

بررسی نسبت جنس نوزاد در تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)

*دکتر طیبه رهبر (PhD) - دکتر بهاره کامرانپور (PhD) - دکتر شیوا علیزاده (PhD)

*نویسنده مسئول: گروه مامایی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

پست الکترونیک: Tayebah_rahbar@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱۱/۰۲ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۸/۰۲/۰۵ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۲۳

چکیده

مقدمه: در مطالعات مختلف در دنیا نسبت جنس به دنبال ICSI (روش کمک باروری) متفاوت گزارش شده است.

هدف: بررسی جنسیت نوزاد در ICSI زنان مراجعه کننده به مرکز تحقیقات ناباروری مهر شهر رشت.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش توصیفی-تحلیلی پرونده‌های زنان ناباروری که به جهت ICSI به مرکز تحقیقات ناباروری مهر شهر رشت مراجعه کرده بودند بررسی شد تا نسبت جنسیت نوزاد برآورد شود. برای واکاوی داده‌ها از SPSS ۲۱ و آزمون‌های توصیفی و تحلیلی (کای اسکوار و تی مستقل) استفاده شد.

نتایج: ۵۲ درصد نوزادهای تک قلو، ۶۰ درصد دو قلوهای تک جنسی و ۵۲/۵ درصد نوزادان چند قلوئی دو جنسی، پسر بودند.

نتیجه‌گیری: نسبت پسرها در تک قلو و چند قلوهای متولد شده از ICSI بیشتر از دخترها بود.

کلید واژه‌ها: تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسم / جنسیت / ناباروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره ۲۸ شماره ۴ (پی‌درپی ۱۱۲) صفحات: ۳۰-۲۳

مقدمه

بیشتر مراکز ناباروری جهان از این روش استفاده می‌کنند (۵). اندیکاسیون اصلی ICSI نازایی، مشکل شدید مردانه است و تلقیح اسپرم به داخل تخمک توسط جنین‌شناس در آزمایشگاه IVF انجام می‌شود. اندیکاسیون‌های دیگر استفاده از این روش در مواردی است که IVF با تشکیل جنین همراه نیست. در مواردی که شوهر از نظر HIV سرم مثبت ولی همسر، سرم منفی است نیز از ICSI استفاده می‌شود (۵). تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم تکنیک ریزدستکاری برای افزایش میزان باروری سازی اووسیت‌های بدست آمده است که از راه تلقیح مستقیم اسپرم زنده و مناسب به سیتوپلاسم اووسیت است (۴). هدف اصلی تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، نازایی با علت مردانه، تعداد کم اسپرم یا مرفولوژی نامناسب آن است (۶). وقتی تعداد اسپرم بین یک تا ده میلیون باشد، نازایی به علت مردانه در گام‌های نخست وجود دارد و تعداد اسپرم زیر یک میلیون نیاز به (تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم) ICSI دارد (۴). در حال حاضر ICSI برای موارد بیشتر با

ناباروری در ۱۵-۱۰ درصد زوجها دیده می‌شود و ۴۰-۲۰ درصد علل نازایی عامل مردانه دارد (۱) در ایالات متحده ها ۱۰-۱۵ درصد زوجها سنین باروری دچارند ناباروری هستند (۲). در ایران ۲۰/۲ درصد زوجها نابارورند که از میانگین جهانی بالاتر است. این میزان در مناطق شهری ۱۹/۹ و در مناطق روستایی ۲۲ درصد است (۳). امروزه با همه‌گیر شدن تکنولوژی باروری کمکی (ART) Assistive reproductive technology و دیگر درمان‌های ناباروری آگاهی عمومی نسبت به این بیماری و درمان آن افزایش یافته است. اینک تعداد سالانه زنانی که از خدمات ناباروری استفاده می‌کنند تا ۲۵ درصد افزایش یافته است (۲). در صورتی که علل نازایی به دلیل آسیب لوله‌ها، اندومتریوز و علل مردانه باشد، برای درمان آن انتظار درمانی، IVF (In Vitro Fertilization) یا ICSI انجام می‌شود (۴). تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) زیرمجموعه IVF است و برای اسپرم و تخمک‌هایی استفاده می‌شود که به طور نرمال در محیط لقاح نمی‌یابند. چون امکان تشکیل جنین در ICSI بیش از IVF است، امروزه

آمد (۱/۶۴ درصد) (۱۳). همچنین، در سال ۲۰۰۰ غزوی و دیگران به طور معنی‌دار میزان بیشتر نوزاد دختر در ICSI گزارش کردند (۷/۶۱ درصد) (۱۴). کاهش تولد پسر بعد از ICSI همراه با نازایی با علت مردانه بوده است (۱۵). نسبت جنسی در روش‌های کمک باروری در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. این که به طور طبیعی این اتفاق می‌افتد یا زیر تاثیر روش کمک باروری است قابل بحث است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش مطالعه‌ای مقطعی از نوع توصیفی و تحلیلی بود. جامعه آماری تحقیق، زنان ناباروری بودند که برای IVF/ICSI به مرکز تحقیقات ناباروری مهر شهر رشت مراجعه کرده بودند. با توجه به میزان کمینه موفقیت گزارش شده ۳۰ درصد، دقت ۰/۰۵ و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد تعداد نمونه‌ها ۳۲۲ نفر تعیین شد که در اجرا به جهت دقت بیشتر آماری به ۴۹۸ نفر ارتقاء داده شد. با مراجعه به مرکز تحقیقات ناباروری مهر رشت پرونده‌های مراجعه‌کننده‌ها از سال ۹۲ تا ۹۳ بررسی شد. در این تحقیق از پرسشنامه استفاده شد که دربرگیرنده اطلاعاتی مانند: سن، BMI، میزان تحصیلات، سال‌های نازایی، جنین فریز شده یا تازه، علت نازایی و جنسیت جنین متولد شده بود. سپس، اطلاعات از پرونده‌ها استخراج و پرسشنامه تکمیل شد. برای واکاوی اطلاعات از SPSS ۲۱ و آزمون‌های توصیفی، کای اسکور و تی‌تست مستقل استفاده شد.

نتایج

از ۴۹۸ بیمار، میانگین سنی زنان مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات ناباروری مهر شهر رشت $32/4 \pm 6/99$ ساله بود به طوری که کمینه سن ۱۷ و بیشینه آن ۵۲ ساله بود. بیشتر نمونه‌ها دارای اضافه وزن بودند (۳۷/۱ درصد) و در گروه ۲۵-۲۹/۹ قرار داشتند. میانگین BMI $26/9$ بود. بیشترین درصد مراجعه‌کننده‌ها دیپلم (۳۱ درصد) و کمترین آنها بی‌سواد (۶/۹ درصد) بودند. میانگین سال‌های نازایی $7/60$ بود و ۲۹/۹ درصد واحدهای پژوهش بین ۳ تا ۶ سال نازایی

علت‌های مختلف نازایی استفاده می‌شود و میزان موفقیت آن باشد مانند IVF (۷).

نسبت جنسی به نسبت میان نرها و ماده‌ها در یک جمعیت گفته می‌شود. در انسان، به طور معمول نسبت جنسی ۱۰۵ پسر به ۱۰۰ دختر در نظر گرفته می‌شود، که به آن به طور چکیده نسبت ۱۰۵ می‌گویند. با این حال، در جوامع انسانی، نسبت جنسی در هنگام تولد یا در نوزادان می‌تواند به شکل چشمگیر انحراف داشته باشد که به دلیل سقط وابسته به جنس است (۸). در انسان جنسیت نوزاد بستگی به لقاح کروموزوم X یا Y اسپرم با تخمک است. تئوری مندلی نسبت جنس پسر به دختر را ۵۰ درصد عنوان می‌کند (۹).

نخستین ICSI موفق در خرگوش صورت گرفت و پس از آن اولین ICSI موفق در انسان در سال ۱۹۹۲ انجام شد. روش‌های کمک باروری به طور گسترده در جهان بکار رفته اما نسبت جنس پسر به دختر در هر مطالعه متفاوت بوده است (۹-۱۰).

نسبت جنسیت در ICSI بستگی به ژنتیک و عوامل تاثیرگذار دوران پره‌نااتال دارد. در یک مطالعه کوهورت در دانمارک نسبت نوزاد پسر جنین فریز ۵۷ درصد و جنین تازه ۴۸/۹ درصد بود. در گزارش‌های پیشین نوزاد پسر کاهش یافته بود که علت آن روشن نیست. کشت و جدا کردن اسپرم هنگام ICSI و دستکاری جنین هنگام کشت بر جنسیت نوزاد تاثیرگذار بود (۱۱).

تحقیقی توسط دین و دیگران در نیوزیلند استرالیا با عنوان تاثیر روش‌های کمک باروری بر جنسیت نوزاد صورت گرفت. نتیجه بر ۱۳۳۶۸ نوزاد بین سال‌های ۲۰۰۲ الی ۲۰۰۶ انجام شد. میزان کل تولد نوزاد پسر ۵۱/۳ درصد بود. ارتباط معنی‌دار بین روش‌های کمک باروری و جنسیت نوزاد بدست آمد. میزان تولد نوزاد پسر در IVF (۵۳ درصد) بیش از ICSI (۵۰ درصد) بود (۱۰).

در تحقیقی دیگر توسط مالوف و دیگران بر ۱۰۶۰۶۶ نوزاد در تکنولوژی کمک باروری در انگلیس نشان داد که میزان تولد نوزاد پسر در IVF بیش از ICSI بوده است (۱۲).

در سال ۱۹۸۹ تاجر و دیگران گزارش کردند که با IVF به‌طور معنی‌دار میزان بالاتری تولد نوزاد پسر دنیا

افزایش سن میزان باروری کاهش پیدا کرد. هیچیک از متغیرهای سن، BMI، سال‌های نازایی، علت نازایی و نوع جنین با جنسیت ارتباط معنادار نداشت (جدول ۱). بیشتر جنس جنین در حاملگی تک قلوئی و چند قلوئی مذکر بود (جدول ۲).

داشتند. علت نازایی در ۷۰/۷ درصد مربوط به هر دو عامل زنانه و مردانه بود. ۷۸/۹ درصد آنها جنین تازه و ۲۱/۱ درصد آنها جنین فریز شده دریافت کرده بودند. براساس آزمون آماری T-independent سن با میزان باروری ارتباط معنی‌دار ($P=0/012$) و براساس آزمون پیرسون همبستگی منفی داشت ($r=0/115$) به صورتی که با

جدول ۱. مقایسه توزیع متغیرهای مورد بررسی در بین دو گروه نوزادان پسر و دختر حاصل از ICSI

متغیر	پسر	دختر	P value
سن	۳۱/۵۷±۷/۰۶	۳۱/۶۵±۶/۱۰	۰/۹۳۳
BMI	۲۶/۴۶±۳/۹۸	۲۷/۸۱±۶/۹۱	۰/۱۰۵
سال‌های نازایی	۶/۳۳±۵/۴۳	۷/۱۷±۵/۳۳	۰/۲۸۱
علت نازایی	زنانه	۱۶(۵۱/۶)	۱۵(۴۸/۴)
	مردانه	۱۷(۴۴/۷)	۲۱(۵۵/۳)
نوع جنین	زنانه و مردانه	۷۱(۵۷)	۵۳(۴۳)
	تازه	۸۳(۵۳/۹)	۷۱(۴۶/۱)
فریز	۲۰(۵۱/۳)	۱۹(۴۸/۷)	۰/۷۷۶

جدول ۲. توزیع فراوانی مطلق و نسبی نسبت جنس نوزادان ICSI زنان مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات ناباروری مهرشهر رشت در سال ۱۳۹۳

تعداد جنین	جنس	
	دختر تعداد(درصد)	پسر تعداد(درصد)
تک قلوئی	۴۸(۵۹)	۵۲(۶۴)
چند قلوئی تک جنسی*	۴۰(۱۲)	۶۰(۱۸)
چند قلوئی دو جنسی*	۴۷(۵)۱۹	۵۲(۵)۲۱

* شامل حاملگی دو قلوئی و سه قلوئی است.

کاهش پیدا می‌کند. همسو با این مطالعه در دیگر مطالعات نیز با افزایش سن میزان باروری کاهش نشان می‌داد چنانچه در مطالعه مهرافزا و همکاران، میزان بارداری با ICSI به طور معنی‌دار توسط زنان در سن بالا کاهش می‌یافت (۱۶). تحقیقات کلمنتی و دیگران (۲۰۰۷) نیز نشان داده‌است که در طی یک میانگین پرئود ۱/۵ ساله، زنان با سن ۴۰ ساله یا بیشتر، ۱/۴ برابر زنان زیر ۳۰ سال IVF/ICSI شدند (۱۷). تحقیقات توسط ایکمانس و همکاران در هلند نشان داد که میزان بارداری با ICSI پس از سن ۳۵ سالگی در سنجش با کمتر از ۳۵ سالگی به شدت کاهش می‌یابد (۴). مطالعه استولویک و همکاران نشان داد که زنان کمتر از ۳۵ ساله در مقایسه با زنان مسن‌تر ۱/۸ برابر بیشتر میزان بارداری

جدول فوق نشان می‌دهد براساس آزمون T-TEST جنسیت با سال‌های نازایی ($P=0/281$) و BMI ($P=0/105$) و سن مادر ($P=0/933$) ارتباط آماری معنی‌دار ندارد و نیز براساس آزمون کای دو نیز جنسیت با نوع جنین (فریز و یا تازه) ($P=0/776$) و با علت نازایی ($P=0/414$) ارتباط آماری معنی‌داری نداشت.

جدول فوق نشان می‌دهد که در جنین‌های تک‌قلو و چندقلو تک جنسی و دو جنسی نسبت پسر زیادتر دیده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

براساس مطالعه ما سن با میزان بارداری ارتباط معنی‌دار دارد ($P<0/05$) به صورتی که با افزایش سن، میزان باروری

تکقلو ۵۲ درصد، چندقلویی تکجنسی ۶۰ درصد و چندقلویی دوجنسی ۵۲/۵ درصد بوده است. همسوی مطالعه ما در تحقیق باندول و همکاران (۱۹۹۶) نیز از ۸۷۷ کودک حاصل از ICSI، ۴۴۸ مذکر و ۴۲۹ مونث بود (۱۵). در صورتی که مطالعه سیرکل و دیگران نشان داد که نسبت جنسیت بین متولدین پسر و دختر حاصل از ICSI ۵۰ درصد بوده است (۲۳). در سال ۲۰۰۰ غزوی و دیگران به طور معنی دار میزان بیشتر نوزاد دختر در ICSI را گزارش کردند (۶۱/۷ درصد) (۱۴). در سال ۱۹۸۹ تاچر و دیگران گزارش کردند که پس از IVF به طور معنی دار میزان بالاتر تولد نوزاد پسر رخ داد (۶۴/۱ درصد) (۱۳). در تحقیق دین و دیگران میزان کل تولد نوزاد پسر ۵۱/۳ درصد بود. ارتباط معنی دار بین روش های کمک باروری و جنسیت نوزاد دیده شد. میزان تولد نوزاد پسر در IVF (۵۳ درصد) بیش از ICSI (۵۰ درصد) بود (۱۰). در تحقیقی دیگر توسط مالوف و دیگران بر ۱۰۶۰۶۶ نوزاد در تکنولوژی کمک باروری در انگلیس نشان داده شد که میزان تولد نوزاد پسر در IVF بیش از ICSI است (۱۲). دیگر تحقیقات نیز همچنین میزان بیشتر پسر پس از IVF و میزان بیشتر دختر بعد از ICSI بدست آوردند، گرچه یافته ها معنی دار نبود.

سپاسگزاری و سپاسداری

بدینوسیله از سرکار خانم دکتر معصومه اصغرینیا و سرکار خانم دکتر مرضیه مهرافزار و سایر همکاران محترم مرکز تحقیقات ناباروری مهر که در پژوهش نهایت همکاری را مبذول داشتند سپاسگزاری می شود. نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

داشتند (۱۸). پانديان و همکاران نشان دادند میزان موفقیت بارداری با ICSI با افزایش سن در هر سال کاهش می یابد (۱۹). سنتیکایا و همکاران گزارش کردند که میزان بارداری و تولد زنده با ICSI در ۴۳ و ۴۴ سالگی به ترتیب ۸/۳ درصد و ۵/۳ درصد بوده است. بارداری در زنان ۴۵ ساله و بالاتر اتفاق نیفتاده بود (۲۰). در مطالعه لو و همکاران، احتمال موفقیت ICSI موفق با افزایش سن مادر به میزان چشمگیر کاهش می یافت (۲۱).

در حال حاضر تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم ICSI برای موارد بی شمار با علت های مختلف نازائی استفاده می شود (۷). نتایج تحقیق ما نشان داد که هیچیک از متغیرهای سن، BMI، سال ها و علت نازایی و نوع جنین (فریز یا تازه) با جنسیت ارتباط معنی دار ندارد. همسوی مطالعه ما در مطالعه دیگر، نسبت جنسیت در علت های نازائی با حاملگی ICSI اختلاف معنی داری نداشت (مردانه ۴۷ درصد و فاکتور لوله ای ۵۳ درصد) $P=0/3$ و همچنین، تعداد، حرکت و مورفولوژی طبیعی اسپرم اختلاف معنی داری در نسبت دختر و پسر نداشت (۲۲). در پژوهش سیرکل و دیگران سن با جنسیت ارتباط معنی دار نداشت (۲۳) $(P>0/05)$. در صورتی که کاهش تولد پسر بعد از حاملگی با ICSI همراه با نازائی با علت مردانه بوده است (۲۴-۱۵). جنسیت در ICSI بستگی به ژنتیک و عوامل تاثیرگذار دوران پره ناتال دارد. در یک مطالعه کوهورت در دانمارک نسبت نوزاد پسر جنین فریز ۵۷ درصد و جنین تازه ۴۸/۹ درصد بود (۱۱).

نتایج مطالعه ما نشان داد که درصد جنین های متولد شده پسر بیش از دختر و به این صورت که در حاملگی های

منابع

- Speroff L, Fritz AM. Clinical gynecology endocrinology and infertility. 7th Edition. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 30-32.
- Berek JS. Berek and Novak's gynecology. 15th Edition. USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 750-900.
- Vaillancourt C, Julie L. Pregnancy Disorders and Perinatal Outcomes. USA: Bentham Science Publishers; 2012:3-88.
- Eijkemans MJC, Lintsen AME, Hunault CC, Bouwmans CAMB, Hakkaart L, Braat DDM, Habbema JDF. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a National Prospective Cohort study. Human Reproduction 2007; 23(7): 1627-1632.
- Haj Shafiha M, Salary Lak Sh, Rafiey S, et al. 15 Study the Relationship Between age, Cause of Infertility and the Number of Fetuses with Ectopic Pregnancy and Multiple Pregnancies in Infertile Couples Treated Intracytoplasmic Sperm Injection

Journal of Guilan University of Medical Sciences 1389;20(78): 8-15. [Text in Persian]

6. Strauss JF, Barbier RL. Reproductive Endocrinology: Expert Consult. 6th Edition. Philadelphia; Elsevier, 2009: 893.
7. Gordon DJ, Imattina MD. 100 Questions and Answers about Infertility. Second Edition. London; Jones & Bartlett Publishers, 2011: 274.
8. Coney NS, Mackey WC. The Woman as Final Arbiter: a Case for the Facultative Character of the Human sex Ratio. Journal of Sex Research 1998; 35: 169-175.
9. Amanda S, Setti, Rita CS, Figueira Daniela PAF, AssumptoIaconelli B, Borges E. Gender incidence of intracytoplasmic morphologically Selected Sperm Injection-derived Embryos: a Prospective Randomized study. Reproductive BioMedicine .2012; 24(4): 420-423.
10. Dean JH, Chapman MG, Sullivan EA. The effect on Human Sex ratio at Birth by Assisted Reproductive Technology (ART) Procedures--an Assessment of Babies born Following Single Embryo Transfers, Australia and New Zealand, 2002-2006. BJOG 2006; 117(13):1628-34.
11. Huang HF, Sheng JZ. Gamete and Embryo-fetal Origins of Adult Diseases. new York London: Springer Dordchet Heidelberg. 2014; 212- 222.
12. Maalouf WE, Mincheva MN, Campbell BK, Hardy IC Effects of Assisted Reproductive Technologies on Human Sex Ratio at Birth. Fertil Steril. 2014; 101(5):1321-5.
13. Thatcher SS, Restrepo U, Lavy G, DeCherney AH. In-vitro fertilisation and sex ratio. Lancet 1989; 333:1025-6.
14. Ghazzawi IM, Sarraf M, Alhasani S. Children born after ICSI: Are We Altering Sex Ratio?. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70(2): 66.
15. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 Infants Born After ICSI (1991-1999) and of 2995 Infants Born After IVF (1983-1999). Hum Reprod 2002; 17:671-94.
16. Mehrafza M, Asgharnia M, Heidarzadeh A, Oudi M, Rezasefat A, Hossaini A. The Role of

Endometrial Thickness on Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes. J Reprod Infertil 2006; 7(2): 117-24.

17. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Hemminki E. Resource Allocation of invitro Fertilization: a Nationwide Register-based Cohort Study. BMC Health Serv Res 2007; 7: 210.
18. Stolwijk AM1, Wetzels AM, Braat DD. Cumulative Probability of Achieving an Ongoing Pregnancy After Invitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection According to a Woman's age, Subfertility Diagnosis and Primary or Secondary Subfertility. Hum Reprod 2000; 15: 203-9.
19. Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of Fetus for Transfer After IVF and ICSI: a Cochrane review. Human Reprod. 2005; 20:2681-7.
20. Cetinkaya MB, Siano LJ, Benadiva C, Sakkas D, Patrizio P. Reproductive outcome of Women 43 years and Beyond Undergoing ART Treatment with Their own Oocytes in Two Connecticut University Programs. J Assist Reprod Genet 2013; 30:673-8.
21. Lu H, Peng F, Chen S, Chiu B, Yeh S. The Outcomes of Intracytoplasmic Sperm Injection and Laser Assisted Hatching in Women Undergoing in Vitro Fertilization are Affected by the Cause of Infertility. Int J Fertil Steril 2014; 9(2): 1-22.
22. Christianson MS, Yates MM, Hubayter ZR, Reigart LY, Zhao EE. Wallach. Intracytoplasmic Sperm Injection for Male Factor Infertility: Effects on Gender of Offspring. Fertility and Sterility 2009; 91(3); 12.
23. Cirkel C, König IR, Schultze-Mosgau A, Beck E, Neumann K, Griesinger G. The use of Intracytoplasmic Sperm Injection is Associated with a Shift in the Secondary Sex Ratio. Reprod Biomed Online. 2018 Dec; 37(6):703-708.
24. Scott J, Ryan JP. Sex ratio of Infants Born Following Blastocyst Culture. Hum Reprod 2006; 21(1): 16.