

ارتباط سطح B-HCG سرم در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری در ART به عنوان یک روش پیشگویی کننده سرانجام حاملگی

دکتر علی اکبر طاهریان^{*}، دکتر نرگس علیان^{**}، دکتر سیدمهدی احمدی^{***}، دکتر سیداسداله کلانتری^{****}

چکیده مقاله

مقدمه. طی ۲ دهه گذشته پیشرفتهای قابل توجهی در ناباروری پدید آمده است که از مهمترین آنها ابداع و معرفی تکنولوژی کمک باروری مصنوعی (ART) بوده است ولی با توجه به این که بیماریانی که تحت این عملیات قرار می گیرند و خانواده های آنها و پزشکان مربوطه نگرانی و استرس فراوانی در مورد سرانجام حاملگی دارند. لذا هدف از این مطالعه تعیین ارزش تست B-HCG، ۱۷ روز پس از القاء تخمک گذاری در ART به عنوان یک روش پیشگویی کننده سرانجام حاملگی می باشد.

روشها. این یک مطالعه توصیفی، تحلیلی، پیمایشی و longitudinal بوده تعداد نمونه ۱۱۶ خانم ناباروری که به دنبال درمانهای نوین ناباروری HCG-B آنها مثبت شده بود وارد مطالعه گردید، محل مطالعه مرکز ناباروری اصفهان بوده سپس کلیه اطلاعات بیماران شامل سن، روش ART، تیتراژ B-HCG، عاقبت حاملگی و گراویدیتی وارد پرسشنامه شد و بیماران تا آخر حاملگی پیگیری می شدند و نتیجه حاملگی نیز در مورد آنها ثبت می شد. نتایج بدست آمده با استفاده از آزمونهای ANOVA-کای اسکور (X^2)، Pearson Correlation Test با نرم افزار spss آنالیز گردید.

نتایج. میانگین سن بیماران ۲۸/۸۳ سال، میانگین و خطای متعارف تیتراژ B-HCG $57 \text{ IU/lit} \pm 499/31$ و بین ۱۱۶ خانم ناباروری که تحت القاء تخمک گذاری قرار گرفتند ۹۲ نفر تیتراژ B-HCG بالای ۱۰۰ (گروه اول) و ۲۴ نفر تیتراژ زیر ۱۰۰ داشتند (گروه دوم). در گروه اول میزان حاملگی ترم ۶۴/۱٪، میزان حاملگی پره ترم ۱۰/۸٪، میزان سقط ۲۰/۶٪ و میزان IUFD (مرگ داخل رحمی)، ۴/۳٪ بدست آمده که اختلاف حاملگی ترم، پره ترم و سقط در ۲ گروه معنی دار بود ($PV=0/019$).

بحث. طبق نتایج بدست آمده از مطالعه فوق به نظر می رسد که تیتراژ B-HCG سرم در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری در ART می تواند تست مفید و مناسب و نسبتاً ارزان قیمتی جهت تشخیص زودرس حاملگی و پیشگویی سرانجام آن باشد.
واژه های کلیدی. ناباروری، تیتراژ B-HCG، ART، سرانجام حاملگی.

مقدمه

حدود ۱۵ - ۱۰٪ زوجها، نابارور هستند که درصدی از آنها با درمانهای معمولی حامله نمی شوند. با ابداع ART (Assisted Reproductive Technique) که شامل IVF، Intracytoplasmic sperm injection (میکرواینجکشن) Egg Donation ... و غیره می باشد. اولین نوزاد IVF توسط ادوارد و استپتو در انگلستان متولد شد. درصد حاملگی با این روشها متفاوت گزارش شده و بستگی به سن بیمار، علت بیماری و روش درمان در حدود کمتر از ۲۰٪ گزارش شده است (۱).

مطالعات زیادی در زمینه پیش بینی عاقبت حاملگی با استفاده از اندازه گیری مارکرهاهایی همچون پروژسترون سرم، استرادیول، اینهیبین و گلیکوپروتئین اختصاصی حاملگی انجام گرفته است (۲) ولی نقش بالینی این اندازه گیریها هنوز به خوبی ثابت نشده است. B-HCG گونادوتروپین جفتی انسان از سلولهای تروفوبلاستی موجود در ویلوزیته های جفتی در رحم تولید می شود و حدود ۸-۶ روز پس از لقاح در خون مادر مشخص می شود. مطالعاتی که توسط Heiner و همکارانش انجام گرفت (۳) و همچنین مطالعات انجام شده توسط

Guth و همکاران (۴) هر دو ارتباطی را بین سطوح HCG و عاقبت حاملگی پیدا کردند (در مطالعه Heiner نمونه خون در روزهای ۱۳، ۱۴، ۱۶ پس از تخمک گذاری و در مطالعات Guth در روز ۱۴ پس از تخمک گذاری گرفته شد). بنابراین داشتن یک مارکر پیشگویی کننده قابل اطمینان از عاقبت حاملگی در این مرحله زودرس هم برای بیمار و خانواده وی و هم برای تیم پزشکی مربوطه بسیار مفید است. درمان نازایی با استفاده از سیکل های کمک باروری مصنوعی در آزمایشگاه (ART) برای بیمار و خانواده وی استرس فراوانی به همراه دارد و انتظار برای پاسخگویی تستهای تشخیص حاملگی به افزودن این اضطراب کمک می کند (۵) و اگر سطوح B-HCG در این زمان بتواند اطلاعات پیشگویی کننده قابل اطمینانی به ما بدهد از آن می توان

*** دانیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان

*** دانیار گروه زنان و مامایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان

*** متخصص زنان و مامایی مرکز ناباروری اصفهان

گرفته شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از تستهای X^2 (کای اسکور)، fisher exact Pearson correlation test، ANOVA، dest، توسط نرم‌افزار spss انجام گرفت و P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

در این مطالعه میانگین سن افراد مورد مطالعه ۲۸/۸۳ سال بوده و تیترا B-HCG بین ۲۵IU/lit تا ۳۰۰۰IU/lit تا متغیر بوده و میانگین و خطای متعارف آن $۵۷۱۷ \pm ۰/۵۷ IU/lit$ بدست آمده. میانگین طول مدت ناباروری در نمونه‌های مورد مطالعه ۷۱/۰۹ ماه بوده است (تقریباً ۵ سال) از ۱۱۶ نفر گروه مطالعه ۹۲ نفر گروه اول دارای تیترا B-HCG روز ۱۷ پس از القاء تخمک‌گذاری بالای ۱۰۰ و ۲۴ نفر گروه دوم تیترا B-HCG زیر ۱۰۰ داشته‌اند. از ۹۲ نفر با B-HCG بالای ۱۰۰، ۶۴/۱٪ (۵۹ نفر) به حاملگی ترم رسیده، ۱۰/۸٪ (۱۰ نفر) حاملگی پره ترم داشته و ۲۰/۶٪ (۱۹ نفر) دچار سقط شده و ۴/۳٪ (۴ نفر) نیز دچار IUPD شدند.

در گروه دوم که B-HCG زیر ۱۰۰ بود میزان حاملگی ترم ۲۹/۱٪ (۷ نفر) ۱۶/۶٪ حاملگی پره ترم (۴ نفر)، ۵۰٪ سقط (۱۲ نفر) و ۴/۱٪ (یک نفر) IUPD مشاهده شد (جدول ۱). تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک آزمون آماری X^2 (کای اسکور) نشان داد که رابطه معنی‌دار بین نتیجه حاملگی و تیترا کیفی B-HCG وجود دارد ($P=۰/۰۱۹$) که اختلاف بین حاملگی ترم، پره ترم، بین ۲ گروه با B-HCG زیر ۱۰۰ و بالای ۱۰۰ قابل ملاحظه است. با کمک آزمون آماری fisher exact رابطه معنی‌دار آماری بین سقط و تیترا کیفی B-HCG وجود دارد ($P=۰/۰۰۵$) به طوری که میزان سقط به نحو چشمگیری در گروه با B-HCG بالای ۱۰۰ کمتر است.

ارتباط بین سن و سرانجام حاملگی اکثر بیماران ما در گروه سنی ۳۰-۲۰ سال بوده و هیچ مورد بالای ۴۰ سال نداشته و با کمک آزمون آماری X^2 ارتباط معنی‌دار بین سن و سرانجام حاملگی مشاهده نشد. با استفاده از آزمون آماری pearson correlation نیز ارتباط معنی‌داری بین سن نمونه‌های مورد مطالعه و تیترا کمی B-HCG نیز وجود نداشت.

برای بهبود مراقبت از بیمار استفاده کرد. هدف از این مطالعه نیز تعیین ارزش تست B-HCG، ۱۷ روز پس از القاء تخمک‌گذاری در ART به عنوان یک روش پیشگویی کننده سرانجام حاملگی می‌باشد.

روشها

این یک مطالعه توصیفی، تحلیلی، پیمایشی و Longitudinal است. جمعیت مورد مطالعه ۱۱۶ خانم باروری بودند که جهت القاء تخمک‌گذاری به مرکز ناباروری اصفهان از فروردین ۸۰ تا دی‌ماه ۸۱ مراجعه نموده و در روز ۱۷ پس از القاء تخمک‌گذاری B-HCG مثبت ($>۲۵ IU/lit$) داشتند. حجم نمونه با توجه به قدرت آزمون ۹۰٪، ۱۱۶ نفر بدست آمد. روشهای ART استفاده شده در این بیماران شامل: IUI، IVF، JCSI و Egg donation بوده و پروتکل القاء تخمک‌گذاری جهت تکامل فولیکول‌های متعدد با استفاده از اگونست‌های GnRh که در اکثریت افراد در وسط فاز لوتال سیکل قبل (Long Protocol) برای آنها GnRh (سوپرفاکت) شروع می‌شد و در برخی از افراد نیز در اوایل فاز فولیکولار (Short Protocol) شروع می‌شد سپس به دنبال آن از روز سوم سیکل قاعدگی تزریقات HMG شروع می‌گردید. در تعداد کمی از بیماران نیز از کلومیفن سیترات به همراه HMG جهت تحریک تکامل فولیکول‌ها استفاده می‌شد. سپس پایش فولیکول‌ها با استفاده از سونوگرافی انجام گرفته و با پیدایش فولیکول یا فولیکول‌های با قطر حداقل سه عدد ۱۸mm تزریق ۱۰ هزار واحد HCG انجام شد. گرفتن اووسیت ۲۴-۲۵ ساعت پس از تزریق HCG انجام می‌گرفت. سپس نمونه خون بیماران در روز ۱۷ پس از القاء تخمک‌گذاری جهت اندازه‌گیری تیترا B-HCG با روش ELISA چک شده و در صورت مثبت بودن این تیترا ($B-HCG > 25 IU/lit$) بیماران وارد مطالعه می‌شدند. جهت آنها پرسشنامه‌های حاوی خصوصیات دموگرافیک شامل سن، تعداد حاملگی، نوع نازایی (اولیه - ثانویه) طول مدت ناباروری نوع روش ART، پروتکل تحریک تخمک‌گذاری، طول مدت حاملگی و سرانجام حاملگی، ثبت می‌شد و سپس بیماران تا پایان حاملگی پیگیری می‌شدند شرایط خروج از مطالعه موارد EP، مول، چندقلویی بوده با توجه به قدرت آزمون ۹۰٪ سطح معنی‌دار در مطالعه ۹۵٪ در نظر

جدول ۱. توزیع فراوانی نتیجه حاملگی بر حسب تیترا B-HCG

سرانجام حاملگی	B-HCG < 100	B-HCG > 100	کل
حاملگی ترم *	۲۹/۱٪ (۷ نفر)	۶۴/۱٪ (۵۹ نفر)	۶۶
حاملگی پرتره	۱۶/۶٪ (۴ نفر)	۱۰/۱۸٪ (۱۰ نفر)	۱۴
سقط *	۵۰٪ (۱۲ نفر)	۲۰/۶٪ (۱۹ نفر)	۳۱
رگ داخل رحم	۴/۱٪ (۱ نفر)	۴/۳٪ (۴ نفر)	۵
جمع کل	۲۴	۹۳	۱۱۶

* $P < 0/05$

بحث

در اوایل حاملگی HCG در خون به سرعت بالا می‌رود (۶) و بنابراین جهت استفاده از HCG به عنوان یک مارکر پیشگویی نیاز به استاندارد بودن تعداد روزهای پس از تخمک گذاری داریم. گرچه با روشهای دقیق حتی در روز هشتم پس از القاء تخمک‌گذاری هم می‌توان حاملگی را تشخیص داد (۷).

نتایج این مطالعه با نتایج سایر تحقیقات انجام شده در این مورد مطابقت دارد در مطالعه Sugantha و همکاران در سال ۲۰۰۰ (۸) ۴۲۹ حاملگی به دنبال ART بررسی شده و نتایج آن نشان داد که در صورتی که B-HCG بالاتر از ۲۰۰ باشد تولد زنده ۹۰٪ بوده و در صورتی که کمتر از ۵۰ باشد تعداد تولد زنده صفر بوده است. در مطالعه Homan و همکاران سال ۲۰۰۰ (۹) نیز بیان شده است که تیر بالای B-HCG در روز ۱۶ پس از القاء تخمک‌گذاری با ریسک پایین ادامه حاملگی همراه است.

Jercke و همکاران نیز در سال ۱۹۹۹ (۱۰) ۴۱۷ مورد حاملگی پس از IVF را بررسی کرده و میزان متوسط غلظت B-HCG در روز ۱۲ پس از القاء تخمک‌گذاری در حاملگی‌هایی که منجر به تولد زنده شده بود تیر B-HCG به طور قابل توجهی بالاتر از حاملگی‌هایی که قبل از بیست هفتگی سقط می‌گردند بود $Pv = 0/0001$.

Fishman و همکاران نیز در سال ۲۰۰۱ (۱۱) روی ۱۹۵ مورد IVF به همین نتیجه رسیدند.

اغلب مطالعات انجام شده در این زمینه روی محصولات IVF بوده است و با توجه به این که مطالعه ما روی انواع مختلف روشهای ART انجام شده است نتایج آن قابل تعمیم (یا استفاده) به تمام روشهای ART می‌باشد و نه فقط روی IVF. یکی از محاسن این مطالعه نسبت به سایر مطالعات انجام شده در این زمینه آن است که

منابع

1. Mylene W.M.Yao, Daniel J. Schust. Infertility, Novak's Gynecology 13 edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; 27: 973.
2. Lock Wood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. Inhibins and activins in human ovulation conception and pregnancy. Humm Reprod up date 1998; 4: 284-96.
3. Heiner JS, Kerin JF, Schmidt LL, Jackson T. Can single early quantitative human chorionic gonadotropin measurement in an in vitro fertilization gamete intrafallopian transfer program predict pregnancy outcome. Fertile Steril 1992; 58: 373-7.
4. Guth B, et al. Predictive value of HCG level 14 days after embryo transfer. J Asist Reprod Genet 1995; 12: 4-13.
5. Pikkevs Pr Hiilcsmaa V, Titinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. Hum Reprod 2002 Jul; 17: 1901-5.
6. Urbanesek J, Hanzman E, Fedoresak P, Halmos A, Devenyol N, Papp Z. Serum human chorionic gonadotropin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization. Fertile Steril 2002 sep; 78: 540-2.
7. Entzeid G et al, Human chorionic gonadotropin level in

مطالعه اخیر بیماران را تا آخر حاملگی (حاملگی ترم) پیگیری کرده‌یم و اکثر مطالعات در این زمینه تا بیست هفته حاملگی را پیگیری کرده‌اند و نتایج خود را به صورت ongoing pregnancy (ادامه حاملگی بالای بیست هفته) اعلام کرده‌اند. در مطالعه حاضر میزان حاملگی ترم در گروه اول که با B-HCG بالای ۱۰۰، ۶۴/۱٪ در مقایسه با گروه دوم که B-HCG زیر ۱۰۰، ۲۹/۱٪ بوده است و میزان سقط در گروه با B-HCG بالای ۱۰۰، ۲۰/۶٪ و در گروه با B-HCG زیر ۱۰۰، ۵۰٪ بوده که نتایج آن با میزان سقط ongoing pregnancy مطالعه شده در مطالعات فوق‌الذکر همخوانی دارد. به خوبی ثابت شده است که سن فاکتور کمک‌کننده‌ای به از دست رفتن حاملگی است (۱۲). نوع روش درمان، روش ART، نوع نازایی، طول مدت نازایی نیز همگی بررسی شدند ولی هیچکدام از ارزش پیشگویی کننده برای عاقبت حاملگی برخوردار نبودند. ART می‌تواند برای بیماران و خانواده‌های آنها بسیار پراسترس باشد (۵).

Schmidt و همکاران (۱۳) پیشنهاد می‌کنند که یک تست قابل اعتماد ممکن است از اضطراب بیماران بکاهد. Heiner و همکاران (۳) نیز متذکر می‌شوند که فراهم کردن اطلاعات پیشگویی کننده ممکن است نگرانی و اضطراب بیماران را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری. نتیجه کلی این مطالعه آن است که یک نمونه منفرد سرمی گرفته شده در روز ۱۷ پس از القاء تخمک‌گذاری در ART می‌تواند تست مفید و مناسب و نسبتاً ارزان قیمتی جهت تشخیص زودرس حاملگی و پیشگویی سرانجام آن باشد.

تقدیر و تشکر

با تشکر از کلیه پزشکان و همکاران و پرسنل مرکز ناباروری اصفهان که به ما در این تحقیق کمک کردند.

Archive of SID

- successful implantations after assisted reproductive techniques. *Gynecol Endocrinol* 2000 Aug ; 14: 258-63.
8. Sugantha SE, Webster S, Sunder E, Lenton EA. Predictive value of plasma human chorionic gonadotropin following assisted conception treatment. *Hum Reprod* 2000. Feb; 15 (2): 469-73.
9. Gillian Homan, et al. Human chorionic gonadotropin as a predictive of outcome in assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility* 2000; 7: 270-73.
10. B Jercke S, Tanbo T, Dale Po, Morkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotropin concentrations in early pregnancy after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999 Jun; 14: 1642-6.
11. Frishman GN, Hackett RJ, Mc Grath M, Metheny WP. Evaluation of the prognosis of in vitro fertilization pregnancies with initially low serum human chorionic gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Aug; 185: 392-5.
12. Zayed F, Ghazawi I, Francis L, Alchalbia H, Predictive value of human chorionic gonadotropin (B HCG) in early pregnancy after assisted conception. *Arch Gynecol Obstet* 2001 Mars; 256: 7-10.
13. Schmidt Lila L, et al. The predictive value of a single beta human chorionic gonadotropin on pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Assisted Reproductive Technology* 1994; 62:233-8.