

گزارش اولین مورد حاملگی ترم موفق در خانم ۴۹ ساله با یائسگی زودرس به دنبال برنامه اهداء جنین تازه (غیر منجمد) در بخش نازایی کوثر بیمارستان مطهری-ارومیه

دکتر مهزاد مهرزاد صدقیانی^۱، دکتر بهروز ایلیخانی زاده^۲، دکتر هاله آیت الهی^۳، آقای یعقوب دلدار^۴، خانم ناهیده اسدی^۵،
خانم نازیلا کیارنگ^۶

تاریخ دریافت 85/04/07 – تاریخ پذیرش 85/07/26

چکیده

پیش زمینه و هدف: اهداء اووسیت و انجام لقاح آزمایشگاهی (IVF) و سپس انتقال امبریو به حفره آندومتر رحم فرد گیرنده سرآغاز پیشرفت های شگرف در تکنولوژی IVF بعد از سال ۱۹۸۰ بود. در همان دوران تلاش هایی در جهت انتقال جنین های (Embryo) اهدایی به افراد گیرنده به عمل آمد. با پیشرفت تکنولوژی های کمکی باروری (ART) امروزه جنین های حاصل از روش IVF یا میکرواینجکشن (ICSI) به صورت منجمد نگهداری شده در موارد لزوم به رحم خود فرد یا سایر افراد گیرنده منتقل می شود.

معرفی بیمار: خانم ۴۹ ساله با سابقه نازایی اولیه ۱۰ ساله به بخش IVF کوثر مراجعه نمودند. ایشان از ۱۰ سال قبل دچار یائسگی زودرس شده و عملکرد تخمدانی و پرئودهای ماهانه نداشتند. پس از آمادگی رحم نامبرده با هورمون درمانی جایگزینی (HRT) یک عدد جنین ۱۶ سلولی گرید A تازه (غیر منجمد) حاصل از روش میکرواینجکشن در روز ۱۹ هورمون درمانی به رحم منتقل شد. ۱۵ روز پس از انتقال جنین به رحم تست حاملگی (β HCG) مثبت گزارش شد. حاملگی بدون هیچ عارضه خاصی ادامه پیدا کرد و در هفته ۳۸ حاملگی به دنبال کاهش حجم مایع آمنیوتیک اقدام به سزارین شد و نوزاد سالم به وزن ۳۲۰۰ گرم متولد گردید. روز سوم بعد از سزارین مادر و نوزاد با حال عمومی خوب از بیمارستان مرخص شدند.

بحث: استفاده از جنین های اهدائی گامی مهم در حل مشکل ناباروری در زوج های نابارور با فاکتور مطلق نازایی و به خصوص خانم های یائسه و سن بالا محسوب می شود. هر چند حاملگی در سنین بالا با افزایش عوارضی مثل پره اکلامپس، دیابت و هیپرتانسیون همراه می باشد. ولی با کنترل دقیق پری ناتال و آمادگی های هورمونی مناسب می توان حاملگی بدون خطر برای مادر و تولد نوزاد سالم را انتظار داشت.

کل واژگان: یائسگی زودرس، نازایی، لقاح آزمایشگاهی IVF، اهداء جنین

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره دوم، ص 522-525، تابستان 1386

آدرس مکاتبه: ارومیه، خیابان کاشانی، بیمارستان شهید مطهری، بخش نازایی کوثر، دکتر مهزاد مهرزاد صدقیانی تلفن: ۰۴۴۱۲۲۳۷۰۷۷

E-mail: mahzams@yahoo.com

^۱ استادیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ نازایی، بیمارستان مطهری بخش کوثر

^۲ استادیار گروه پاتولوژی، بیمارستان مطهری بخش کوثر

^۳ استادیار گروه زنان و مامایی، بیمارستان مطهری بخش کوثر

^۴ کارشناس علوم آزمایشگاهی بیمارستان مطهری بخش کوثر

^۵ کارشناس پرستاری بیمارستان مطهری بخش کوثر

^۶ کارشناس پرستاری بیمارستان مطهری بخش کوثر

مقدمه

با وجود اینکه استفاده از اووسیت و جنین های (Embryo) دونور برای حل مشکل نازایی انسان یک مسأله نسبتاً جدید می باشد، ولی در مورد حیوانات سابقه تحقیق و مطالعه در این مورد به حدود یک قرن قبل برمی گردد (۱). Heape اولین انتقال موفقیت آمیز یک تخم بارور را به خرگوش در سال ۱۸۹۰ گزارش نمود (۳). سپس این تجربه به سایر گونه های حیوانی تعمیم داده شد.

اولین حاملگی حاصل از اهداء اووسیت در انسان توسط Buster و همکاران گزارش شد (۴) نظریه اهداء اووسیت و انجام لقاح آزمایشگاهی (IVF) و سپس انتقال جنین به حفره آندومتر رحم فرد گیرنده سرآغاز پیشرفت های موفقیت آمیز در تکنولوژی IVF بعد از سال ۱۹۸۰ بود (۲). در همان دوران تلاش های در جهت انتقال جنین های اهدائی به افراد گیرنده به عمل آمد که شامل لقاح اووسیت به طور طبیعی در بدن دهنده (vivo in) دهنده و سپس شستوی (Lavage) حفره آندومتر به منظور حصول جنین دهنده و سپس انتقال آن به رحم فرد گیرنده بود. اولین حاملگی موفق به دنبال استفاده از این روش در سال ۱۹۸۳ گزارش شد (۵). در ابتدا اهداء اووسیت و امبریو برای افرادی با نارسایی زودرس تخمدان استفاده شد (۶). ولی در سال های اخیر اندیکاسیون های اهداء اووسیت و امبریو توسعه یافته و شامل زنانی با خطر قابل توجه انتقال بیماری های ژنتیک به نسل های بعدی و همچنین افرادی که در برنامه های IVF روتین قبلی ناموفق بودند، می باشد. این روش ها همچنین شانس حامله شدن زنان یائسه و بالای ۵۰ سال را فراهم نموده است (۷).

برنامه های اهداء اووسیت و جنین امروز به سرعت در حال گسترش در بسیاری از کشورهای جهان می باشد و سالیانه بیش از ۲۰۰۰ مورد در USA انجام می گیرد و این تعداد در آینده در اکثر مراکز IVF به طور قابل توجهی افزایش خواهد یافت به خصوص که این روش احتمال حاملگی بسیاری از افراد را که قبلاً با اووسیت های خودشان حاملگی نداشته اند را افزایش می دهد. افزایش لیست انتظار افرادی که به دنبال دریافت اووسیت اهدایی هستند یک مشکل بزرگ جهانی می باشد که به طور غیر مستقیم باعث پیشبرد پذیرش امبریوهای اهدایی خواهد شد.

آمادگی قبلی آندومتر گیرنده با هورمون درمانی جایگزینی (HRT) در افرادی که عملکرد طبیعی تخمدان را ندارند و هم زمان نمودن (synchronization) سیکل دهنده و گیرنده جنین، انتقال جنین را به رحم آنها امکان پذیر کرده است (۸).

رشد فزاینده تعداد امبریوهای منجمد شده (cryopreserved) در اغلب برنامه های IVF به خصوص در کشور امریکا باعث ایجاد یک

نوع نگرانی درباره حفظ و نگهداری آنها در آینده شده است، ولی از طرف دیگر شانس اهداء این جنین های منجمد را به سایر افراد ناباور میسر کرده است.

شانس موفقیت برنامه های اهداء جنین یخ زده مستقیماً بستگی به ریت حاملگی ناشی از برنامه های IVF سنتی و متقابلاً بستگی به روند انجماد- ذوب جنین ها دارد.

معرفی بیمار

خانم ۴۹ ساله با سابقه نازایی اولیه از ۱۰ سال قبل، به علت توده لگنی solid به قطر ۱۰ سانتی متر به بخش IVF کوثر مراجعه کرده بود. در بررسی های اولیه نامبرده دچار یائسگی زودرس از ۱۰ سال قبل بوده و بررسی های آزمایشگاهی اولیه نشان دهنده قطع فونکسیون تخمدانی و افزایش گنادوتروپین های هیپوفیزی (FSH=۱۲۰ و LH=۷۰) بود. البته آزمایشات مکرر هورمونی در سال های قبل نیز موید یائسگی زودرس بود. در ارزیابی سونوگرافیک و Scan CT توده سالی ۱۰-۹ سانتی متر در سمت راست رحم و جدا از تخمدانی های آتروفیک گزارش شده بود. بیمار تحت لاپاراتومی قرار گرفت. توده مذکور عبارت بود از میوم اینترالیگمانتر حدود ۱۰-۹ سانتی متر که از قسمت پروگزیمال لیگمان روند سمت راست رحم منشاء گرفته بود. توده خارج شده و در ارزیابی لگن و شکم مسأله پاتولوژیک دیگری یافت نشد. تخمدان ها آتروفیک و فاقد فولیکول به نظر می رسید و در حد زنان یائسه بود.

چهار ماه بعد از لاپاراتومی بیمار جهت مشاوره در مورد امکان بارداری و درمان نازایی مراجعه نمودند. با توجه به نارسایی زودرس تخمدان ها و عدم شانس حاملگی، روش دریافت اووسیت و یا جنین اهدایی برای زوجین پیشنهاد شد که روش اهداء جنین مورد پذیرش آنها قرار گرفت.

پس از توضیحات کامل و اخذ رضایت زوجین و پس از طی مراحل قانونی و قضایی برنامه اهداء جنین، آمادگی آندومتر با تجویز هورمون های استروژن و پروژسترون (قرص استرادیول والرات ۱ میلی گرمی و آمپول های پر وژسترون ۵۰ میلی گرمی) طبق پورتکل پیشنهادی انجمن نازایی امریکا شروع گردید (۱۰). سونوگرافی روز ۱۱-۱۰ هورمون درمانی نشان دهنده رشد و تکامل مناسب آندومتر (آندومتر سه خطی با ضخامت ۹-۸ میلی متر) بود. تا روز ۱۸ هورمون درمانی به دلیل فقدان امبریوهای مناسب (نبودن سیستم انجماد جنین در مرکز نازایی کوثر، الزام به انتقال جنین تازه ۷۲-۴۸ ساعته) انتقال جنین به رحم مقدور نشد. در روز ۱۹ سیکل یک عدد امبریو ۱۶ سلولی گرید A حاصل از سیکل

همکاران (۶) اولین حاملگی را با این روش گزارش نمودند که متاسفانه در ۱۶ هفتگی سقط شد. Rosenwaks و همکاران اولین حاملگی موفق ترم را در یک سیکل طبیعی با اووسیت اهدایی گزارش نمودند (۹) توجهات خیلی دقیق جهت هم زمان نمودن surge LH گیرنده با تجویز HCG و استحصال اووسیت از فرد دهنده به عمل آمده بود.

Lutjen و همکاران (۱۱) اولین حاملگی موفق را در خانمی با نارسایی زودرس تخمدان بعد از IVF اووسیت اهدایی و انتقال آن به رحم و استروئید درمانی جایگزین را توصیف نمودند.

هورمون درمانی جایگزین در گیرنده شامل قرص های استرادیول والرات توأم با شیاف های واژینال پروژسترون برای تقلید از محیط هورمونی آندوزن یک سیکل تخمک گذاری طبیعی بود. استروژن و پروژسترون درمانی به ترتیب در هفته های ۱۲ و ۱۹ حاملگی قطع شده بود.

در کیس مورد گزارش جهت آمادگی آندومتر از قرص های استرادیول والرات با دوز ۱ میلی گرم در شروع درمان استفاده شد و به تدریج دوز افزایش داده شد، از روز ۱۴ مصرف استروژن آمپول پروژسترون ۵۰ میلی گرم روزانه به رژیم فوق اضافه شد، این رژیم تا زمان مثبت شدن تست حاملگی و سپس تا مشاهده فعالیت قلب جنین در سونوگرافی HRT همچنان ادامه داده شد. در هفته ۱۲ حاملگی پس از اطمینان از فعالیت طبیعی جفت در حال تکامل هر دو هورمون استروژن و پروژسترون قطع گردید و خوشبختانه حاملگی بدون کوچک ترین عارضه یا علائم تهدید به سقط ادامه یافت.

با توجه به اینکه اهداء جنین نیازمند موجود بودن امبریوهای منجمد شده (حاصل از سیکل های درمانی IVF یا میکرواینجکشن قبلی) و بانک امبریو می باشد، نیاز شدید هر بخش IVF به سیستم Freezing Embryo یک مسأله مهم و غیر قابل چشم پوشی می باشد. در صورت نبودن سیستم انجماد جنین، به ناچار باید از امبریوهای تازه استفاده نمود که متاسفانه همیشه امبریوی تازه موجود نبوده و این محدودیت باعث سردرگمی و اتلاف وقت مراجعین و متقاضیان دریافت جنین می شود.

با توجه به تعداد زیاد مراجعین متقاضی دریافت جنین اهدایی و قانونی شدن این مسأله در کشور ما، تجهیز مراکز IVF به سیستم Freezing Embryo می تواند باعث ایجاد یک افق روشن برای زوجین در انتظار دریافت جنین باشد.

میکرو اینجکشن زوج نازای دیگری که به علت تعداد زیاد امبریوهای موجود بنا به درخواست زوج به رحم خود دهنده منتقل نشده و در انکوباتور آزمایشگاه IVF به مدت ۷۲ ساعت باقیمانده بود به رحم خانم ۴۹ ساله مذکور منتقل گردید و برنامه هورمون درمانی (HRT) همچنان ادامه داده شد. ۱۵ روز بعد از انتقال جنین خوشبختانه تست حاملگی مثبت گزارش شد و ۲ هفته پس از مثبت شدن تست فعالیت قلب جنین به وسیله سونوگرافی واژینال مشاهده شد. به دلیل فقدان فعالیت طبیعی تخمدان به علت یائسگی زودرس و جهت جلوگیری از سقط جنین در طی ۷-۸ هفته اول حاملگی هورمون درمانی جایگزین (استروژن و پروژسترون) تا هفته ۱۲ حاملگی ادامه داده شد و سپس هورمون درمانی قطع شده و خوشبختانه حاملگی به طور طبیعی ادامه یافته و در کنترل های ماهانه رشد مناسب جنین مشاهده گردید. وضعیت جسمانی مادر نیز علی رغم سن بالا کاملاً طبیعی بود و حاملگی بدون هیچ عارضه خاصی ادامه پیدا کرد. در هفته ۳۸ حاملگی به دلیل کاهش حرکات جنین اقدام به ارزیابی سلامت جنین با استفاده از سونوگرافی (پروفیل بیوفیزیکال) و نان استرس تست (NST) و فتال مانیتورینگ گردید. به علت کاهش حجم مایع آمنیون تصمیم به ختم حاملگی گرفته شد.

به دلیل سن بالای مادر و تاریخچه ذکر شده اقدام به سزارین شد و نوزاد دختر سالم به وزن ۳۲۰۰ گرم با آپگار بالا در اردیبهشت ۱۳۸۵ متولد گردید. روز سوم پس از سزارین مادر و نوزاد در سلامت کامل بیمارستان را ترک نمودند.

بحث

اولین حاملگی در انسان در نتیجه اهداء اووسیت به وسیله Buster (۴) و همکاران گزارش شد. در این تکنیک پس از تلقیح اسپرم همسر از طریق سرویکس به داخل رحم یک خانم داوطلب برای اهداء تخمک، باروری تخمک به طور طبیعی در دستگاه تناسلی خانم صورت گرفت و سپس به وسیله شستشوی حفره رحم (lavage) از طریق سرویکس امبریوی به دست آمده به رحم فرد گیرنده که قبلاً به وسیله هورمون آماده شده بود منتقل شد. هدف این روش هم زمان نمودن peak LH دهنده و گیرنده در حد ± 2 روز بود. انتقال اووسیت های دهنده که در محیط آزمایشگاه بارور شده اند (IVF) به رحم گیرنده که به طور مناسبی سیکل وی با سیکل دهنده هم زمان (synchronization) شده است یک روش خیلی عملی تر در کاربردهای بالینی می باشد. Trounson و

References:

01. MacHelle M. Seibel. Infertility: A comprehensive text. 2nd Ed. Stanford: Appleton & Lange;1997.P.774
02. Trounson OA, Gardner KD. Handbook of in vitro fertilization, 2nd Ed. Boca Raton, Fla:CRC Press LLC; 2000. P. 484.
03. Heape W. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster mother. Proc R Soc Land 1890; 48:457.
04. Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft I et al. Non-surgical transfer of an in-vivo fertilised donated ovum to an infertility patient. Lancet 1983; 1:816-817.
05. Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft IH, Simon JA, Boyer SP, Marshal JR, et al. Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. Lancet 1983; 2:223-224.
06. Trounson A. The development of the technique of oocyte donation and hormonal replacement therapy: Is oestrogen really necessary for the establishment and maintenance of pregnancy? *Reprod Fertil* .1942; 4:671.
07. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992; 268:1275-1279.
08. Serhal P, Craft I. Simplified treatment for ovum donation. *Lancet* 1987; 1:687-688.
09. Rosenwaks Z, Veeck LL, Liu HC. Pregnancy following transfer of in vitro fertilized donated oocytes. *Fertil Steril* 1986; 45:417-20.
10. MacHelle M. Seibel. Infertility: A comprehensive text. 2nd Ed. New York: Appleton & Lange; 1997. P. 781.
11. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure *Nature*. 1984; 307:174-175.