

تعیین ارتباط سطح HCG – B سرم در روز ۱۷ پس از القاء تخمگذاری در ART به عنوان یک

روش پیشگوئی کننده سرانجام حاملگی

نویسندگان:

دکتر علی اکبر طاهریان

دانشیار گروه زنان و مامائی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان-

دکتر نرگس علیان

دستیار گروه زنان و مامائی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر سید مهدی احمدی

متخصص زنان و مامائی مرکز ناباروری اصفهان

دکتر کلانتری

متخصص زنان و مامائی ناباروری اصفهان

Assessment of correlation between level of B – HCG of serum at day 17 after induction of ovulation in ART as a predictive value and outcome of pregnancy

Abstract:

Objective: During the recent years there has been significant progresses in infertility medicine specially in ART . Since both the patient, and doctors that are involved in ART have a little of anxious and mental stress about out come of pregnancy so the purpose of this study was to find a simple and safe method to predict out come of pregnancy as soon as is possible in ART and relief the stress of patients and their family.

Materials& Methods: this was a cross – sectional study and was shown on 116 patients that had referred to infertility clinics of Isfahan for induction ovulation after in ART procedure if serum

B – HCG at 17th day after induction ovulation was positive, the patients entered the study and their characteristics: age, time of infertility, B – HCG titer, Gravidity was recorded in questionnaire and the patients were followed untill termination of pregnancy. The information of patients was analyzed with spss program with use of tests : ANOVA- X² - Fisher exact test and Pearson correlation test.

Results: the results was as : mean of age : 28.83 ± 0.46 Mean of B- HCG 499.31 ± 0.57 IU/lit. 92 patients had B- HCG > 100 and 24 had BHCG < 100 IU/lit , the rate of term pregnancy was 64.1% , preterm pregnancy = 10 .8% . Abortion : 20.6% and JUFd : 4.3% In group with B-HCG < 100 the rate of term pregnancy was 29.1% preterm pregnancy and Abortion 50% and JUFd : 4.1%. P value: 0.019

Conclusion: There seems with regard to results of this study that the B-HCG saved at 17th day after ovulation induction ovulation on ART can be a good and safe and simple test to predict the out come of Pregnancy.

Keywords: ART – B-HCG- Pregnancv – Infertilitv.

مقدمه :

هدف از این مطالعه نیز تعیین ارزش تست B - HCG در پیشگویی عاقبت حاملگی با استفاده از تیتراژ آن در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری در ART میباشد.

مواد و روشها :

نوع مطالعه : cross - sectional است . جمعیت مورد مطالعه : کلیه خانم های باروری که جهت القاء تخمک گذاری به مرکز ناباروری اصفهان مراجعه نموده و در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری B - HCG مثبت (> 25 IU/lit) پیدا کرده اند وارد مطالعه گردیدند حجم نمونه با توجه به قدرت آزمون ۹۰٪، ۱۱۶ نفر بدست آمد. روش های کمک باروری آزمایشگاهی استفاده شده در این بیماران شامل : IVF , ICSI , IUI و Egg donation بود و پروتکل تحریک جهت تکامل فولیکول های متعدد با استفاده از اگونیست های GnRh که در اکثریت افراد در وسط فاز ترشحي قاعدگی قبل از مصرف گونادوتروپین شروع می شد و در برخی از افراد نیز در اوایل فاز فولیکولار شروع می شد سپس بدنبال آن از روز سوم قاعدگی تزریقات HMG شروع می شد. در تعداد کمی از بیماران نیز از کلومیفن سیترات به همراه HMG جهت تحریک تکامل فولیکول ها استفاده می شد. سپس پایش فولیکول ها با استفاده از سونوگرافی انجام گرفته و با پیدایش حداقل ۳ عدد فولیکول های ۱۸mm تزریق ۱۰ هزار واحد HCG انجام می شود و گرفتن تخمک h ۳۵ - ۳۴ ساعت پس از تزریق HCG انجام می گرفت. سپس نمونه خون بیماران در روز ۱۷

مطالعات زیادی در زمینه پیش بینی عاقبت حاملگی با استفاده از اندازه گیری مارکرهایی همچون پروژسترون سرم، استرادیول، اینهیبین و گلیکوپروتئین اختصاصی حاملگی انجام گرفته است(۱). ولی نقش بالینی این اندازه گیریها هنوز به خوبی ثابت نشده است. HCG یا گونادوتروپین جفتی انسان از بلاستوسیت کاشته شده 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(۲). و همچنین مطالعات انجام شده توسط Guth و همکاران (۳) 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 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 روشهای کمک باروری آزمایشگاهی ART=Assisted Reproductive Technologies برای بیمار و خانواده وی استرس فراوانی به همراه دارد و انتظار برای پاسخگویی آزمایشهای تشخیص حاملگی به افزودن این اضطراب کمک می کند(۴). و اگر سطوح B - HCG در این زمان بتواند اطلاعات پیشگویی کننده قابل اطمینانی به ما بدهد از آن می توان بهبود مراقبت از بیمار استفاده کرد.

۱۰/۸٪ (۱۰ نفر) حاملگی پره ترم داشتند ۲۰/۶٪ (۱۹ نفر) دچار سقط شدند و ۴/۳٪ (۴ نفر) نیز دچار مرگ جنین داخل رحم شدند. در گروهی که B - HCG زیر ۱۰۰ بود میزان حاملگی ترم ۲۹/۱٪ (۷ نفر) حاملگی پره ترم ۱۶/۶٪ (۴ نفر)، سقط ۵۰٪ (۱۲ نفر) و مرگ جنین داخل رحم ۴/۱٪ (یک نفر) مشاهده شد (جدول شماره یک). تجزیه و تحلیل داده ها با کمک آزمون آماری X^2 (کای اسکور) نشان داد که رابطه معنی دار بین نتیجه حاملگی و تیتراژ کیفی B - HCG وجود دارد: $PV = ۰/۰۱۹$ 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 معنی دار آماری بین سقط و تیتراژ کیفی B - HCG وجود دارد $Pvalue = ۰/۰۰۵$ به طوری که میزان سقط به نحو چشمگیری در گروه با B - HCG بالای ۱۰۰ کمتر است. ارتباط بین سن و سرانجام حاملگی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است همانطور که مشاهده میشود اکثر بیماران در گروه سنی ۳۰ - ۲۰ سال بوده و هیچ مورد بالای ۴۰ سال نداشته و با کمک آزمون آماری X^2 (کای اسکور) ارتباط معنی دار بین سن و سرانجام حاملگی مشاهده نشد $Pv = ۰/۰۱$ Pearson با استفاده از آزمون آماری correlation نیز ارتباط معنی داری بین سن نمونه های مورد مطالعه و تیتراژ کیفی B - HCG نیز وجود نداشت $Pv = ۰/۲۸$.

بحث:

نتایج بدست آمده در این مطالعه تاکید دیگری بر این

پس از تخمک گذاری یا گرفتن تخمک جهت اندازه گیری و تیتراژ B - HCG چک می شدند و در صورت مثبت بودن این تیتراژ (B - HCG > ۲۵ IU/lit) بیماران وارد مطالعه می شدند. سپس برای آنها پرسشنامه های حاوی خصوصیات دموگرافیک شامل سن، تعداد حاملگی قبل، نوع نازایی (اولیه - ثانویه) طول مدت ناباروری نوع روش ART، پروتکل تحریک تخمک گذاری، طول مدت حاملگی و سرانجام حاملگی، ثبت می شد و سپس بیماران تا پایان حاملگی پیگیری می شدند شرایط خروج از شامل حاملگی نابجا از مطالعه موارد EP، مول، چندقلویی بوده با توجه به قدرت آزمون ۹۰٪ سطح معنی دار در مطالعه ۹۵٪ در نظر گرفته شد. آنالیز داده ها با استفاده از تست های X^2 (کای اسکور)، Fisher exact test, ANOVA, Pearson correlation test توسط نرم افزار spss انجام گرفت و Pvalue کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

نتایج:

در این مطالعه میانگین سن افراد مورد مطالعه ۴۶/۰ ± ۲۸/۸۳ سال بوده و تیتراژ B - HCG $۰/۵۷ \pm ۴۹۹/۳۱$ IU/lit میانگین طول ناباروری در نمونه های مورد مطالعه ۷۱/۰۹ ماه بوده است (تقریباً ۵ سال) از ۱۱۶ نفر گروه مطالعه در ۹۲ نفر تیتراژ B - HCG در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری بالای ۱۰۰ و در ۲۴ نفر بقیه تیتراژ B - HCG زیر ۱۰۰ بود. از ۹۲ نفر با B - HCG بالای ۱۰۰، ۶۴/۱٪ (۵۹ نفر) به حاملگی ترم رسیدند،

کمتری همراه است. Tanbo و همکاران نیز در سال ۱۹۹۹ (۹) ۴۱۷ مورد حاملگی پس از IVF را بررسی کردند و مشاهده کردند میزان متوسط غلظت B - HCG در روز ۱۲ پس از القاء تخمک گذاری در حاملگی هایی که منجر به تولد زنده شده بود به طور قابل توجهی بالاتر از حاملگی هائی بود که قبل از بیست هفتگی سقط می کرده بودند ۰۰۰۱ / Pv = ۰. Fisherman و همکاران نیز در سال ۲۰۰۱ (۱۰) در مطالعه ۱۹۵ مورد حاملگی به دنبال IVF به همین نتیجه رسیدند. اغلب مطالعات انجام شده در این زمینه بیشتر روی محصولات IVF بوده است و با توجه به اینکه مطالعه ما روی انواع مختلف روش های ART انجام شده است نتایج آن قابل تعمیم (یا استفاده) به تمام روشهای ART می باشد و نه فقط روی IVF. یکی از محاسن این مطالعه نسبت به سایر مطالعات انجام شده در این زمینه آن است که مطالعه اخیر بیماران را تا آخر حاملگی (حاملگی ترم) پیگیری کرده است و اکثر مطالعات در این زمینه تا بیست هفته حاملگی را پیگیری کرده اند و نتایج خود را به صورت ongoing pregnancy (ادامه حاملگی بالای بیست هفته) اعلام کرده اند. در مطالعه حاضر میزان حاملگی ترم در گروه با B - HCG بالای ۱۰۰، ۱/۶۴ در مقایسه با گروه B - HCG زیر ۱۰۰، که ۱/۲۹ بوده است و میزان سقط در گروه با B - HCG بالای ۱۰۰، ۵۰٪ بوده که نتایج آن با میزان سقط ongoing pregnancy مطالعه شده در مطالعات فوق الذکر همخوانی دارد. به خوبی ثابت

نظریه است که از تیرسر می B - HCG بدست آمده در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری در ART می توان به عنوان معیار پیشگویی قوی برای عاقبت حاملگی استفاده کرد. در اوایل حاملگی HCG در خون به سرعت بالا می رود (۵) و بنابراین جهت استفاده از HCG به عنوان یک مارکر پیشگویی نیاز به استاندارد بودن تعداد روزهای پس از تخمک گذاری داریم. در مطالعه فوق سرم خون جهت چک B - HCG بین روزهای ۱۸ - ۱۵ پس از القاء تخمک گذاری گرفته شد گرچه با روش های دقیق حتی در روز ۸ پس از القاء تخمک گذاری هم می توان حاملگی را تشخیص داد (۶). نتایج این مطالعه با نتایج سایر تحقیقات انجام شده در این مورد مطابقت دارد در مطالعه Sunder و همکاران سال ۲۰۰۰ (۷) ۴۲۹ حاملگی به دنبال ART بررسی شده و نمونه خون در روزهای ۱۴ و ۲۱ پس از القاء تخمک گذاری بررسی شد و بیماران به ۴ دسته تقسیم شده و در گروه A که میزان B - HCG در روزهای فوق به ترتیب کمتر از ۵۰ IU/lit و ۲۰۰ بود. میزان حاملگی منجر به تولد زنده صفر، از دست رفتن حاملگی ۷۲٪ و میزان حاملگی نابجا ۲۸٪ بوده است و در گروه D که B - HCG در روزهای فوق به ترتیب بالای ۵۰ IU/lit و ۲۰۰ بوده است احتمال تولد زنده ۹۰٪ و از دست رفتن حاملگی ۸٪ و حاملگی نابجا ۱٪ بوده است. در مطالعه Homan و همکاران سال ۲۰۰۰ (۸) نیز بیان شده است که در تیراژ بالای B - HCG در روز ۱۶ پس از القاء تخمک گذاری ادامه حاملگی با ریسک

Heiner و همکاران(۲). نیز متذکر می شوند که فراهم کردن اطلاعات پیشگویی کننده ممکن است نگرانی و اضطراب بیماران را کاهش دهد. نتیجه کلی آنست یک نمونه منفرد سرمی گرفته شده در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری در ART از نظر بالینی در پیشگویی عاقبت ART را شامل می شود.

تشکر و قدردانی :

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

شده است که سن فاکتور کمک کننده ای به از دست رفتن حاملگی است(۱۱). ولی در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین سن و سرانجام حاملگی بدست نیامد. نوع روش درمان، روش کمک باروری آزمایشگاهی، نوع نازایی، طول مدت نازایی نیز همگی بررسی شدند ولی هیچکدام از ارزش پیشگویی کننده برای عاقبت حاملگی برخوردار نبودند. ART می تواند برای بیماران و خانواده های آنها بسیار پراسترس باشد (۴). Schmidt و همکاران(۱۲). پیشنهاد می کنند که یک تست قابل اعتماد ممکن است از اضطراب بیماران بکاهد.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نتیجه حاملگی بر حسب تیتراژ B-HCG سرم در مراجعین به مرکز ناباروری اصفهان

سرانجام حاملگی	B-HCG<100	B-HCG>100	جمع
نوزاد رسیده	۲۹/۱٪ (۷ نفر)	۶۴/۱٪ (۵۹ نفر)	۶۶
نوزاد نارس	۱۶/۶٪ (۴ نفر)	۱۰/۸٪ (۱۰ نفر)	۱۴
سقط	۵۰٪ (۱۲ نفر)	۲۰/۶٪ (۱۹ نفر)	۳۱
مرگ جنین داخل رحم	۴/۱٪ (۷ نفر)		۵
جمع	۲۴	۹۲	۱۱۶
PV* = ۰/۰۱۹			
PV** = ۰/۰۰۵			

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی نتیجه حاملگی بر حسب سن در مراجعین به مرکز ناباروری اصفهان

سن	حاملگی ترم	نوزاد نارس	سقط	جمع
< ۲۰ سال	۲ ۵۰٪		۲ ۵۰٪	۴
۲۰-۳۰ سال	۴۸ ۶۳/۲٪	۹ ۱۱/۸٪	۱۶ ۲۱/۱٪	۷۴
۳۰-۴۰ سال	۱۶ ۵۴/۷٪	۴ ۱۱/۴٪	۱۶ ۳۷/۱٪	۳۵
Pv > ۰/۰۵				

هدف: طی ۲ دهه گذشته پیشرفته‌ها 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 اینکه بیماران که تحت این عملیات قرار می‌گیرند و خانواده‌های آنها و پزشکان مربوطه نگرانی و استرس فراوانی در مورد سرانجام حاملگی دارند. لذا هدف از این مطالعه پیدا کردن روشی آسان و مطمئن است که بتوان با آن درکوتاهترین زمان ممکن پس از القاء تخمک گذاری در ART سرانجام حاملگی را با آن پیش بینی کرد.

روش مطالعه: این مطالعه متقاطع بوده و بر روی ۱۱۶ نفر از خانم‌های ناباروری با B-HCG مثبت که جهت القاء تخمک گذاری به مراکز ناباروری اصفهان مراجعه کرده‌اند و سپس کلیه اطلاعات بیماران شامل سن، روش ART تیتراژ B-HCG عاقبت حاملگی و تعداد آبستنی وارد پرسشنامه شد و بیماران تا آخر حاملگی پیگیری می‌شدند و نتیجه حاملگی نیز در مورد آنها ثبت می‌شده - نتایج بدست آمده با استفاده از آزمون‌های ANOVA - (کای اسکور) Pearson - X^2 - Correlation Test با نرم افزار Spss آنالیز گردید.

نتایج: میانگین سن بیماران $0/46 \pm 28/83$ سال، میانگین تیتراژ B-HCG $0/57 \pm 499/31$ IU/lit 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 $64/1\%$ ، میزان حاملگی پره ترم $10/8\%$ ، میزان سقط $20/6\%$ و میزان IUFD، $4/3\%$ دست آمده که اختلاف زایمان نوزاد رسیده، نارس و سقط در ۲ گروه معنی دار بود ($PV = 0/019$).

نتیجه گیری: طبق نتایج بدست آمده از مطالعه فوق به نظر می‌رسد که تیتراژ اندازه گیری شده B-HCG سرم در روز ۱۷ پس از القاء تخمک گذاری در ART می‌تواند تست مفید و مناسب و نسبتاً ارزان قیمتی جهت تشخیص زودرس حاملگی و پیشگویی سرانجام آن باشد.

واژه های کلیدی: ناباروری - تیتراژ B-HCG روشهای کمک باروری، سرانجام حاملگی.

References:

- 1- Lock Wood GM, Muttukrishna S, Ledger WL. Inhibins and activins in human ovulation conception and preanancy. Humm Reprod up date 1998; 4: 284-94.
- 2- Heiner JS, Kerin JF, Schmidt LL, Jackson T. Can an single early quantitative Human Chorionic gonadotropin measurment in an inviter fertilization gamete intrafallopian transfer program predict pregnancy outcome. Fertile steril 1992; 58:373-7.
- 3- Guth B, Predictive value of HCG level 14 days embryo transfer. J Asist reprod genet 1995; 12:4-13.

- 4- Pikkevs Pr Hiilesmaa V, Titinen A. Serum B-HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. Hum Reprod 2002 Jul; 17:1901-5.
- 5- Urbanesek J, Hauzman E, Fedorcsak 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; 78L540-2.
- 6- Entzeid G, Human chorionic gonadotropin level in successful implantations after assisted reproductive techniques –Gynecol Endocrinol 2000 Aug; 14:258-63.
- 7- Sugnth 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.
- 8- Gillian Homan, Human chorionic gonadotropin as a predictive of out come in assisted reproductive technology pregnancies fertility and sterility 2000. Feb; 7:270-73.
- 9- B Jercke S, Tanbo T, Dale Po, Morkrid L, Abyholm t. Human chronic gondotropin concentrations in early pregnancy after inviter fertilization. Hum Reprod 1999 Jun; 14: 1642-6.
- 10- Frishman GN, Hackett Rj, Mc Grath M, Metheny WP. Evaluation of the prognosis of inviter fertilization pregnancies with initially low serum human chorionic gonadotropin levels. Am J obstet Gynecol 2001. Agu ; 185 : 392-5.
- 11- Zayed F, Ghazawi I, Francis L, Alchalbia H. Predictive value of human chorionic gonadotropin B - HCG in early preanancy after assisted conception. Arch Gynecology Obstetric 2001 Mars; 256; 7-10.
- 12- Schmidt Lila L. The predictive value of a single Beta Human *chorionic* gonadotropin on pregnancies achieved by assisted reproductive technology. Assisted Reproductive technology 1994; 62: 233-8.