

بررسی تأثیر سن، علت نازایی و تعداد دفعات سیکل بر میزان حاملگی با تحریک تخمک‌گذاری و IUI

دانشو

ر

پزشکی

نویسندگان: دکتر منیر اوج^۱ و فرناز فرهمند^۲

۱. استادیار جهاد دانشگاهی و عضو تیم تخصصی مرکز ناباروری رویان
۲. دانش‌آموخته دکتری پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

چکیده

تزریق داخل رحمی اسپرماتوزوآ (IUI) یکی از روش‌های درمانی است که برای بیماران با علل مختلف نازایی از جمله فاکتور مردانه و سرویکال، اختلالات تخمک‌گذاری، اندومتریوز و علت نامشخص در بسیاری از کلینیک‌های نازایی به‌کار می‌رود. علی‌رغم کاربرد وسیع کلینیکی، اطلاعات کمی در مورد تأثیر علت نازایی، سن و به خصوص تعداد دفعات انجام IUI بر میزان حاملگی وجود دارد. در یک مطالعه گذشته‌نگر، اطلاعات مربوط به ۳۵۴ بیمار که طی ۵۰۵ سیکل تحریک تخمک‌گذاری با HMG یا کلومیفن HMG+ و سپس IUI قرار گرفته بودند جمع‌آوری شد و میزان حاملگی برحسب سن، علت نازایی و تعداد دفعات انجام IUI در آن‌ها مورد آنالیز قرار گرفت. میزان حاملگی با افزایش سن کاهش چشمگیری داشت. اگرچه معنادار نبود، اما بیش‌ترین میزان حاملگی برحسب علت در اندومتریوزیس و عدم تخمک‌گذاری و کم‌ترین میزان در سرویکال فاکتور بود ولی به‌طور کلی، میزان حاملگی در علل مختلف تقریباً نزدیک به هم بوده است. همچنین نتایج این تحقیق نشانگر افزایش احتمال حاملگی با تکرار دفعات IUI تا ۳ بار برای علل مختلف نازایی به خصوص بیماران با عدم تخمک‌گذاری بوده است.

واژه‌های کلیدی: نازایی، تزریق داخل رحمی اسپرم، حاملگی

دوماهنامه علمی -
پژوهشی

مقدمه

در مقایسه با نزدیکی در زمان‌های مناسب، تحریک تخمک‌گذاری (Controlled Ovarian Hyperstimulation) COH و تزریق داخل رحمی اسپرم (Intrauterine Insemination) IUI بهبودی چشمگیر در باروری سیکل‌ها ایجاد می‌کند که این افزایش باروری می‌تواند

به دلیل افزایش تعداد تخمک در دسترس برای باروری و افزایش تعداد اسپرم‌هایی باشد که به تخمک می‌رسند [۲۰۱]. از جمله عوامل مؤثر بر میزان موفقیت این روش درمانی، سن بیمار، علت نازایی و تعداد دفعات انجام آن است؛ اما علی‌رغم کاربرد وسیع کلینیکی IUI در درمان نازایی، اطلاعات کمی در مورد تأثیر این عوامل بر نتایج IUI در دسترس است. در حالی که در بعضی

20×10^6 ، مرفولوژی نرمال ۳۰ درصد و تحرک پیشرونده ۵۰ درصد حداقل مقادیر نرمال در نظر گرفته شدند).

بررسی باز بودن لوله‌ها با هیستروسالپینگوگرافی و یا لاپاراسکوپی، تست PCT (بررسی ترشحات سرویکس بعد از نزدیکی) جهت بررسی فاکتور سرویکال انجام شد و علت نامشخص به‌عنوان غیاب همه موارد فوق و نیز عدم وجود ضایعه پاتولوژیک لگنی در لاپاراسکوپی در نظر گرفته شد. همچنین تشخیص اندومترئوز بر مبنای مشاهده لاپاراسکوپی لگنی انجام گردید. در تمام بیماران پس از انجام سونوگرافی روز ۳-۵ سیکل برای رد هرگونه کیست تخمدانی، تحریک تخمدان براساس یکی از ۲ پروتکل آغاز می‌شد (روش کلومیفن + HMG: کلومیفن از روز سوم ۱۰۰Mg به مدت ۵ روز HMG+ ۷۵-۱۵۰ واحد روزهای ۶ و ۷ و یا روش HMG به تنهایی: شروع از سوم سیکل قاعدگی با ۳-۱ آمپول ۷۵ واحدی HMG به مدت ۵ روز). سپس همه بیماران روز ۸-۹ سیکل برای انجام سونوگرافی به‌منظور بررسی رشد فولیکولی مراجعه می‌کردند. مراجعات بعدی نیز براساس میزان رشد فولیکول تعیین می‌گردید. زمانی که حداقل یک فولیکول به سایز ۱۸mm می‌رسید HCG تجویز می‌شد و حدود ۴۰ ساعت بعد IUI انجام می‌گرفت.

حاملگی براساس مشاهده ساک حاملگی با سونوگرافی ۴-۵ هفته بعد از انجام IUI مشخص شده است.

تجزیه و تحلیل اطلاعات: اطلاعات پس از جمع‌آوری و درج در فرم‌های اطلاعاتی کدگذاری شده وارد نرم‌افزار آماری SPSS گردید. تفاوت در میزان حاملگی براساس سن بیمار با تست کای دو بررسی شد. نتایج براساس فراوانی و درصد و میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است و مقادیر $P \leq 0.05$ از لحاظ آماری معنادار تلقی شد.

مطالعات، سن خانم فاکتور معناداری در ارتباط با باروری به روش IUI معرفی نشده [۳ و ۴]، تحقیقات دیگر کاهش باروری سیکل‌های IUI را همراه با افزایش سن خانم نشان داده‌اند [۵، ۶ و ۷].

از طرفی، روش درمانی IUI در بسیاری از کلینیک‌ها برای بیماران با علل مختلف نازایی از جمله فاکتور مردانه، علت نامشخص و اندومترئوز به‌کار می‌رود. همچنین در بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری، زمانی که بیمار با داروهای محرک تخمدان تخمک‌گذاری کرده، ولی بارداری نمی‌شود از این روش درمانی استفاده می‌شود [۸].

میزان موفقیت IUI برای هر کدام از علل فوق نیز متفاوت است. در مورد تعداد دفعات انجام IUI نیز هنوز اطلاعات کافی در دسترس نیست. بعضی مطالعات کاهش باروری از بار اول تا بار سوم IUI را مطرح می‌کنند [۹]، ولی بعضی تحقیقات دیگر میزان قابل قبول حاملگی را حتی بعد از بار سوم نشان داده‌اند [۴].

تحقیق حاضر به‌منظور بررسی تأثیر سن خانم، علت نازایی و تعداد دفعات انجام IUI بر نتایج باروری سیکل‌ها انجام شده و نتایج آن می‌تواند اطلاعات مستندی برای کمک به تعیین روش‌های درمانی بیماران قبل از شروع سیکل‌های درمانی فراهم کند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، اطلاعات مربوط به ۳۵۴ بیمار که با تحریک تخمک‌گذاری از خرداد تا دی ماه ۱۳۷۹ در مرکز رویان تحت IUI قرار گرفته بودند به‌طور گذشته نگر مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت.

تمام زوج‌های مورد مطالعه، حداقل یک‌سال نازایی داشته، تشخیص علت نازایی آن‌ها براساس بررسی‌های زیر انجام شده بود.

ارزیابی تخمک‌گذاری با ۲ نوبت اندازه‌گیری پروژسترون روز ۱۹ و ۲۱ سیکل، با یا بدون بیوپسی اندومتر در فاز لوتئال، بررسی فاکتور مردانه با وجود حداقل ۲ نوبت نمونه منی (Semen analysis) (تعداد

نتایج

در این مطالعه ۳۵۴ زوج طی ۵۰۵ سیکل درمانی IUI بررسی شدند.

میانگین سن خانم 28 ± 5 (حداقل ۱۷ سال و حداکثر ۴۵ سال)، میانگین دفعات IUI هر بیمار $1/4 \pm 0/6$ (حداقل ۱ بار و حداکثر ۴ بار) و میانگین مدت نازایی 6 ± 4 سال (حداقل یک سال و حداکثر ۲۵ سال) بوده است. همچنین ۴/۵ درصد از بیماران نازایی ثانویه و بقیه نازایی اولیه داشتند. فراوانی حاملگی در کل بیماران ۱۱/۲ درصد بود (۴۲ نفر از ۳۵۴ بیمار) و فراوانی حاملگی به ازای هر سیکل ۸/۷ درصد بوده است.

میانگین سن خانم‌های حامله $27/4 \pm 3/4$ و خانم‌های غیرحامله $28/2 \pm 5/0$ بود که از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/295$). میزان حاملگی براساس سن بیمار، ۸/۵۳ درصد در افراد کم‌تر از ۳۰ سال، ۹/۳۵ درصد در افراد بین ۳۱ تا ۳۵ سال، و صفر درصد در افراد بالاتر از ۳۵ سال بوده است ($P=0/209$). اطلاعات مربوط به ۴ بیمار نیز در دسترس نبوده است.

میزان حاملگی براساس علت نازایی، در اندومترئوز ۲۵ درصد و در عدم تخمک‌گذاری و لوله به ترتیب ۹/۸ و ۹ درصد بوده است. درحالی که در نازایی با علت نامشخص صفر درصد بوده (جدول ۱)، اطلاعات مربوط به علت نازایی ۱۰ بیمار نیز در دسترس نبوده است.

فراوانی تجمعی حاملگی در بیماران با عدم تخمک‌گذاری از ۴/۶۲ درصد در بار اول به ۱۵/۳۸ درصد در بار چهارم رسیده، در حالی که این فراوانی در فاکتور سرویکال از بار اول تا بار سوم درصد ثابت ۸/۳۳ درصد را نشان می‌دهد (نمودار ۱). فراوانی تجمعی حاملگی در فاکتور مردانه نیز از ۴/۳۹ درصد در بار اول به ۹/۶۵ درصد در بار سوم رسیده است.

بحث

کاهش میزان بارداری با افزایش سن خانم ثابت شده، اگرچه ارزش پروگنوستیک آن در سنین متفاوت

در میزان بارداری با IUI متفاوت گزارش شده است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تا قبل از ۳۵ سالگی با افزایش سن خانم، میزان موفقیت IUI تفاوت معناداری بین گروه‌های مختلف سنی ندارد (۸/۵ درصد قبل از ۳۰ سالگی و ۹/۳ درصد بین ۳۱ تا ۳۵ سالگی)، ولی بعد از آن، میزان حاملگی کاهش قابل ملاحظه دارد، اگرچه به حد معنادار آماری نمی‌رسد. این نتایج، مشابه نتایج تحقیق تامیلسون (Tomilson) و فردریک (Frederick) است که فاکتور سن را فقط بعد از ۴۰ سالگی به‌عنوان فاکتور پروگنوستیک در کاهش میزان باروری با IUI به‌دست آوردند [۴ و ۱۰]. به‌رحال حجم کم نمونه بالای ۳۵ سال و به خصوص ۴۰ سال در همه این مطالعات، تعیین رابطه بین این مقطع سنی با میزان موفقیت IUI را خدشه‌دار می‌کند. نتایج یک مطالعه نیز کم اهمیت بودن سن خانم به‌عنوان فاکتور پروگنوستیک را در میزان حاملگی با IUI نشان می‌دهد [۱۱]. مقایسه این مطالعه با سایر مطالعات از جمله مطالعه حاضر کمی دشوار است؛ زیرا روش درمان

جدول ۱ توزیع سیکل‌ها و میزان حاملگی براساس سن، علت و تعداد دفعات انجام IUI

متغیر	تعداد بیماران (%)	درصد حاملگی به ازای هر سیکل (%)
سن بیماران (سال) $(28 \pm 5)^*$		
$30 \leq$	۲۵۶ (۷۳/۱)	۸/۵۳
۳۱-۳۵	۷۱ (۲۰/۳)	۹/۳۵
۳۶-۴۰	۲۰ (۵/۷)	۰
$40 >$	۳ (۰/۹)	۰
علت نازایی بیماران		
لوله	۱۵ (۴/۴)	۹
عدم تخمک‌گذاری	۶۵ (۱۸/۹)	۹/۸
مردانه	۱۱۴ (۳۳/۱)	۶/۹
اندومترئوز	۴ (۱/۲)	۲۵
سرویکال	۲۴ (۷)	۵/۹
نامشخص	۱۸ (۵/۲)	۰
عدم تخمک‌گذاری + مردانه	۵۶ (۱۶/۳)	۹/۵
عامل زنانه بجز تخمک‌گذاری + مردانه	۴۸ (۱۴)	۱/۸
تعداد دفعات IUI $(1/4 \pm 0/6)^*$		
برحسب تعداد سیکل		

است؛ ولی به طور کلی در علل مختلف نازایی باز هم تکرار دفعات IUI تا ۳ بار احتمال حاملگی را افزایش می‌دهد (نمودار ۱). نتایج مشابهی در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است [۵ و ۴]. لذا براساس این نتایج می‌توان تعداد دفعات مکرر IUI (حتی بیش‌تر از ۳ بار) را در بیماران انتخاب شده با معیارهای صحیح از نظر علت نازایی پیشنهاد کرد، به‌خصوص در بیمارانی که در این بین یکبار تحت سیکل IVF قرار گرفته و قابلیت بارور شدن تخمک (Fertilization) آن‌ها به اثبات رسیده باشد.

به‌طور خلاصه یافته‌های بررسی حاضر نشان می‌دهد که اولاً در ناباروری سنین بالاتر، میزان حاملگی با IUI کم است و لذا باید زودتر به روش‌های پیشرفته‌تر متوسل شد. ثانیاً میزان حاملگی با IUI برحسب علل مختلف نازایی متفاوت است و بیش‌ترین شانس را بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری و لوله و سپس فاکتور مردانه دارند. ثالثاً با تکرار دفعات انجام IUI (حداقل ۳ بار) امکان باروری افزایش می‌یابد. در این قبیل مطالعات گذشته‌نگر، عوامل مداخله‌گر متعددی وجود دارد. بدون شک بیمارانی که پروگنوز خوبی ندارند از طرف پزشک زودتر کاندید IVF می‌شوند و در نتیجه در مورد آن‌ها درمان با IUI ادامه نمی‌یابد و یا خود بیماران تمایلی به انجام آن ندارند و به اصرار زوجین IVF انجام می‌شود. لذا نتایج این مطالعه به نوعی می‌تواند تجارب واقعی و طبیعی COH و IUI را نشان دهد. ادامه مطالعه با حجم نمونه و مدت زمان بیش‌تر را به خصوص در مواردی که تعداد نمونه و دفعات انجام IUI بسیار کم است، پیشنهاد می‌کنیم.

تقدیر و تشکر

از آقایان دکتر شهرام توجهی و احمد رضا باغستانی برای همکاری در تجزیه و تحلیل و آنالیز داده‌ها، سرکار خانم تیموری به‌خاطر تایپ مطالب و خانم عزآبادی و سایر همکاران مؤسسه رویان برای همکاری در جمع‌آوری اطلاعات تقدیر و تشکر می‌کنیم.

۶	۳۴۴(۶۸/۱)	۱
۹/۴	۱۲۸(۲۵/۳)	۲
۲۹	۳۲(۶/۳)	۳
۱۰۰	۱(۰/۲)	۴

* میانگین: \pm انحراف معیار

مشخصات دموگرافیک بیماران

متغیر	حداقل - حداکثر	میانگین
سن خانم (سال)	۱۷ - ۴۵	۲۸ \pm ۵
دفعات انجام IUI	۱ - ۴	۱/۴ \pm ۰/۶
مدت نازایی (سال)	۱ - ۲۵	۶ \pm ۴

دارویی آن‌ها در بیش از ۵۰ درصد بیماران کلومیفن به تنهایی بوده و به‌علاوه معیار تجویز HCG یعنی سائیز فولیکول غالب ۱۶mm بوده که تفاوت قابل ملاحظه‌ای با مطالعه حاضر دارد.

در خصوص میزان موفقیت IUI در علل مختلف نازایی، بیش‌ترین میزان حاملگی در این مطالعه در اندومتريوز است (۲۵ درصد) که بالاتر از حد گزارش شده در سایر مطالعات قرار دارد [۵]. این مسأله احتمالاً به دلیل کم بودن تعداد بیماران اندومتريوز در مطالعه ما است. اگر اندومتريوز را کنار بگذاریم، بهترین پروگنوز در بیماران با عدم تخمک‌گذاری و لوله به ترتیب ۹/۸ و ۹ درصد و سپس عامل مردانه (۶/۹ درصد) است. این نتایج تقریباً مشابه یافته‌های مطالعات قبلی انجام شده است، بجز در موارد با علت ناشناخته که در مقایسه با سایر مطالعات بیماران ما شانس کم‌تری برای حاملگی با IUI را نشان داده‌اند [۱۱ و ۵]. این مسأله نیاز به بررسی بیش‌تر و جداگانه بر روی این گروه دارد. ولی یکی از علل محتمل آن می‌تواند تفاوت در تعاریف نازایی با علت نامشخص (unexplained) باشد. برای مثال در بعضی مطالعات، اندومتريوز خفیف را جزء این گروه محسوب می‌کنند. در مطالعه ما کلیه موارد اندومتريوز در گروه مربوط محسوب گردیده‌اند.

نتایج این مطالعه، نشانگر افزایش احتمال حاملگی با تکرار دفعات IUI تا ۴ بار است که بیش‌ترین احتمال تکرار دفعات IUI در بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری

6. Magarelli PC, Pearlstone AC and Buyalos RP, Discrimination between chronological and ovarian age in infertile women aged 35 years and older: Predicting pregnancy using basal follicle stimulating hormone, age and number of ovulation induction/ intrauterine insemination cycles. Hum.Reprod, 1996; 11:1214-1219.
7. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, et al, Ovulation induction in women age 40 and older: The importance of basal follicle- stimulating hormone level and chronological age. Fertil Steril, 1992, 58, 674-679.
8. Guzik DS, Carson SA, Covtifarisc, et al, Efficacy of super ovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. N Eng J Med 1999, 340:177-83.
9. Bu rr RW, Siegberg R, Flaherty SP, et al, The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the out come of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. Fertil Steril, 1996, 65:127-132.
10. Frederick JL, Denker MS, Rojas A, Horta I, Stone SC, Asch RH, et al. Is is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40? HumReprod 1994, 9: 2284-96.
11. Brzechffa PR, Buyalos RP. Female and male partner age and menotrophin requirements influence pregnancy rates with human menopausal gonadotropin therapy in combination with intrauterine insemination. Hum Reprod 1997: 12: 29-33.

منابع

1. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, Guerrero S, Depau GF and Mais V, Ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intrauterine insemination and timed vaginal intercourse. Fertil Steril 1995; 64: 1088-93.
2. Legro RS, Shackleford DP, Moessner JM, Gnatuk CL and Dodson WC. ART in women 40 and Over. Is the cost worth it? J Reprod Med 1997: 42: 76-82.
3. Dale W, Stoval DW and Toma SK, The effect of age on female fecundity. Obstet. Gynecol 1991: 77; 33-39.
4. Tomlinson MJ, Amisshah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B, Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): Statistical model for IUI success. Hum Reprod 1996: 11: 1892-6.
5. Marine Sahakyan, M.D., Bernard L, Harlow, Ph.D, and Mark D, Hornstein M.D, Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin - induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination Fertility and Sterility vol 72. No 3, Sep 1999, Page: 500-503.