

بررسی میزان لقاح و حاملگی پس از القاء و نگهداری بیهوشی با پروپوفول در مقایسه با تیوپنتال سدیم در روشهای کمک باروری آزمایشگاهی بیمارستان شریعتی - ۱۳۸۲

دکتر سوسن سلطانی محمدی (استادیار)، دکتر گیتاشعویی (استادیار)، فروش احمدزاده (کارشناس ارشد) گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: تاثیر داروهای بیهوشی بر میزان لقاح و حاملگی با روشهای کمک باروری آزمایشگاهی Assisted reproductive technology (ART) همچنان مورد بحث است. هدف از این مطالعه مقایسه دو داروی بیهوشی پروپوفول و تیوپنتال سدیم بر میزان لقاح و حاملگی در بیمارانی است که با بیهوشی عمومی به روش کاملاً داخل وریدی تحت لقاح مصنوعی قرار گرفته اند.

مواد و روشها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی و یک سوکور، ۶۸ زن زیر ۴۰ سال کاندید ART، به دو گروه A و B تقسیم شدند. در گروه A از پروپوفول و در گروه B از تیوپنتال سدیم برای القاء و نگهداری بیهوشی بدون استفاده از گازهای بیهوش کننده، استفاده شد. در هر بیمار تعداد تخمک های بالغ جمع آوری شده، تعداد تخمک‌هایی که تحت تزریق اسپرم قرار می گرفتند، میزان لقاح، میزان حاملگی، مدت بیهوشی و ریکاوری بطور جداگانه ثبت می گردید.

یافته‌ها: میزان لقاح و حاملگی در گروه A به ترتیب ۶۴/۸٪ و ۲۹٪ و در گروه B، ۶۱/۳٪ و ۲۳/۳٪ بود. در این مطالعه بین دو گروه از نظر میزان باروری، میزان حاملگی و مدت بیهوشی اختلاف معنی داری وجود نداشت ($p > 0.05$) ولی مدت ریکاوری در گروه A کوتاهتر از گروه B بود ($p = 0.04$).

نتیجه گیری و توصیه ها: با توجه به کوتاه بودن اعمال جراحی در روشهای کمک باروری آزمایشگاهی که اغلب به صورت سرپائی انجام می شود، پروپوفول داروی مناسب تری برای بیهوشی این بیماران بنظر می رسد.

کلمات کلیدی: روش های کمک باروری، پروپوفول، تیوپنتال سدیم، میزان لقاح

مورد بحث است. روش های بیهوشی مورد استفاده متعدد بوده، شامل بیهوشی عمومی، آرام بخشی وریدی، بی حسی منطقه ای (Regional Anesthesia) و بی حسی موضعی هستند. بسیاری از داروهای بیهوشی را از مایع فولیکولی بیمارانی که جهت لقاح مصنوعی تحت بازایی تخمک قرار گرفته اند، جدا کرده اند (۱،۲،۳).

مقدمه

تاثیر داروهای بیهوشی بر میزان لقاح و حاملگی با تکنیک های کمک باروری آزمایشگاهی (Assisted Reproductive Technology) یا ART همچنان

از کلیه بیماران قبل از قرار گرفتن در یکی از دو گروه مورد مطالعه، رضایت‌نامه کتبی گرفته می‌شد. پس از اتصال وسایل پایش استاندارد مانند ECG، پالس اکسی‌متر، فشارسنج و گرفتن یک رگ محیطی 5 ml/kg سرم نرمال سالین انفوزیون می‌شد. بیماران به دو گروه A (پروپوفول) و B (تیوپنتال سدیم) تقسیم می‌شدند. در هر دو گروه جهت بی‌دردی و آرامش از مخدر فنتانیل بصورت وریدی $2-3\ \mu\text{g/kg}$ استفاده می‌شد. در گروه A برای القاء بیهوشی پروپوفول وریدی $2\ \text{mg/kg}$ تزریق می‌شد و بیهوشی با روش کاملاً داخل وریدی و بدون استفاده از گازهای بیهوش کننده، با ماسک و اکسیژن 100% ، شل کننده عضلانی آتراکوریوم $0.2\ \text{mg/kg}$ و 0.1 و تنفس کنترل شده ادامه می‌یافت و در صورت نیاز، پروپوفول تا حداکثر $3\ \text{mg/kg}$ تکرار می‌گردید. در گروه B از تیوپنتال سدیم وریدی $5\ \text{mg/kg}$ برای القاء بیهوشی استفاده می‌شد، ادامه بیهوشی مشابه گروه A بود ولی در صورت نیاز از تکرار تیوپنتال سدیم تا حداکثر $5\ \text{mg/kg}$ برای نگهداری بیهوشی استفاده می‌گردید. در کلیه بیماران سن، وزن، تغییرات فشارخون، درصد اشباع اکسیژن خون (SPO_2)، تقسیم بندی وضعیت فیزیکی از نظر ریسک بیهوشی (ASA class)، مدت بیهوشی و ریکاوری، تعداد تخمک‌های جمع‌آوری شده از هر بیمار (collected oocyte)، تعداد تخمک‌هایی که تحت Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) (تزریق اسپرم بداخل سیتوپلاسم تخمک) قرار می‌گرفتند، میزان لقاح یا باروری (conception rate) و میزان حاملگی (pregnancy rate) مطابق با معیارهای زیر ثبت می‌گردید:

طول مدت بیهوشی

از زمان تزریق دارو و القاء بیهوشی (از بین رفتن هشیاری و عدم پاسخ به دستورات کلامی) تا زمان برگشت هشیاری و تنفس خودبخود بعد از آخرین تزریق دارو، برحسب دقیقه.

طول مدت ریکاوری

از پایان بیهوشی تا ایجاد هشیاری کامل، آگاهی به زمان و مکان، توانائی در راه رفتن بدون ایجاد سرگیجه و تغییرات همودینامیک (کاهش بیش از 20% در فشار خون و نبض پایه)، برحسب دقیقه.

مطالعاتی که بر روی هر دو، حیوان یا انسان صورت گرفته، نشان داده‌اند که این داروها ممکن است بر روی تخمک و تکامل رویان تاثیر بگذارند (۵،۴). براین اساس تاکنون روش بیهوشی کاملاً مطلوبی برای ART شناخته نشده است (۷،۶). با توجه به اینکه اعمال جراحی در ART اغلب کوتاه مدت بوده و در اکثر مراکز بصورت سرپائی صورت می‌گیرد لزوم استفاده از یک داروی بیهوشی کوتاه اثر با بهبودی سریع را ایجاب می‌کند. بدین منظور درصد برآمدیم که تاثیر پروپوفول را که یک داروی وریدی کوتاه اثر برای القاء و نگهداری بیهوشی است با تیوپنتال سدیم که باریتورات مورد استفاده رایج در بیهوشی است بر نتیجه لقاح و حاملگی در ART مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی و یک سوکور، ۷۳ زوج نابارور که طی ماههای خرداد تا مهر ۱۳۸۲ به بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه نموده و کاندید لقاح مصنوعی بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

معیارهای ورود

زنان زیر ۴۰ سال که جهت لقاح مصنوعی تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گرفتند و وضعیت فیزیکی آنها براساس تقسیم بندی انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا (American Society of Anesthesiologists) یا ASA در گروه I (بیماران سالم) یا II (بیماری سیستمیک خفیف بدون ایجاد محدودیت برای بیمار) قرارداشت.

معیارهای خروج

۱) زنانی که پس از تحریک تخمک‌گذاری کمتر از ۲ تخمک داشتند. ۲) زنانی که همسرانشان فاقد اسپرم متحرک بودند. ۳) خانم‌هایی که در حین بیهوشی دچار عوارضی شده (افت فشار بیش از 20% پایه یا رسیدن آن به کمتر از $90\ \text{mmHg}$ ، کاهش ضربان قلب به کمتر از $60\ \text{beat/min}$ و هیپوکسمی یا اشباع اکسیژن خون کمتر از 90%) و به اقدامات داروئی خاص نیاز پیدا می‌کردند.

($p > 0.05$). مشخصات بیماران و موارد کاربرد ART در دو گروه مورد مقایسه، در جدول ۱ آورده شده است.

دو گروه از نظر سن، وزن، وضعیت فیزیکی ASA، موارد کاربرد ART و میانگین مدت بیهوشی مشابه بودند ولی میانگین مدت ریکاوری در گروه پروپوفول کوتاهتر از گروه تیوپتال سدیم بود ($P = 0.04$). مقایسه دو گروه از نظر تعداد تخمک های جمع آوری شده، تخمک هائی که تحت ICSI قرار گرفته، میزان باروری و میزان حاملگی در جدول ۲ ذکر گردیده است.

جدول ۱- مقایسه داده های دموگرافیک، مدت بیهوشی و ریکاوری در

دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه A (پروپوفول)	گروه B (تیوپتال سدیم)
تعداد بیماران (نفر)	۳۴	۳۳
سن (سال)	27.2 ± 5.4	28.4 ± 4.9
وزن (کیلوگرم)	67.4 ± 7.6	66.6 ± 8.4
مدت بیهوشی (دقیقه)	16.5 ± 4.3	15.7 ± 4.5
مدت ریکاوری (دقیقه)	$22.1 \pm 6.2^*$	28.6 ± 3.9
ASA (I/II)	۲۶/۸	۲۸/۵
علت	۱۶/۱۸	۱۸/۱۵
نا باروری (زن/مرد)		

جدول ۲- مقایسه دو گروه مورد مطالعه از نظر میزان باروری و

میزان حاملگی

متغیر	گروه پروپوفول	گروه تیوپتال
تعداد بیمار (نفر)	۳۴	۳۳
Collected oocytes	7.52 ± 4.34	7.70 ± 4.25
Fertilized oocytes	5.55 ± 2.00	6.11 ± 2.83
میزان باروری	$76.4/82 \pm 23.1/80$	$76.1/83 \pm 25.0/80$
میزان حاملگی	$7.29/00$	$7.23/30$

بحث

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی نشان داد که بین میزان باروری و میزان حاملگی در دو گروه مورد بررسی که با داروی پروپوفول در مقایسه با تیوپتال سدیم تحت القاء و نگهداری

Collected oocytes

تعداد تخمک های جمع آوری شده از تخمدان های هر بیمار.

Fertilized oocytes

تعداد تخمک های بالغ (متافاز او ۲) که به روش ICSI اسپرم

به داخل آنها تزریق می شد.

میزان لقاح یا باروری (conception rate)

تعداد جنین تشکیل شده تقسیم بر تعداد تخمک بالغی که

تحت ICSI قرار گرفته ضربدر ۱۰۰.

میزان حاملگی (pregnancy rate)

بر اساس مثبت شدن آزمون B-HCG، ۱۴ روز پس از

انتقال تخم یا جنین به رحم مادر دو نوبت و بفاصله یک روز.

روش های باروری آزمایشگاهی مورد استفاده عبارت بودند

از: Intra Cytoplasmic Sperm Injection Embryo

Transfer (ICSI-ET) (تزریق اسپرم بداخل تخمک و انتقال

جنین) و Intra Cytoplasmic Sperm Injection- Zygote

Intra Fallopian Transfer (ICSI-ZIFT) (تزریق اسپرم

بداخل تخمک و انتقال تخم).

اطلاعات جمع آوری شده با نرم افزار SPSS و آزمون

Chi-square و Independent sample t-test مورد تجزیه و

تحلیل قرار گرفت. $p < 0.05$ معنی دار به حساب می آمد.

یافته ها

در گروه پروپوفول ۲ بیمار و در گروه تیوپتال ۳ بیمار به

علل کم بودن تخمک و بی حرکتی اسپرم شوهر از مطالعه

خارج شدند و در نهایت اطلاعات حاصل از ۶۸ زوج مورد

تجزیه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میانگین سن بیماران

27.8 ± 5.1 سال (حداقل ۱۹ و حداکثر ۳۸ سال) بود. در

هیچیک از بیماران دو گروه افت فشار خونی که نیاز به درمان

داشته باشد، کاهش ضربان قلب و هیپوکسمی ($90\% <$

SPO₂) مطابق با معیارهای خروج، در طی بیهوشی یاریکاوری

مشاهده نشد و از این نظر شرایط دو گروه یکسان بود

Embryo grading و cleavage rate مورد بررسی قرار نگرفته است.

از آنجائی که در مطالعه ما نوع دارو تأثیری در میزان باروری و حاملگی نداشت می توان پروپوفول را داروی مناسبی جهت القاء و نگهداری بیهوشی در بیمارانی که تحت اعمال ART قرار گرفته‌اند با توجه به کوتاه بودن مدت عمل به حساب آورد.

توصیه می‌شود در مطالعات بعدی با تعداد نمونه بیشتر و با در نظر گرفتن عواملی چون میزان cleavage و کیفیت جنین، میزان باروری و حاملگی با کمک ART مورد بررسی قرار گیرد و سایر روش های بیهوشی مانند بیحسی منطقه ای (Regional Anesthesia) و بی حسی موضعی (Local Anesthesia) که بیماران را در معرض حداقل داروهای بیهوشی قرار می دهند با بیهوشی عمومی مقایسه شوند.

قدردانی و تشکر

مولفین مقاله از کلیه پزشکان و کارکنان محترم بخش ART بیمارستان دکتر شریعتی به علت همکاری در جمع‌آوری نمونه‌ها و پی‌گیری بیماران تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

1. Soussis I, Boyd O, Paraschos T, et al: Follicular fluid levels of midazolam, fentanyl and alfentanil during transvaginal oocytes retrieval. Fertil Steril 1995; 64:1003-7.

2. Endler GC, Stout M, Magyar DM, Hayes MF, Moghissi KS, Sacco AG: Follicular fluid concentration of thiopental and thiamylal during laparoscopy for oocytes retrieval. Fertil Steril 1987; 48:828-33.

3. Achwal M, Abuzeid M, Bovenschen JL, et al: Remifentanyl and fentanyl concentration in follicular fluid during transvaginal retrieval. Anesthesiology 1999; 90:A16.

4. Chetkawski RJ, Nass TE: Isoflurane inhibits early mouse embryo development in vitro. Fertil Steril 1988; 49:171-3.

بیهوشی قرار گرفتند، تفاوت معنی داری وجود نداشت که از این نظر مطالعه ما با مطالعه ET Pierce, et al. (۶ و ۷) Huang HW, et al همخوانی داشت (۶ و ۷).

میانگین مدت بیهوشی در گروه پروپوفول کوتاهتر از گروه تیوپنتال سدیم بود ولی معنی دار نبود. میانگین مدت ریکاوری در گروه پروپوفول $6/2 \pm 22/1$ دقیقه در مقابل $3/9 \pm 38/6$ دقیقه در گروه B بود که معنی دار بود ($p = 0/04$).

در مطالعه ET Pierce مدت ریکاوری مورد مقایسه قرار نگرفته است.

در مطالعه Huang HW میزان تقسیم سلولی (cleavage rate) و درجه بندی کیفیت جنین (Embryo grading) نیز مورد بررسی قرار گرفت که از این نظر بین دو گروه ۷۲ نفری پروپوفول و ۲۰ نفری تیوپنتال اختلاف وجود داشت ولی معنی دار نبود. لذا علی رغم ریکاوری سریعتر و کاهش تهوع و استفراغ پس از عمل با پروپوفول، استفاده از داروی فوق جهت برداشت تخمک با احتیاط توصیه شده است. در مطالعه ما به علت در دسترس نبودن جنین شناس

5. Rosenblatt MA, Bradford CN, Bodian CA, Grunfeld L: The effect of a propofol - based sedation technique on cumulative embryo scores, clinical pregnancy rates and implantation rate in patients undergoing embryo transfer with donor oocytes. J Clin Anesth 1997; 9:614-7.

6. Pierce ET, Smalky M, Alper MM, Hunter JA, et al: Comparison of pregnancy rates following gamete intra fallopian transfer (GIFT) under general anesthesia with thiopental sodium or propofol. J Clin Anesth 1992; 4(5): 394-8.

7. Huang HW, Huang FJ, Kung FT, et al: Effects of induction agents on outcome of assisted reproductive technology: a comparison of propofol and thiopental sodium. Changgeng Yi Xue Za Zhi 2000; 23(9):513-19.