

ارتباط تعداد فولیکول های انترال پایه و قطر متوسط تخمدانی با پاسخ دهی تخمدان در روشهای کمک باروری

زهرا بصیرت^{۱*}، گیتی ریاضی ارسسی^۲، صدیقه اسماعیل زاده^۳، مهتاب زینال زاده^۱، طاهره نظری^۱

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- متخصص زنان و زایمان ۳- دانشیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: از آنجائیکه پاسخ دهی تخمدان به سیکل ART (Assisted Reproductive Technology) بستگی به ذخیره تخمدانی دارد، ارزیابی ذخیره تخمدان قبل از شروع سیکل ART مهم است. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط دو پارامتر تخمدان (تعداد فولیکول انترال پایه، قطر متوسط تخمدان) قبل از درمان، با پاسخ دهی تخمدان طی درمان شده است.

مواد و روشها: ۹۴ نفر از خانمهای نازا که در طی یکسال در مرکز فاطمه زهرا (س) شهر بابل بطور متوالی وارد سیکل ART شده بودند تحت بررسی قرار گرفتند. در ابتدا جهت تنظیم کاهشی هیپوفیز از داروی GnRH Agonist و سپس جهت تحریک تخمک گذاری از گنادوتروپین استفاده شد. در روز سوم سیکل، LH و FSH و نسبت آنها اندازه گیری و توسط سونوگرافی واژینال تعداد فولیکول انترال پایه و اندازه قطر متوسط تخمدان تعیین گردید. روزهای تحریک، تعداد آمپولهای گنادوتروپین، تعداد تخمک بدست آمده، میزان حاملگی و لغو سیکل مشخص گردید.

یافته ها: تعداد فولیکول انترال پایه با تعداد تخمک بدست آمده ارتباط خطی مثبت داشت که از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.05$). همچنین میزان حاملگی با تعداد تخمک بدست آمده، تعداد جنین تشکیل شده و تعداد فولیکول انترال پایه ارتباط خطی مثبت داشت ($p < 0.05$). تعداد فولیکول انترال پایه با تعداد آمپولهای مصرفی و روزهای تحریک ارتباط خطی منفی داشت که از نظر آماری معنی دار نبود. قطر تخمدانی با میزان حاملگی و تعداد تخمک بدست آمده و روزهای تحریک و تعداد آمپول مصرفی ارتباط معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: اندازه گیری تعداد فولیکول انترال پایه در روز سوم سیکل ART ارتباط مثبت با تعداد تخمک و میزان حاملگی دارد و نیز یک روش آسان و قابل اعتماد، جهت پیش بینی پاسخ تخمدانی است. بنابراین به پزشک اجازه می دهد بیماران را قبل از شروع درمان بررسی نموده، تا بهترین پروتکل درمانی را انتخاب نماید. **واژه های کلیدی:** روشهای کمک باروری، تعداد فولیکول های انترال پایه، قطر متوسط تخمدانی، میزان حاملگی.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۳، خرداد - تیر ۱۳۸۵، صفحه ۱۸-۱۳

مقدمه

از این فولیکولها باقی می ماند(۲). واحدهای فولیکولی طی ۳۵-۴۰ سال دوران باروری رشد می کنند ولی فقط ۴۰۰-۵۰۰ فولیکول تخمک گذار می شوند و باقی آنها در اثر آترزی از بین می روند(۱). ذخایر فولیکولی در سراسر سالهای باروری یک زن بطور یکنواخت

در زمان جنینی سلولهای ژرمینال اولیه با تکثیر میتوزی حدود ۶-۷ میلیون اووگونی را تشکیل می دهند(۱). این اووگونی ها با تبدیل به اووسیت و تشکیل فولیکول، دچار رشد و آترزی می گردند بطوریکه در زمان تولد فقط ۱-۲ میلیون و در زمان بلوغ ۳۰۰/۰۰۰

می گیرند که همزمان تعداد فولیکول انترال پایه و قطر متوسط تخمدانی نیز محاسبه می گردد.

مواد و روشها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۱۲۰ نفر از زوجین نازای مراجعه کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بابل که طی یک سال تحت درمان با ART قرار گرفتند انجام شد. این افراد دارای علل نازایی لوله ای، مردانه، ایمونولوژیک، تخمدانی و ناشناخته بودند. در روز سوم سیکل، FSH، LH و نسبت این دو اندازه گیری و توسط سونوگرافی واژینال 7MHz Fukuda Benshi تعداد فولیکولهای انترال پایه هر دو تخمدان شمارش گردید و قطر متوسط تخمدانی از اندازه گیری دو قطر عمود بر هم در نمای ساژیتال محاسبه شد. افرادی که $FSH > 14 \text{ mIU/ml}$ پایه، پاتولوژی مشخص تخمدان در سونوگرافی یا فقط یک تخمدان داشتند و نیز تعدادی نیز بدلیل عدم اندازه گیری تعداد فولیکول انترال پایه و قطر متوسط تخمدانی در روز سوم از مطالعه خارج شدند. بنابراین ۹۴ نفر بصورت متوالی وارد مطالعه ما شدند. جهت تنظیم کاهشی هیپوفیز داروی GnRH Agonist و سپس جهت تحریک تخمک گذاری گنادوتروپین Menopur ساخت شرکت آلمانی Ferring تجویز شد. پایش پاسخ تخمدانی با کنترل سونوگرافی واژینال انجام شد و در صورت لزوم مقدار گنادوتروپین افزایش داده شد. به محض اینکه سطح مناسب تحریک بدست آمد (فولیکول غالب بالای ۱۷mm و سطح استرادیول خون $1500-1000 \text{ pg/ml}$)، واحد HCG تزریق شد و ۳۶-۳۴ ساعت بعد، اقدام به گرفتن تخمک ها از طریق واژن با هدایت سونوگرافی شد. تخمک در آزمایشگاه در زمان مناسب با اسپرم لقاح و جنین های آماده (۶-۴ سلولی) سه روز بعد به داخل رحم انتقال داده شد. در طی سیکل اگر فرد ۳ فولیکول یا بیشتر در حال رشد نداشت از مطالعه خارج شد.

تعداد آمپولهای مصرفی گنادوتروپین، روزهای تحریک، تعداد تخمک بدست آمده، تعداد جنین تشکیل شده، میزان حاملگی و میزان لغو سیکل در پرونده ثبت گردید. تاثیر بیوشیمیایی حاملگی با

تقریباً ۱۰۰۰ عدد در هر سیکل کاهش می یابد(۲). تسریع این نابودی زمانی آغاز می شود که تعداد کل فولیکولها حدودا به ۲۵۰۰۰ \square هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۸۲۳۹ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تامین شده است.

عدد می رسد که این تعداد در زنان طبیعی در سنین ۳۷-۳۸ سالگی وجود دارد(۱). اما گروهی از زنان وجود دارند که براساس سن تقویمی خود، دچار کاهش پیش از موعد ذخایر تخمدانی می شوند و بطور مشابه، زنانی وجود دارند که بخوبی به تحریک تخمک گذاری پاسخ می دهند و علیرغم سن بالای خود، حامله می شوند(۳). بنابراین سن زن به تنهایی عامل پیشگویی کننده ضعیفی جهت پیش بینی نتایج ART است(۴). کاهش ذخایر تخمدانی در ART بصورت افزایش نیاز به گنادوتروپین ها، تعداد کم فولیکول ها و تخمک های تخمدان و میزان اندک استرادیول سرم در طی تحریک برونزای فولیکوژنز انکاس می یابد(۳). ارزیابی ذخایر تخمدانی برای تعیین نتایج ART ارزشمند است. آزمایشات هورمونی مختلفی جهت پیش بینی پاسخ تخمدانی وجود دارد مثل LH و FSH روز سوم سیکل و نسبت این دو، Inhibit B استرادیول روز سوم سیکل علیرغم پذیرش روزافزون این آزمایشات در کارهای بالینی، این آزمایشات با خطاهای متنوعی همراه هستند(۴).

اخیراً از روی تعداد فولیکول های انترال پایه و حجم تخمدانی، پی به ذخیره تخمدان می برند و پاسخ دهی تخمدان به سیکل ART را پیش گویی می کنند(۴). عده ای معتقدند که تعداد فولیکول های انترال بهترین پیش گویی کننده مستقل برای پاسخ تخمدانی ضعیف است(۵). بطور کلی بررسی ذخیره تخمدانی زنان قبل از شروع سیکل کمک به پیش بینی نتایج درمان، تصمیم گیری در ورود بیماران به سیکل ART می کند و به پزشک اجازه می دهد که برای هر بیماری طرح درمانی خاصی را در نظر بگیرد(۵).

هدف از این مطالعه تعیین ارزش پیشگویی دو پارامتر، تعداد فولیکول انترال پایه و قطر متوسط تخمدانی، قبل از درمان در سیکل ART می باشد که روش آسانی است و هزینه زیادی نمی خواهد زیرا تمامی زنانی که وارد سیکل ART می شوند در روز سوم سیکل تحت سونوگرافی واژینال جهت بررسی رحم و تخمدان قرار

یافته ها

از ۹۴ خانمی که مورد مطالعه قرار گرفتند ۳۳ نفر (۳۵/۱٪) باردار شدند و ۶۱ نفر (۶۴/۹٪) باردار نشدند. میانگین سنی آنها $29/13 \pm 5/18$ بود که در هر دو گروه نزدیک بهم بود. میانگین FSH روز سوم نیز در هر دو گروه تقریباً مشابه بود ($6/1 \pm 3/05$). میزان حاملگی با تعداد فولیکول انترال پایه، تخمک بدست آمد و جنین تشکیل شده از نظر آماری ارتباط معنی دار داشت ($p < 0/05$) (جدول ۱).

تعداد فولیکول انترال پایه با تعداد تخمک و تعداد جنین بدست آمده ارتباط خطی مثبت داشت ($p < 0/05$) در حالیکه تعداد فولیکول انترال پایه با تعداد آمپولهای مصرفی و روزهای تحریک ارتباط خطی منفی داشت که از نظر آماری معنی دار نبود. قطر تخمدانی با میزان حاملگی و تعداد تخمک بدست آمده و روزهای تحریک و تعداد آمپول مصرفی ارتباط معنی داری نداشت. لغو سیکل فقط یک مورد بود.

اندازه گیری BHCG (تست حاملگی) مثبت در روز ۱۶ فاز لوتئال و داشتن یک افزایش در میزان BHCG بوده است. اما تاثیر بالینی حاملگی با سونوگرافی واژینال و دیدن حاملگی داخل رحمی بوده است. حاملگی موفق در این مطالعه ادامه حاملگی تا ۱۳ هفته در نظر گرفته شده است (۴). برای مقایسه متغیرهای سن و سطح FSH و LH و نسبت FSH/LH و همچنین میانگین آمپولهای مصرفی و دوزهای تحریک، میانگین تعداد تخمک و جنین بدست آمده و میانگین تعداد فولیکول انترال پایه و قطر متوسط تخمدانی در دو گروه با و بدون حاملگی از آزمون T استفاده شد. برای تعیین ارتباط تعداد فولیکول انترال پایه و قطر تخمدانی با تعداد تخمک، تعداد جنین و تعداد آمپولهای مصرفی و روزهای تحریک از آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید و $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

جدول ۱. مقایسه اطلاعات بیماران به تفکیک ایجاد حاملگی در سیکل ART

متغیرها	افراد مورد بررسی	کل جمعیت Mean±SD	حاملگی دارد	حاملگی ندارد	pvalue
			Mean±SD	Mean±SD	
تعداد بیماران	۹۴		۳۳(۳۵/۱)	۶۱(۶۴/۹)	
سن		$29/13 \pm 5/18$	$28/27 \pm 4/46$	$29/59 \pm 5/51$	۰/۲۴۲
FSH روز سوم		$6/1 \pm 3/05$	$6/12 \pm 2/7$	$6/09 \pm 3/21$	۰/۹۷۵
LH روز سوم		$6/6 \pm 3/85$	$7/19 \pm 4/15$	$6/43 \pm 3/73$	۰/۴۱۵
FSH/LH روز سوم		$1/21 \pm 0/92$	$1/07 \pm 0/55$	$1/28 \pm 1/04$	۰/۳۴۸
آمپولهای مصرفی		$34/86 \pm 14/7$	$31/64 \pm 13/7$	$36/61 \pm 15/19$	۰/۱۱۸
روزهای تحریک		$10/3 \pm 2/18$	$10/39 \pm 2/21$	$10/25 \pm 2/18$	۰/۷۵۶
تعداد تخمک بدست آمده		$10 \pm 5/69$	$12/7 \pm 4/94$	$8/54 \pm 5/57$	۰/۰۰۱
تعداد جنین تشکیل شده		$4/67 \pm 1/88$	$5/57 \pm 1/5$	$4 \pm 1/87$	۰/۰۰۱
تعداد فولیکول انترال پایه		$12/52 \pm 4/02$	$14/06 \pm 3/54$	$11/69 \pm 4/05$	۰/۰۰۶
قطر متوسط تخمدانی		$2/37 \pm 0/36$	$2/43 \pm 0/37$	$2/34 \pm 0/35$	۰/۲۶۵

Archive of SID

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، بین تعداد فولیکول انترال پایه با پاسخ دهی به سیکل ART یک ارتباط معنی دار وجود داشت (جدول ۱). یعنی

افرادی که باردار شدند آنهایی بودند که تعداد فولیکول انترال پایه بیشتر و به تبع آن تعداد تخمک بدست آمده و تعداد جنین تشکیل شده بیشتری در سیکل ART نسبت به افرادی که حامله نشدند، داشتند ($p < 0.05$). هرچه تعداد فولیکول کمتر بود تعداد روزهای تحریک و آمپولهای مصرفی بیشتر بود، اما این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبوده است.

Fiuttureli و همکارانش به این نتیجه رسیدند که تعداد فولیکول انترال پایه از ۱۰ عدد کمتر در روز سوم سیکل، پیش گویی کننده خوبی برای لغو سیکل ART است، اما در بیمارانی که سیکل ادامه یافته و تخمک بدست آمده است هیچ تفاوتی در میزان حاملگی یا زایمان وجود نداشته است (۴).

Ming-Yany-Chay و همکاران در مطالعه ای آینده نگر متوجه شدند که تعداد فولیکول انترال پایه ارتباط مشخصی با سن بیمار، FSH روز سوم، تعداد مصرفی آمپولهای گنادوتروپین، تعداد تخمک بدست آمده و تعداد جنین تشکیل شده دارد و گروهی که حداقل فولیکولهای انترال را داشتند پاسخ دهی آنها به سیکل بسیار کم بوده و اصلاً حاملگی نداشتند (۲). در مطالعه حاضر نیز در رابطه با تعداد فولیکول انترال پایه و آمپولهای مصرفی، تعداد تخمک و جنین همین نتیجه بدست آمد ولی نتوانستیم ارتباط بین فولیکول انترال پایه را با سن بیمار و FSH روز سوم مشخص کنیم زیرا میانگین سنی و FSH روز سوم در افرادی که حامله شدند یا نشدند تقریباً برابر و نزدیک بهم بود. Loverro (۶) Fady (۷) نیز بیان کردند که تعداد فولیکول انترال بالاتر با میزان حاملگی و پاسخ دهی تخمدان بیشتر همراه است و تعداد فولیکول انترال پایه بهترین علامت پیش گویی کننده منفرد در پاسخ دهی ضعیف تخمدانی است.

Durmusoglu و همکارانش به این نتیجه رسیدند که تعداد فولیکول روز ۷ سیکل در پروتکل IVF در پیش بینی پاسخ ضعیف

تخمدانی همراه با فولیکول انترال پایه مفید می باشد. این ترکیب (شمارش فولیکول انترال پایه در روز سوم و هفتم سیکل) ارزش پیش گویی کننده منفی و مثبت بالایی دارد و این مسئله به پزشک و بیمار کمک می کند که زودتر سیکل را خاتمه دهند و از نظر روانی و مالی متضرر نگردند (۸).

Bancsil و همکارانش تعداد فولیکول انترال پایه را عامل پیش گویی کننده خوبی در پاسخ ضعیف تخمدان دانسته و اشاره کردند که نیازی به تکرار این اندازه گیری در سیکل های بعدی نیست (۹). در مطالعه Ng EH از بین آزمایشات مختلف جهت بررسی ذخیره تخمدانی، شمارش فولیکولهای تخمدانی بیشترین ارتباط را با سن زن و کاهش ذخیره تخمدان داشت، میزان کاهش فولیکولهای تخمدانی در حد ۳/۸٪ در سال می باشد (۱۰). Ruess (۱۱) و Chang و همکارانش (۲) نتیجه گرفتند که تغییرات تعداد فولیکولهای تخمدانی وابسته به سن بطور مشخصی در پیشگویی تعداد فولیکولهای غالب و پیامد باروری موفق است (۱۲ و ۱۱).

در مطالعات دیگر نیز این نتیجه بدست آمد که با شمارش تعداد فولیکولهای انترال می توان افرادی که پاسخ ضعیف به سیکل ART می دهند را شناسایی کرد (۱۵-۱۳). هر چه تعداد فولیکول انترال پایه روز سوم سیکل بیشتر باشد تعداد تخمک بدست آمده بیشتر خواهد بود که این نشانه پاسخ دهی خوب تخمدان به تحریک با گنادوتروپین ها در طی سیکل ART است و در این بیماران تعداد روزهای تحریک و تعداد آمپولهای مصرفی کمتری نیز مورد نیاز است که هزینه درمان را کاهش می دهد.

در این بررسی ارتباطی بین قطر متوسط تخمدانی با میزان حاملگی مشاهده نگردید و متوسط قطر تخمدان در افرادی که حامله شدند و آنهایی که حامله نشدند تقریباً یکسان بود و تفاوت چندانی بین قطر متوسط تخمدانی نمونه ها وجود نداشت (جدول ۱). ارتباط قطر متوسط تخمدان با تعداد آمپولهای گنادوتروپین، روزهای تحریک، تعداد تخمک بدست آمده و تعداد جنین تشکیل شده از نظر آماری معنی دار نبوده است.

در اکثر مقالات ارتباط حجم تخمدانی را با پیش گویی پاسخ ضعیف تخمدانی مطرح کرده اند فقط Fiuttureli و همکاران گفتند که چون اندازه گیری حجم تخمدانی دشوار است از قطر متوسط

شمارش تعداد فولیکول به ذخیره تخمدانی و پاسخ ضعیف تخمدان پی برد و از ورود به سیکل افرادی که احتمال پاسخ دهی ضعیف دارند جلوگیری کرد و بیمار را از ضرر مالی و روانی آگاه ساخت تا

جایگزین بهتری را انتخاب نماید (مثل فرزند خواندگی).

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل محترم مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بخصوص بایگانی تقدیر و تشکر می گردد. از واحد پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل که حمایت مالی و علمی این طرح تحقیقاتی را عهده دار بوده است کمال تشکر را دارم.

تخمدانی استفاده شود و آنها ارتباط لغو سیکل بیشتر را با قطر تخمدانی کمتر از ۲۰ میلی متر یافتند ولی ارتباط آنرا با حاملگی مطرح نکردند (۵).

در مطالعه حاضر فقط یک مورد لغو سیکل داشتیم که می تواند به علت انتخاب صحیح بیماران جهت شروع سیکل درمانی باشد و همچنین میانگین تعداد فولیکول آنترال در مطالعه حاضر $12/52 \pm 4/02$ بوده است که خود موید این نکته است که در این حد فولیکول آنترال پایه احتمال لغو سیکل پایین است. در نهایت می توان گفت، فعلاً شمارش فولیکولهای آنترال تخمدان قابل اعتمادترین تست جهت پیش گویی پاسخ تخمدانی در سیکل ART است و با سونوگرافی ترانس واژینال روتینی که برای همه بیماران وارد شده به سیکل) در روز سوم سیکل انجام می شود می توان با

References

1. Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 16th ed, Lippincott Williams and Wilkins 1999; pp: 1016-17.
2. Chang M. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies ferti. Steril 1998; 69(3): 505-9.
3. Berek JS. Novak's gynecology, 13th ed, Lippincott Williams & Wilkins 2002; pp: 991-3.
4. Frathurell JL. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles ferti. Steril 2000; 74(3): 512-17.
5. Lazio FJM. Predictors of poor ovarian response in invitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve- ferti. Steril 2002; 77(2): 328-36.
6. Loverro G, Nappi L. Evaluation of functional ovarian reserve in 60 patients. Reprod Biomed Online 2003; 7(2): 200-4.
7. Fady I. The effect of aging on ovarian volume measurement in infertile. Women Obstet Gyn 1999; 94(1): 57-60.
8. Durmusoglu F, Elter K. The combing cycle day 7 follicle count with the basal antral follicle count improve the prediction of ovarian response. Fert Steril 2004; 8(4): 1073-8.
9. Bancsi LF, Broekmans FJ. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. Fert Steril 2004; 81(1): 35-41.
10. Ng EH, Yeung WS, Fong DY. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod 2003; 18(10): 2169-74.

11. Rucess ML, Kline J, Suntos R. Age and ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(2): 624-7.
12. Chang MY, Chiag CU, Chiu TH. The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyperstimulation intrauterine insemination program. J Assist Repord Genet 1998; 12(1): 12-17.
13. Scheffer GJ, Broekmans FJ. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril 1999; 72(2): 845-51.
14. Huang FJ, Chang SY. Determination of the efficiency of controlled ovari
15. an hyperstimulation in the gonadotropin releasing hormone agonist- suppression cycle using the intitial follicle count during gonadotropin stimulation. J Assist Repord Genet 2001; 18(2): 91-6.
15. Frattarelli JL, Levi AJ. A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. Ferti Steril 2003; 80(2): 350-2.

Archive of SID

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه زنان و زایمان، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۲۳۵۹۴-۷.
zahra_basirat@yahoo.com

Archive of SID