

## بررسی میزان و علل ابطال سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری جهت انجام ART در مرکز

### تحقیقاتی درمانی ناباروری دانشگاه و بیمارستان مادر یزد

دکتر ویکتوریا حبیب زاده<sup>۱</sup>، دکتر عباس افلاطونیان<sup>۲</sup>

#### چکیده

**مقدمه:** حین انجام برنامه های ART (Assisted Reproductive Technology) که تحریک تخمک گذاری انجام می شود، علاوه بر پاسخ تخمدان عوامل دیگری نیز در موفقیت آن سهم هستند. عوامل چندی باعث توقف سیکلها می شوند که شامل عدم رشد فولیکولهای تخمدان، نداشتن اووسیت پس از پونکسیون، عدم توانایی همسر در تهیه نمونه Semen، عدم مصرف صحیح دارو و انصراف بیمار می باشند.

**روش بررسی:** این بررسی مطالعه‌ای توصیفی - مقطعی است که طی سالهای ۷۸-۱۳۷۷ بر روی ۴۰۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری و بیمارستان مادر یزد که کاندید ورود به برنامه های ART بودند، انجام گرفته است.

**نتایج:** میزان فراوانی ابطال سیکلها ۱۰/۵٪ بود. عدم رشد فولیکول مناسب یا رشد نامناسب در ۴۲/۱٪، نداشتن اووسیت پس از پونکسیون در ۴۷/۴٪، عدم توانایی همسر در دادن نمونه ۵/۳٪، عدم استفاده صحیح دارو ۲/۶٪ و انصراف بیمار ۲/۶٪ بوده است. توزیع فراوانی ابطال سیکلها در سنین بالای ۳۵ سال بیشتر بود. همینطور موارد ابطال سیکل در گروه درمانی HMG بیشتر بوده است. نتیجه گیری: بیشترین ابطال سیکلها مربوط به عدم رشد فولیکول مناسب و نداشتن اووسیت پس از پونکسیون بوده است.

**واژه های کلیدی:** ابطال سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری، ART، باروری

#### مقدمه

در برنامه های کمک باروری احتیاج به تحریک تخمدان با داروهایی همچون کلومیفن و گنادوتروپین ها می باشد تا بتوان تعداد بیشتری تخمک را به دست آورد. لازمه انجام این تحریک، بررسی تخمدان در روزهای خاصی توسط سونوگرافی می باشد. زمانی که فولیکولها به اندازه خاصی رسیده باشند تزریق HCG و

پونکسیون و استخراج تخمکها انجام می شود. عوامل چندی باعث ابطال و توقف برنامه های تحریک تخمک گذاری می شوند همانند عدم رشد فولیکولهای تخمدان و یا نارسایی نامشخص تخمدان، تعداد بسیار کم فولیکولها (همانند یک فولیکول)، استفاده از داروهای نامناسب (اشکال در دارو و یا اختلال در زنجیره توزیع دارو) و انصراف بیمار. در ضمن مواردی پیش می آید که علیرغم وجود فولیکولهای به ظاهر سالم در سونوگرافی در زمان پونکسیون تخمک مناسبی به دست نمی آید که می تواند دلایل متعددی همچون کیفیت دارو و یا مسایل ذاتی تخمک را داشته باشد. یکی دیگر از علل ابطال سیکلها، عدم

۱- استادیار گروه زنان و مامایی و فلوشیپ ناباروری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی - کرمان

۲- دانشیار گروه زنان و مامایی

۲- مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

بنابراین میزان فراوانی ابطال سیکلها در بین مراجعین ۱۰/۵٪ می‌باشد (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی ابطال سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری جهت انجام ART در جامعه مورد بررسی

Concellation	تعداد	درصد
کنسل نشده	۳۵۸	۸۹/۵
کنسل شده	۴۲	۱۰/۵
جمع	۴۰۰	۱۰۰

از نظر توزیع فراوانی دلایل ابطال سیکلها، عدم رشد فولیکول مناسب یا رشد نامناسب در ۴۲/۱٪، نداشتن اووسیت پس از پونکسیون در ۴۷/۴٪، عدم توانایی همسر در دادن نمونه ۵/۳٪، عدم استفاده صحیح دارو ۲/۶٪ و انصراف بیمار ۲/۶٪ بوده است. میانگین سن زنانی که توقف سیکل داشته اند ۳۱ سال بود. از مجموع ۴۰۰ بیمار ۷۶/۲٪ زیر ۳۵ سال و ۲۳/۸٪ مساوی یا بالای ۳۵ سال بودند و توزیع فراوانی ابطال سیکلها در گروه سنی زیر ۳۵ سال ۹/۹٪ و در گروه ۳۵ سال و بالاتر ۱۱/۶٪ بوده است که از نظر آماری رابطه معنی داری بدست نیامد (جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی ابطال سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری جهت انجام ART بر حسب سن زن در جامعه مورد بررسی

Cancellation	زیر ۳۵ سال		مساوی و بالای ۳۵ سال		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کنسل نشده	۲۷۴	۹۰/۱	۸۴	۸۸/۴	۳۵۸	۸۹/۵
کنسل شده	۳۱	۹/۹	۱۱	۱۱/۶	۴۲	۱۰/۵
جمع	۳۰۵	۷۶/۲	۹۵	۲۳/۸	۴۰۰	۱۰۰

Chi - Square = 0.22

Pvalue=0.63

ارتباط بین نوع داروی تحریک تخمک‌گذاری و ابطال سیکل،

توانایی همسر در دادن نمونه می‌باشد. در مطالعه حاضر سعی بر دستیابی تعداد موارد ابطال سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری جهت انجام ART و عوامل مربوط به آن در مرکز ناباروری و بیمارستان مادر یزد شده است.

## روش بررسی

این بررسی مطالعه ای توصیفی - مقطعی است. نحوه جمع‌آوری اطلاعات به این ترتیب بود: بیمارانی که برای تحریک تخمک‌گذاری به مرکز ناباروری و بیمارستان مادر یزد مراجعه می‌کردند به صورت سرشماری بررسی و پرسشنامه جهت ایشان تکمیل می‌شد. از نکات مهم پرسشنامه سن زن، مدت نازایی، نوع نازایی و نوع داروی مصرف شده بود. پس از تکمیل پرسشنامه‌ها بیمارانی که ادامه سیکل آنها انجام نمی‌شد (ابطال سیکل) مشخص و علت ابطال سیکل نیز مشخص می‌شد. این دلایل شامل عدم رشد فولیکولها و یا رشد یک فولیکول و کمتر یا رشد نامناسب که عبارت از نرسیدن فولیکولها به رشد مناسب می‌باشد که برای استخراج تخمکها مناسب است. در این موارد بیمارانی که یک فولیکول مناسب داشتند نیز جزء موارد ابطال سیکل بودند. پس از پونکسیون عده ای از بیماران اووسیت نداشتند. همسر عده ای از بیماران در دادن نمونه دچار مشکل بوده‌اند. عدم استفاده صحیح دارو توسط بیمار و انصراف وی از ادامه سیکل از علل دیگر ابطال سیکلها بوده‌اند. داده‌ها پس از جمع‌آوری پرسشنامه‌ها استخراج و پس از کدگذاری پرسشنامه‌ها و ورود به رایانه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS win مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. با در نظر گرفتن میزان تقریبی ابطال سیکل و سطح اطمینان ۹۵٪ و میزان دقت  $d=0/045$  تعداد ۴۰۰ مورد نمونه نیاز بوده است.

## نتایج

در این مطالعه ۴۰۰ بیمار که برای تحریک تخمک‌گذاری به مرکز ناباروری و بیمارستان مادر یزد مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند که از بین آنها در ۴۲ نفر سیکلها متوقف شد.

از نظر ارتباط بین دفعات تحریک تخمک گذاری در بیماران و میزان ابطال سیکل در مجموع ۸۸/۵٪ دو مرتبه و کمتر از تحریک تخمک گذاری استفاده شده و در ۱۱/۵٪ بیشتر از دو مرتبه تحریک تخمک گذاری انجام شده بود که میزان ابطال سیکل به ترتیب ۱۰/۵٪ و ۱۰/۹٪ بوده است که تفاوت آماری معنی داری نداشته است (جدول ۶).

ارتباط بین دو علت ابطال سیکل یعنی عدم رشد فولیکول و نداشتن اووسیت با سن زن مورد بررسی قرار گرفت تا میزان نارسایی نامشخص تخمدان حاصل گردد. در مجموع سیکل ۳۳ نفر به علت نداشتن اووسیت و عدم رشد فولیکولها متوقف شد که ۸/۲٪ کل بیماران می باشد که از کل گروه زیر ۳۵ سال ۸/۲٪ و از کل گروه بالای ۳۵ سال ۸/۴٪ نارسایی نامشخص تخمدان داشته اند.

مورد بررسی قرار گرفت که در ۶/۳٪ رژیم کلومید + HMG، در ۶۸/۳٪ رژیم HMG و در ۲۵/۵٪ رژیم HMG + بوسرلین بوده است که درصد ابطال سیکل به ترتیب در این گروههای درمانی ۸، ۱۱/۴ و ۸/۸ بوده است که رابطه آماری معنی دار نبوده است (جدول ۳). ارتباط بین علت نازایی و ابطال سیکل مورد بررسی قرار گرفت که در ۶۱/۳٪ نازایی با عامل مردانه، در ۲۰٪ علت لوله‌ای، در ۳/۵٪ درصد PCO، در ۹٪ نارسایی تخمدان و در ۶/۳٪ علت نازایی نامشخص بوده است. در این گروهها به ترتیب توزیع فراوانی ابطال سیکلها ۱۰/۶٪، ۱۳/۸٪، ۷/۱٪، ۵/۶٪ و ۸٪ بوده است که ارتباط آماری معنی داری بدست نیامده است (جدول ۴). در مورد افزایش میزان دارو در حین سیکل و ابطال سیکل بررسی به عمل آمد که در مجموع ۸۳/۸٪ میزان دارو افزایش نداشته و در ۱۶/۳٪ موارد میزان دارو افزایش یافته است که میزان ابطال سیکل به ترتیب ۱۰/۷٪ و ۹/۲٪ بوده که تفاوت آماری معنی داری نداشته است (جدول ۵).

جدول ۳: توزیع فراوانی ابطال سیکلهای تحریک تخمک گذاری جهت انجام ART بر حسب رژیم دارویی در جامعه مورد بررسی

جمع		HMG + بوسرلین		HMG		کلومید + HMG		نوع دارو
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	Cancellation
۸۹/۵	۳۵۸	۹۱/۲	۹۳	۸۸/۶	۲۴۲	۹۲	۲۳	کنسل شده
۱۰/۵	۴۲	۸/۸	۹	۱۱/۴	۳۱	۸	۲	کنسل نشده
۱۰۰	۴۰۰	۲۵/۵	۱۰۲	۶۸/۳	۲۷۳	۶/۳	۲۵	جمع

Chi-Square = 0.74

Pvalue= 0.69

جدول ۴: توزیع فراوانی ابطال سیکلهای تحریک تخمک گذاری جهت انجام ART بر حسب علت نازایی در جامعه مورد بررسی

جمع		نامشخص		نارسایی تخمدان		PCO		علت لوله ای		نازایی با عامل مردانه		علت نازایی
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	Cancellation
۸۹/۵	۳۵۸	۹۲	۲۳	۹۴/۴	۳۴	۹۲/۹	۱۳	۸۶/۳	۶۹	۸۹/۴	۲۱۹	کنسل نشده
۱۰/۵	۴۲	۸	۲	۵/۶	۲	۷/۱	۱	۱۳/۸	۱۱	۱۰/۶	۲۶	کنسل شده
۱۰۰	۴۰۰	۶/۳	۲۵	۹	۳۶	۳/۵	۱۴	۲۰	۸۰	۶۱/۳	۲۴۵	جمع

Chi Square = 2.17

Pvalue= 0.70

جدول ۵: توزیع فراوانی ابطال سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری جهت انجام ART بر حسب افزایش میزان دارو در جامعه مورد بررسی

جمع		افزایش میزان دارو		بدون افزایش دارو		افزایش دارو
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	Cancellation
۸۹/۵	۳۵۸	۹۰/۸	۵۹	۸۹/۳	۲۹۹	کنسل شده
۱۰/۵	۴۲	۹/۲	۶	۱۰/۷	۳۶	کنسل نشده
۱۰۰	۴۰۰	۱۶/۳	۶۵	۸۳/۸	۳۳۵	جمع

Chi-Square = 0.13

Pvalue= 0.71

جدول ۶: توزیع فراوانی ابطال سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری جهت انجام ART بر حسب دفعات تحریک

جمع		بیشتر از ۲ بار		۲ بار و کمتر		دفعات مصرف دارو
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	Cancellation
۸۹/۵	۳۵۸	۸۹/۱	۴۱	۸۹/۵	۳۱۷	کنسل شده
۱۰/۵	۴۲	۱۰/۹	۵	۱۰/۵	۳۷	کنسل نشده
۱۰۰	۴۰۰	۱۱/۵	۴۶	۸۸/۵	۳۵۴	جمع

Chi-Square = 0.0075

Pvalue= 0.93

برای پزشکی و بیمار است. مواردی که در منابع ذکر شده است شامل بررسی FSH پایه، CCT و حجم تخمدان قبل از تحریک تخمک‌گذاری می‌باشند اما با انجام این تست‌ها نیز نمی‌توان پاسخ تخمدان را به دقت پیش‌بینی کرد. اما در بیمارانی که یک مرتبه پاسخ ضعیف تخمدان داشته‌اند بررسی این تست‌ها کمک بیشتری خواهند کرد.

یکی از مسایل مسبب ابطال سیکل‌ها، عدم توانایی همسر در دادن نمونه بوده است. لذا مشاوره قبل از درمان ضروری است.

به بیماران بایستی آموزش کافی جهت استفاده صحیح دارو داده بشود. قبل از درمان میزان موفقیت و شکست درمانی و سایر مسایل جنبی بایستی برای بیماران توضیح داده شود تا از موارد انصراف بیمار در حین درمان کاسته شود.

از اهداف ویژه این طرح، برقراری ارتباط بین سن زن و میزان

## بحث

در این مطالعه فراوانی ابطال سیکل‌ها در برنامه های تحریک تخمک‌گذاری در بین ۴۰۰ بیمار مراجعه کننده به مرکز ناباروری و بیمارستان مادر یزد بررسی شد که از بین آنها سیکل ۴۲ نفر متوقف شد بدین ترتیب میزان فراوانی ابطال سیکل در بین این بیماران ۱۰/۵٪ بود که از این نظر نزدیک به آمار منابع خارجی است<sup>(۱)</sup>. بنابراین تفاوتی بین جمعیت مورد مطالعه در این طرح از نظر بیماران و نحوه‌ی کارکرد کلی برای تحریک تخمک‌گذاری نسبت به سایر مراکز دنیا مشاهده نشد.

از میان علل ابطال سیکل، بیشترین علت مربوط به عدم پاسخ مناسب تخمدان بوده است به طوری که در رأس سایر علل قرار گرفته است. بنابراین اهمیت پیش‌بینی پاسخ تخمدانی بیماران بیش از پیش تأیید می‌شود و این پیش‌بینی یکی از مسائل مهم

نداشته‌اند را باعث شود. بنابراین افزایش داروها را می‌توان با اطمینان از پاسخ بهتر تخمدانها جهت بیماران ادامه دهیم<sup>(۷)</sup>.

از نظر دفعات استفاده از دارو در مواردی که بیشتر از دو بار تحریک تخمک‌گذاری انجام شده، آمار ابطال سیکلهای تفاوتی با دو بار و کمتر نداشته است و می‌تواند بدین معنا باشد که با تکرار سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری از پاسخ تخمدان کاسته نشده و تکرار سیکلهای قابل انجام است.<sup>(۷۸)</sup>

نداشتن اووسیت و عدم رشد فولیکولها (۱ و کمتر از ۱) به عنوان نارسایی نامشخص تخمدان تعریف شد که در مجموع در گروههای سنی مساوی بود. بنابراین مؤید این مطلب است که در تمام سنین، احتمال نارسایی نامشخص و مخفی تخمدان وجود دارد.<sup>(۸)</sup>

### نتیجه گیری

۱۰/۵ درصد سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری به دلایل مختلف متوقف شدند که مهمترین علت، عدم پاسخ مناسب تخمدان است. سایر علل شامل: عدم توانایی همسر در دادن نمونه، عدم استفاده صحیح دارو و انصراف بیمار است. بایستی در مطالعات بعدی ارتباط نوع نازایی، نوع داروی مصرفی و سایر موارد جنبی با ابطال سیکل بررسی شوند.

### پیشنهادات

قبل از شروع برنامه‌های تحریک تخمک‌گذاری جهت بیماران در مورد توزیع فراوانی ابطال و دلایل آنها با ایشان صحبت شود. به بیماران در مورد امکان تکرار سیکلهای به دلیل پاسخ ضعیف تخمدانها تذکر داده شود.

در مورد افراد با سن بالاتر و آنها که احتمال نارسایی نهفته تخمدان دارند پیشنهاد می‌شود FSH روز دوم در سیکل بعدی اندازه گیری شود.

### سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه به خاطر تأمین هزینه طرح و از مشاور آماری آقای حسین فلاح زاده و از خانمها حسینی و کرمانی نژاد که در جمع‌آوری اطلاعات اهتمام داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

ابطال سیکلهای بود که میانگین سن زن با ابطال سیکلهای ۳۱ بود. موارد ابطال سیکلهای در زیر ۳۵ سال ۹/۹٪ و ۳۵ سال به بالا ۱۱/۶٪ بود. براساس منابع موجود سن زن یکی از عوامل مهم در پاسخ تخمدانها است<sup>(۱۰۶)</sup>.

سن از عوامل شناخته شده در ارتباط با پاسخ تخمدان است. در این طرح، کل موارد ابطال بین سنین مختلف نزدیک به هم بوده است. علت این است که امکان دارد نسبت علل ابطال شامل عدم پاسخ تخمدان در بالای ۳۵ سال بیشتر بوده اما در زیر ۳۵ سال سایر علل بیشتر بوده اند. لذا برای تعیین ارتباط واقعی بین سن و عدم پاسخ تخمدان (نه کل موارد ابطال به هر دلیلی) بین دو گروه کنترل شده، بایستی تنها در مورد کسانی که سیکل آنها به دلیل عدم پاسخ تخمدان متوقف شده مطالعه ای صورت گیرد. هدف ویژه دیگر این طرح، تعیین ارتباط بین ابطال سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری و داروهای مصرف شده بوده است. از این نظر تفاوتی بین گروههای درمانی مختلف از لحاظ آماری دیده نشد. اگرچه ظاهراً در گروه HMG موارد ابطال بیشتر بوده است<sup>(۲)</sup>.

در مورد عامل نازایی و ابطال سیکل، کل موارد ابطال سیکلهای به هر دلیلی در مورد اشکالات لوله ای بیشتر بوده است که این نکته صرفاً شامل پاسخ تخمدانی نمی‌شود اگر چه دیده شده که مشکلات لوله ای بر روی پاسخ تخمدان تأثیر گذار است. دسته‌ای از بیماران با نازایی توجیه نشده به علت نداشتن فولیکول مناسب جزء موارد ابطال سیکل بوده اند لذا امکان دارد تعدادی از موارد نازایی توجیه نشده در حقیقت نارسایی مخفی تخمدان داشته باشند. براساس منابع موجود در بعضی از زنان، نارسایی نامشخص تخمدان بدون ارتباط با سن اتفاق می‌افتد که با سنجش FSH روز دوم سیکل و CCT مشخص می‌شود<sup>(۳۰۵)</sup>. لذا احتیاج به بررسی FSH در سیکلهای بعدی دارند.

در بعضی از سیکلهای نیاز به افزایش دارو بوده و در بعضی از سیکلهای با همان دوز اولیه، پاسخ مناسب بوده زیرا میزان ابطال مساوی بوده است. لذا افزایش مناسب دارو می‌تواند ثمر بخش باشد و پاسخهای مشابه بیماران که احتیاج به افزایش دارو

### References

- 1-Society for ART and American society for Reproduction medicine: ART in USA: 1997. Results generated from ASRM, Fertility and Sterility Vol 74(4) Oct 2000: 641-651.
- 2-Leon Speroff, Glass, Kase: **Clinical Gynecologic: Endocrinology and Infertility**. 6th edit 1999.
- 3-Keye , Chang, Rebar, Soules: **Evaluation and treatment of infertility**. 1995.
- 4-Scholtes MC, Hop WE: **Factors influencing the outcome of successive IVF treatment cycles in attaining a follicular puncture human**. Reproductive 1988 Aug; 3(6): 755-9.
- 5-Sharara FI, Mcclamrok HD: **Difference in IVF Outcome**, Gynecology & Obstetric 2000, May; 69(2): 143-8.
- 6-Ben - Rafael Z, Kopf GS: **Follicular maturation parameters associated with the failure of oocyte retrieval, fertilization and cheavage in vitro**. Fertility Sterility 1986 Jan; 45(1): 51-7.
- 7-Suchartwantnachai C. **Cost-effectivness of IVF in women 38 years and older**. Int J Gynecolog Obstetric 2000 May; 69(2): 143-8.
- 8-Van Rysselberge M: **Fertility prognosis in IVF treatment of patients with cancelled cycles**. Hum Reproduct 1989 Aug; 4(6): 663-80.
- 9-Khalaf Y, Taylor A, Braudi P. **Low serum estradiol concentration fater five days of hyperstimulation for IVF are associated with poor outcome**. Fertility Sterility 2000 Jul; 74(1): 60-63.

Archive of SID