۵ روز) و $77/8\%$ قاعدگی مرتب داشتند.

از نظر استرادیول 80ug/ml بیماران در گروه کمتر یا مساوی 80 pg/ml بودند و $22/2\%$ در گروه بالاتر از 80 pg/ml قرار داشتند. از نظر FSH روز سوم قاعدگی $88/9\%$ در گروه ۱۲ و یا کمتر و $11/1\%$ در گروه بالاتر از ۱۲ قرار داشتند.

از نظر پاسخ تخمدان ۱۸ نفر در گروهی قرار گرفتند کمتر از ۴ فولیکول داشتند (۱۴ مورد) و یا سیکل آنها کنسل شده بود (۴ نفر) و ۳۶ نفر در گروه پاسخ مناسب قرار داشتند (۲۶ نفر در گروه ۴-۱۰ و ۱۰ نفر در گروه بیش از ۱۰ تخمک که به لحاظ مسائل آماری در یک گروه قرار گرفتند). از نظر تعداد تخمک لقاح یافته تعداد بین ۱-۲۱ مورد متغیر بود.

در مجموع وقوع حاملگی 12% بود که با βHCG مثبت و یا وجود حاملگی با سونوگرافی اثبات شده بود. از نظر طول فاز فولیکولار در جمعیت مورد مطالعه بین ۱۷-۹ روز متغیر بود که در 24% از موارد ۱۲ روز و در $18/5\%$ با ۱۰ روز و $14/8\%$ با ۱۳ روز بیشترین شیوع را داشتند.

از نظر تعداد آمپول مصرفی بین ۴-۱۵ عدد متفاوت بود که تعداد آمپول مصرفی در 50% بیماران ۲۷ آمپول و یا کمتر بوده است.

بیماران از نظر پاسخ دهی به COH، به دو گروه افراد با پاسخ ضعیف (کمتر از ۴ تخمک) و افراد با پاسخ مناسب (مساوی یا بیشتر از ۴ تخمک) تقسیم شدند که ۱۸ نفر در گروه پاسخ دهندگان ضعیف و ۳۶ نفر در گروه پاسخ دهندگان مناسب قرار داشتند (جدول ۱).

میانگین سن در گروه پاسخ ضعیف $30/38$ سال و در گروه پاسخ دهندگان مناسب $29/58$ سال بود که نشان دهنده این است که میانگین سن در افراد با پاسخ ضعیف بالاتر بوده است ولی این اختلاف از نظر آماری

بحث:

3. Lee SI, Lenton EA, Sexton L, Cooke JD. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Rep* 1998; 7: 851-855.
4. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle stimulating hormone level and chronological age. *Fertil Steril* 1992; 58: 674.
5. Toner JP, Philput CB, Jones GS. Basal Follicle stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784.
6. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff P. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64: 1136.
7. Bolmar F, Olsen J, Bldsen J. Smoking and primary infertility in women. *Fertil Steril* 1992; 57: 565
8. Criad H, Syrop JD, Dawson KJ. Ovarian Volume may predict assisted reproductive outcome better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Husman Hum Rep* 1999; 14(7): 1752-1756.
9. Lass A, Silye R, Arams DC, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile woman: a Novel method to assess ovarian reserve. *Hum Rep* 1997; 12: 1028-1031.
10. Lass A, Brindson P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Rep* 1999; 5(3): 256-266.
11. Antoniopellicer MD, Ardiles G, Neuspiller F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional Ultrasonography. *Fertil Steril* 1998 Oct; 70(4): 1115.
12. Lass A, Jonathan S, Endo M. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Rep Col* 1997; 12(2): 294-297.

این مطالعه به مقایسه شاخص هائی میپردازد که به عنوان عوامل پیشگوئی پاسخ تخمدان به داروهای محرک تخمک گذاری مطرح شده است. در اکثر مراکز ناباروری جهت ارزیابی از ذخیره تخمدان اقدام به انجام آزمایشات مانند FSH, Estradiol میپردازند. حجم تخمدان موضوعی است که جایگاه آن در ارزیابی ذخیره تخمدانی اخیرا مطرح شده است و از طرفی یک روش سریع، ارزان و بدون خطر است. در این مطالعه اختلاف سنی بین دو گروه پاسخ دهندگان مطلوب و ضعیف، معنی دار نبود و این تائیدی بر این نکته است که در سنین کمتر از ۴۰ سال شاخص سن به تنهایی نمیتواند در تفکیک بیماران به کار رود. از نظر سطح FSH روز سوم قاعدگی بالاتر از ۱۲ و حتی بالاتر از ۱۵ نیز اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده است این یافته نیز با قسمتی از یافته های Scott و همکارانش مبنی بر اینکه سن و قاعدگی مرتب عوامل ضعیفی در پیشگوئی ذخیره تخمدان میباشند و همچنین FSH فاز فولیکولار نیز یک نشانگر دقیق عملکرد طبیعی نمی باشد، همسو می باشد. Smotrich و همکاران اندازه گیری سطح استرادیول پایه را به علاوه FSH جهت عملکرد طبیعی بهتر از سن و FSH ارزیابی کردند. اما در این مطالعه اندازه گیری استرادیول نیز در تفکیک بیماران با پاسخ ضعیف موفق نبود.

شیوع حجم تخمدان کمتر از ۳ سانتیمتر مکعب در پاسخ دهندگان مناسب ۱۹/۴٪ در مقابل ۲۷/۸٪ در پاسخ دهندگان ضعیف بوده است که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست.

نتیجه نهائی اینکه در این مطالعه شاخص های مطرح در پیشگوئی پاسخ تخمدان مثل سن، اندازه گیری استرادیول و FSH روز سوم، حجم تخمدان هیچکدام به تنهایی در تفکیک بیماران با پاسخ ضعیف موفق نیستند.

منابع:

1. Sperof L, Robert H. Clinical gynecology endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
2. Scott RT, hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1-11.