

مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره هشتم، شماره اول، بهار ۱۳۸۸، ۴۷-۳۷

نمانگرهای پاسخ تخدمانی در تحریک تخمک‌گذاری جهت سیکل لقاح خارج رحمی

صدیقه اسماعیلزاده^۱، محبوبه فرامرزی^{۲*}

دربافت مقاله: ۸۶/۹/۳ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۶/۱۲/۱۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۷/۹/۷ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۲/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: پاسخ ضعیف تخدمان به داروهای محرک تخمک‌گذاری از مهم‌ترین مشکلات روش‌های کمک باروری است. هدف این مطالعه شناسایی فاکتورهای مؤثر بر پاسخ تخدمانی به گنادوتروپین در سیکل درمانی (In Vitro Fertilization) IVF بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی- تحلیلی بر روی ۳۰۶ زن زیر ۴۰ سال که برای اولین بار در مرکز ناباروری فاطمه‌الزهرا (س) با بل تحت درمان IVF قرار گرفتند، انجام شد. پاسخ‌دهندگان براساس تعداد فولیکول‌های غالب به سه گروه پاسخ ضعیف، طبیعی و بالا تقسیم شدند و فاکتورهای مؤثر احتمالی بر پاسخ تخدمانی در آن‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین سن زنان در پاسخ‌دهندگان ضعیف و طبیعی، بیشتر از پاسخ‌دهندگان بالا بود. میانگین طول مدت ناباروری، سطح FSH و LH پایه روز دوم سیکل، تعداد آمپول‌های گنادوتروپین تجویز شده و طول مدت تحریک تخدمانی در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین تعداد اتوسیت‌های استخراج شده در سه گروه پاسخ‌دهندۀ ضعیف تخدمانی ($1/79 \pm 2/73$)، طبیعی ($3/3 \pm 6/62$) و بالا ($8/62 \pm 5/14$) به طور معنی‌داری متفاوت بود. در آنالیز رگرسیون چند متغیره، طول مدت ناباروری و سطح LH پایه روز دوم سیکل از متغیرهای مستقل پیش‌گویی‌کننده باروری تخمک بودند.

نتیجه‌گیری: در آنالیز رگرسیون چند متغیره، نمانگرهای پاسخ تخدمانی به جز LH روز دوم سیکل و طول مدت ناباروری، معیار قابل پیش‌بینی بر باروری تخمک نبودند، بنابراین انتخاب ورود زنان به سیکل درمانی IVF بر اساس معیارهای پاسخ تخدمانی به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

واژه‌های کلیدی: لقاح خارج رحمی، تحریک تخمک‌گذاری، پاسخ تخدمانی

۱- کارشناس ارشد آموزشی مامایی و دانشجوی دکتری روانشناسی دانشگاه تربیت مدرس تهران، دانشکده پزشکی با بل (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی زنان و زایمان، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری فاطمه‌الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی با بل تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۳۴۶۹۵، فاکس: ۰۳۲۶۴۹۲۵، پست الکترونیکی: mahbob330@yahoo.com

مقدمه

سیکل‌های موفقیت‌آمیز و شکست خورده قبلی، با سرانجام IVF مرتبط است [۱۴]. از طرفی، مقدار آغازین هورمون‌های تحریک‌کننده در سیکل دوم IVF نیز براساس پاسخ قبلی به تحریک تخدمانی است [۱۵]. هر چند مطالعات زیادی در ارتباط با پاسخ تخدمانی انجام شده است، اما مشکلات مهم متداولی از قبیل بررسی یک عامل مؤثر [۱۶-۱۷]، [۱۱، ۱۶-۱۷] و یا تعداد معده‌ی از عوامل تأثیرگذار [۱۸-۱۹] در آن‌ها مشاهده می‌شود. تنوع به کارگیری تعاریف متعدد از پاسخ ضعیف تخدمانی نیز از معضلات دیگر در تحقیقات است. برخی از محققین در تعریف پاسخ ضعیف تخدمانی از تعداد فولیکول غالب [۲۰-۲۲] و بعضی دیگر از سطح FSH فاز فولیکولی [۲۴-۲۶]، حداکثر مقدار استروژن [۲۷-۲۸]، مقدار کل گناندوتروپین [۲۰، ۲۵]، طول مدت درمان با گناندوتروپین [۲۰، ۲۶] و یا تعداد ااووسیت‌های استخراج شده [۲۱، ۲۹] استفاده کرده‌اند. غالباً تحقیقات پاسخ تخدمانی، بر پاسخ‌دهندگان ضعیف مرکز شده است و به پاسخ‌دهندگان بیش از اندازه توجهی نشده است. در معده‌ی مواردی بررسی همزمان سرانجام پاسخ‌دهندگان ضعیف و بیش از اندازه صورت گرفته است.

در این تحقیق با مقایسه سه گروه پاسخ‌دهنده ضعیف، نرمال و بالا سیکل IVF، تأثیر عوامل متعدد مؤثر بر پاسخ تخدمانی از قبیل سن، علت ناباروری، طول مدت ناباروری، میزان FSH و LH پایه، مقدار مصرف هورمون‌های گناندوتروپینی و طول مدت تحریک بررسی شده است. سپس سرانجام IVF با تعداد اovoسيت استخراج شده، تعداد جنین منتقل شده و میزان باروری در سه گروه پاسخ‌دهندگان ضعیف و نرمال و بالا مقایسه گردیده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی- تحلیلی با استفاده از اطلاعات پرونده بیماران مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی درمانی

میزان موفقیت در روش‌های درمانی کمک باروری Assisted Reproductive (ART) Technology به عوامل متعددی همچون انتخاب پروتکل مناسب و اجرای صحیح تحریک تخدمان، پاسخ مناسب تخدمانی به تحریک هورمونی و تعداد کافی اovoسيت in vitro fertilization (IVF) با شکست بالاتر، تعداد اovoسيت آسپیره پایین‌تر، تعداد جنین انتقال یافته کمتر و در نتیجه احتمال حاملگی پایین‌تر همراه است [۱].

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که پاسخ تخدمانی تا حدی قابل پیش‌گویی است. در برخی از بررسی‌ها، سن بالای زن و کاهش پاسخ تخدمانی به تحریک گناندوتروپینی، با افزایش میزان شکست IVF همراه بوده است [۲]. افزایش سن با کاهش ذخیره تخدمان و افت کیفیت اovoسيت همراه است که موجب کاهش اندازه و یا فعالیت فولیکول‌های پاسخ‌دهنده به تحریک گناندوتروپینی می‌شود [۳]. سن به تنها یک پیش‌گویی کننده ضعیف سرانجام IVF است و برخی از مطالعات نشان می‌دهند که سطوح FSH پایه نسبت به سن به تنها یک معیار پیش‌گویی کننده بهتری است [۴]. عوامل دیگر از قبیل، جریان خون فولیکولی [۵]، حجم تخدمانی [۶]، تعداد فولیکول‌های حفره‌ای [۷-۸]، ارزیابی جریان خون استرومایی تخدمان [۹] نشانگرهای هورمونی LH [۱۰]، استرادیول (E2) [۱۱] و اینهیبین B [۱۲] را می‌توان به عنوان پیش‌گویی کننده پاسخ تخدمانی نام برد.

تعیین عوامل مؤثر بر پاسخ تخدمانی و سرانجام پاسخ‌دهندگان ضعیف از نظر پیش‌گویی میزان موفقیت و یا عدم موفقیت سیکل‌های بعدی IVF حائز اهمیت است. برخی از بررسی‌ها نشان می‌دهند که تاریخچه قبلی IVF از قبیل تعداد سیکل‌های درمانی قبلی [۱۳] و تعداد

سونوگرافی نرمال، تجویز گنادوتروپین‌ها آغاز می‌گردد. مقدار آغازین گنادوتروپین‌های ادراری روزانه ۲-۴ آمپول FSH-LH (۷۵ واحد بر میلی‌لیتر) بر اساس سن بیمار، غلظت FSH پایه، ظاهر تخدمان‌ها (تعداد فولیکول‌های حفره‌ای پایه) بوده است [۳۱]. این مقدار تا روز ۶ ادامه پیدا کرده و سپس با انجام سونوگرافی واژینال پاسخ فولیکولی تعیین شده است. به منظور ارزیابی اندازه، تعداد و کیفیت فولیکول‌ها، سونوگرافی واژینال هر ۳-۴ روز یک بار انجام شد. در صورتی که پاسخی مشاهده نمی‌شد، مقدار گنادوتروپین به ۱-۲ آمپول روزانه هر ۳-۴ روز افزایش می‌یافتد تا شواهدی از پاسخ و یا مقدار حداکثر به دست آید. میزان ۸ آمپول روزانه، به عنوان حداکثر مقدار دوز ماکزیمم در نظر گرفته می‌شود [۳۲]. به محض دریافت پاسخ تخدمانی، درمان بدون افزایش مقدار ادامه می‌یافتد تا زمانی که بزرگترین فولیکول به ۱۶-۱۸ میلی‌متر می‌رسید که در این زمان ۱۰۰۰۰ واحد گنادوتروپین به طور عضلانی تزریق می‌گردید و بعد از ۳۶ ساعت تحت بیهوشی و با هدایت سونوگرافی استخراج اwooسيت‌ها از تخدمان انجام می‌شد. اwooسيت‌های استخراج شده با اسپرم‌ها ترکیب شدند. با این پروتکل تحیریک بیش از اندازه تخدمانی کنترل شده بود. در این بیماران فقط یک مورد سندرم افزایش پاسخ تخدمانی (OHSS) مشاهده گردید.

ارزیابی باروری تخمک ۱۵-۱۸ ساعت پس از تلقیح صورت گرفت. اwooسيت‌هایی که حاوی ۲ هسته بودند (PN ۲) به عنوان باروری مثبت در نظر گرفته شدند و اwooسيت‌های ۳ PN و یا ۱ PN ۱ کنار گذاشته شدند. ارزیابی حاملگی ۱۵-۱۶ روز پس از تجویز گنادوتروپین انجام شده است.

آنالیز آماری با نرم‌افزار (۱۰) SPSS انجام شد و مقایسه میانگین متغیرهای سن، طول مدت ناباروری،

ناباروری حضرت فاطمه‌الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی بابل در طی سال‌های ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۴ انجام شد. افراد مورد مطالعه زنانی بودند که برای اولین بار وارد سیکل IVF می‌شدند و دارای قاعدگی مرتب (۲۱-۳۵ روز)، سن کمتر از ۴۰ سال و دو تخدمان سالم بودند. زنانی که کیست تخدمانی، تخدمان‌های غیر قابل بررسی و یا اختلالات اندوکرین داشتند، از مطالعه حذف شدند.

پس از به کارگیری معیارهای ورودی و خروجی، ۳۰۶ زن وارد مطالعه شدند. براساس تعداد فولیکول‌های غالب، نمونه‌ها به سه گروه پاسخ ضعیف، نرمال و بالا تقسیم گردیدند. (۴ فولیکول و یا کمتر پاسخ ضعیف، ۱۴ - ۵ فولیکول پاسخ مناسب، ۱۵ فولیکول و یا بیشتر تحت عنوان پاسخ بالا در نظر گرفته شد [۱۵]). با توجه به این که مطالعه گذشته‌نگر و با استفاده از اطلاعات پرونده بیماران بود، ملاحظات اخلاقی محترمانه بودن نام و اطلاعات شخصی افراد رعایت شد.

کلیه زنان از پروتکل یکسان درمانی IVF بهره می‌گرفتند. در این مرکز، بیماران روز دوم سیکل خودبخودی قبل از IVF مراجعه نموده و تاریخچه بالینی و اطلاعات به صورت شفاهی و نوشتاری از آن‌ها اخذ گردیده و به منظور ارزیابی سطوح هورمون‌های FSH و LH نمونه خون گرفته می‌شد. کلیه آزمایشات در آزمایشگاه مرکز انجام شده است. پس از اخذ نمونه وریدی، سونوگرافی واژینال با دستگاه EAOTE-AU:350 FUKUDA و پروف ۵ میلی‌هرتز توسط متخصص زنان، زایمان و ناباروری به منظور رد اختلالات تخدمانی انجام شد. در تمام بیماران از پروتکل استاندارد طولانی مدت عدم حساسیت‌زایی هیپوفیز با تجویز آنالوگ‌های GnRH (Leuprolide acetate) در اواسط فاز لوتنال استفاده شده است [۳۰]. معمولاً یک هفت‌هفته پس از شروع قاعدگی ایجاد می‌شود که در روز ۳ پس از انجام

۱۷۶)٪.۱۶/۳) پاسخ بالا داشتند. وقوع باروری کلینیکی مورد (۰.۵۷٪) بود.

جدول ۱ متغیرهای مؤثر بر پاسخ تخدمانی را در سه گروه پاسخدهندگان ضعیف، طبیعی و بالا نشان می‌دهد. میانگین سن زنان در سه گروه پاسخدهندگان ضعیف، طبیعی و بالا به ترتیب عبارت بود از: $۲۹/۴۱ \pm ۵/۴$ و $۲۹/۴۱ \pm ۵/۶$ و $۲۹/۰۷ \pm ۵/۷$ که آزمون آماری ANOVA یک طرفه اختلاف معنی‌داری را بین سه گروه نشان داد ($p=0.02$). آزمون توکی مشخص کرد که بین میانگین سن زنان در گروه‌های پاسخدهندگان ضعیف و بالا ($p=0.04$) و پاسخدهندگان طبیعی و بالا ($p=0.02$) اختلاف معنی‌داری وجود دارد. میانگین سن زنان در دو گروه ضعیف و طبیعی اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۱ همچنین نشان می‌دهد که میانگین طول مدت ناباروری، سطح FSH و LH پایه ۲ در سه گروه پاسخدهندگان ضعیف و طبیعی و بالا اختلاف معنی‌داری نداشت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که میانگین تعداد آمپول‌های گنادوتروپین مصرفی و همچنین طول مدت تحریک تخدمانی جهت رسیدن به پاسخ مطلوب، در سه گروه پاسخ ضعیف و طبیعی و بالا اختلاف معنی‌داری نداشت.

میزان LH، تعداد آمپول گنادوتروپین، طول مدت تحریک تخدمانی، تعداد اووسیت‌های استخراج شده و تعداد جنین‌های منتقل شده در سه گروه پاسخدهندگان ضعیف، طبیعی و بالای تخدمانی توسط تست آماری Anova یک طرفه انجام شد. به منظور تعیین زوج میانگین‌های با اختلاف معنی‌داری آنالیز واریانس، آزمون توکی به کار گرفته شد. ارتباط باروری تخمک و پاسخ تخدمانی با آزمون مجذور کای سنجیده شد. از آنالیز آماری رگرسیون چند متغیره با روش قدم به قدم رو به عقب به منظور تعیین پیش‌گویی کنندگان باروری تخمک استفاده گردید. در تمام موارد تجزیه و تحلیل، $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۳۶۳ مورد بررسی، ۳۰۶ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند. میانگین سن زنان $۲۸/۷۶ \pm ۵/۵$ و میانگین سن همسران آن‌ها $۳۴/۷ \pm ۵/۸$ سال بود. متوسط طول مدت ناباروری در زنان $۷/۵۶ \pm ۴/۸$ سال بود. از نظر علت ناباروری، $۴/۳۰$ ٪ زنانه، $۹/۳۷$ ٪ مردانه و $۹/۳۱$ ٪ زنانه - مردانه بود.

گروه مورد مطالعه بر اساس تعداد فولیکول‌های غالب تخدمانی در پاسخ به تجویز گنادوتروپین، ۴۹ نفر (۰.۱۶٪) پاسخ ضعیف، ۲۰۷ نفر (۰.۶۷٪) پاسخ طبیعی، ۵۰ نفر

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مؤثر بر پاسخ تخدمانی در سه گروه پاسخدهندگان تحریک تخدمانی ضعیف، طبیعی و بالا در سیکل لقاح آزمایشگاهی

| متغیر | گروه پاسخ دهنده | میانگین \pm انحراف معیار | میانگین \pm انحراف معیار | میانگین \pm انحراف معیار | آماره F | P-Value |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|---------|
| | | بالا | طبیعی | ضعیف | | |
| سن (سال) | سن (سال) | $۲۹/۰۷ \pm ۵/۶$ | $۲۹/۴۱ \pm ۵/۴$ | $۲۹/۴۱ \pm ۵/۸$ | $۳/۹۴$ | 0.02 |
| طول مدت ناباروری (سال) | طول مدت ناباروری (سال) | $۸/۶۷ \pm ۴/۷۲$ | $۸/۴۹ \pm ۴/۹۹$ | $۸/۷۳ \pm ۴/۲۴$ | $۲/۰۳$ | 0.12 |
| FSH(IU) | FSH(IU) | $۸/۷۶ \pm ۶/۵۱$ | $۸/۰۷ \pm ۱/۱۱$ | $۳/۷۹ \pm ۱/۶۳$ | $۰/۷۳$ | 0.48 |
| LH(IU) | LH(IU) | $۱۱/۵۹ \pm ۱/۷۶$ | $۱۴/۷ \pm ۹/۹۲$ | $۸/۹۳ \pm ۵/۲۵$ | $۰/۲۰$ | 0.81 |
| تعداد آمپول گنادوتروپین | تعداد آمپول گنادوتروپین | $۳۹/۹۰ \pm ۱۹/۷۶$ | $۳۸/۷۲ \pm ۱۷/۸۱$ | $۳۴/۱۶ \pm ۱۳/۵۹$ | $۱/۶۵$ | 0.19 |
| طول مدت تحریک تخدمانی (روز) | طول مدت تحریک تخدمانی (روز) | $۱۴/۰۲ \pm ۸/۳۶$ | $۱۳/۲۳ \pm ۵/۱۸$ | $۱۴/۷۲ \pm ۳/۴۵$ | $۱/۵۸$ | 0.20 |

ضعیف نسبت به پاسخدهندگان بالا تعداد اwooسیت‌های استخراج شده پایین‌تر است ($p=0.000$).

جدول ۲ همچنین نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری در تعداد جنین‌های منتقل شده بین سه گروه وجود دارد. به طوری که میانگین تعداد جنین‌های منتقل شده در پاسخدهندگان ضعیف به طور معنی‌داری از پاسخدهندگان طبیعی و همچنین پاسخدهندگان بالا کمتر بود اما میانگین تعداد جنین‌های منتقل شده بین دو گروه پاسخ طبیعی و پاسخ بالا اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۲ سرانجام پاسخ تخدمانی را در سه گروه پاسخدهنده نشان می‌دهد. میانگین تعداد اwooسیت‌های استخراج شده در گروه پاسخ دهنده ضعیف $2/73 \pm 1/79$ طبیعی $6/62 \pm 3/30$ و بالا $14/80 \pm 5/62$ بود که آزمون آماری ANOVA یکطرفه اختلاف معنی‌داری را در سه گروه نشان داد ($p=0.000$). آزمون توکی مشخص کرد که به طور معنی‌داری میانگین تعداد اwooسیت‌های استخراج شده در گروه پاسخدهندگان ضعیف نسبت به دو گروه دیگر کمتر بود ($p=0.000$). علاوه بر این، در پاسخدهندگان

جدول ۲ - مقایسه سرانجام پاسخ تخدمانی در سه گروه پاسخ دهنده تحریک تخدمانی ضعیف، طبیعی و بالا در سیکل لقاح آزمایشگاهی

| P-Value | F-آماره | بالا | ضعیف | | | گروه پاسخدهنده |
|---------|---------|-----------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | | میانگین \pm انحراف معیار | میانگین \pm انحراف معیار | میانگین \pm انحراف معیار | |
| ۰/۰۰۰ | ۱۴۴/۹ | $14/8 \pm 5/62$ | $6/62 \pm 3/30$ | $2/73 \pm 1/79$ | | تعداد اwooسیت‌های استخراج شده |
| ۰/۰۰۱ | ۷/۱۰ | $1/22 \pm 0/42$ | $1/34 \pm 0/48$ | $1/058 \pm 0/05$ | | تعداد جنین منتقل شده |

جدول ۳ نشان می‌دهد بین باروری تخمک و پاسخ تخدمانی ارتباط معنی‌داری وجود داشت. آزمون مجذور کای در متغیر دوتایی نشان داد که تخمک بارور شده در پاسخدهندگان ضعیف کمتر از پاسخدهندگان طبیعی

($p=0.001$) و بالا ($p=0.000$) بود. همچنین، بارور شدن تخمک در گروه پاسخدهندگان طبیعی کمتر از پاسخدهندگان بالا بود ($p=0.02$).

جدول ۳ - مقایسه باروری کلینیکی تخمک در پاسخ دهندهان تحریک تخدمانی در سیکل لقاح آزمایشگاهی

| پاسخ تخدمانی | | | | | | | | | | |
|--------------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|--------|
| جمع | | بالا | | طبیعی | | ضعیف | | تعداد | | باروری |
| درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | دارد |
| ۵۷ | ۱۷۶ | ۷۴ | ۳۷ | ۵۸ | ۱۲۰ | ۳۸/۸ | ۱۹ | | | ندارد |
| ۴۳ | ۱۳۰ | ۲۶ | ۱۳ | ۴۲ | ۸۷ | ۶۱/۲ | ۳۰ | | | دارد |
| ۱۰۰ | ۳۰۶ | ۱۰۰ | ۵۰ | ۱۰۰ | ۲۰۷ | ۱۰۰ | ۴۹ | | | جمع |

(آزمون χ^2 و $p=0.000$)

تحریک گنادوتروپین، تعداد فولیکول‌های غالب، و تعداد اووسیت‌های استخراج شده. جدول ۴ نتایج آنالیز رگرسیون چند متغیره پیشگویی کنندگان باروری تخمک در سیکل IVF را نشان می‌دهد. بر این اساس، طول مدت ناباروری و میزان LH با رابطه منفی مهم‌ترین پیشگویی کننده مستقل معنی‌دار وقوع باروری لقادیر کلینیکی بودند. اثرات سایر متغیرها ناچیز بود.

پس از بررسی عوامل مؤثر و سرانجام باروری کلینیکی در پاسخ‌دهندگان تخدمانی، به منظور تعیین مهم‌ترین پیشگویی کنندگان باروری تخمک در سیکل IVF، متغیرهای زیر وارد مدل آماری رگرسیون چند متغیره با روش قدم به قدم رو به عقب (Backward) شدند: سن زن، سن مرد، طول مدت ناباروری، میزان FSH پایه، میزان LH سرم، تعداد آمپول‌های گنادوتروپین، طول مدت

جدول ۴ - پیشگویی کنندگان باروری کلینیکی در سیکل IVF در روش رگرسیون چند متغیره

| P- Value | t | ضریب استاندارد B | ضرایب غیر استاندارد | | متغیرها |
|----------|----------|------------------|---------------------|--------|------------------|
| | | | B | SE | |
| .۰/۰۴۸ | - ۱/۸۰۱ | - .۰/۰۲۹ | - .۳/۰۴۹ | .۰/۰۰۲ | طول مدت ناباروری |
| .۰/۰۰۰ | - ۱۵/۰۲۹ | - .۰/۰۲۴۵ | - .۴/۴۶ | .۰/۰۰۰ | LH |

پاسخ‌دهنده ضعیف، ۶۰٪ طبیعی و ۱۰٪ پاسخ‌دهنده بیش از اندازه مشاهده شد [۳۷].

در مطالعه حاضر اثرات متغیر سن بر باروری تخمک قابل اعتماد بوده است. نتایج تحقیقات Tsagareishvili و همکاران نشان داد که در سنتین مختلف زنان ۳۰-۳۹ سال، پاسخ‌های کلینیکی به تحریک کنندگان گنادوتروپینی یکسان بود [۳۸]. در برخی از بررسی‌ها، در زنان مسن میزان باروری تخمک با غلظت اسپرم‌های نرمال مرد، کمتر از زنان جوان تر بود [۳۹].

نتایج مطالعه Todorovic - Popovic و همکاران با این بررسی مغایرت دارد به طوری که LH سرم به عنوان تست‌های پیشگویی کننده تعداد فولیکول آسپیره شده ارزش داشتند و بین FSH پایه و تعداد فولیکول آسپیره شده ارتباط معکوس وجود داشت [۱۵]. Penarrubia و همکاران هم‌سو با بررسی حاضر گزارش کردند که اندازه‌گیری LH سرم در تحریک تخدمانی با داروی rFSH^t پیشگویی کننده پاسخ تخدمانی نبود [۴۰]. در بررسی Nahum و همکاران ارزش FSH به عنوان

بحث

هر چند که توافق عمومی در مورد پاسخ تخدمانی به عنوان یک عامل مهم تعیین کننده میزان حاملگی وجود دارد، اما تعیین عوامل مؤثر و پیشگویی پاسخ تخدمانی مورد بحث است.

در این بررسی تعداد فولیکول کمتر از ۵ عدد به عنوان پاسخ فولیکولی ضعیف در نظر گرفته شد، اما در تحقیقات دیگر کمتر از ۲ فولیکول [۲۰، ۳۳] و یا ۳ فولیکول [۳۵-۳۴، ۲۷، ۲۱] و یا ۴ فولیکول [۲۸، ۲۲] به عنوان پاسخ‌دهنده ضعیف تخدمانی تعریف شده است. برخی از محققان دیگر نیز تعداد فولیکول کمتر از ۵ عدد را به عنوان پاسخ‌دهنده ضعیف تعریف کردند [۲۳، ۳۲، ۳۶]. در این تحقیق، از ۳۰۶ بیمار وارد شده به سیکل IVF، از نظر پاسخ تخدمانی به تجویز گنادوتروپین، ۱۶٪ پاسخ‌دهنده ضعیف، ۶۷/۶٪ پاسخ‌دهنده طبیعی و ۱۶/۴٪ پاسخ‌دهنده بالا بودند. در بررسی Bancsi و همکاران که پاسخ‌دهندگان ضعیف را با فولیکول -۴ و پاسخ‌دهندگان بالا را با فولیکول‌های بیش از ۲۰ عدد تعریف کردند، ۳۰٪

[۳۶]. در بررسی Kupka طول مدت ناباروری از عوامل تأثیرگذار بر میزان حاملگی بالی بود که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد [۱۴]. Templeton و همکاران نیز گزارش کردند که با افزایش طول مدت ناباروری، موفقیت IVF کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند [۴۹].

نتیجه‌گیری

در تعیین عوامل مؤثر بر پاسخ تخدمانی، بالا بودن سن زن تأثیر منفی بر پاسخ تخدمانی داشت. هرچند در آنالیز رگرسیون چندتایی، هیچ‌کدام از نشانگرهای پاسخ تخدمانی به جز LH روز دوم سیکل و طول مدت ناباروری، معیار قابل پیش‌بینی بر باروری تخمک نبودند، اما احتمالاً تأثیر طول مدت ناباروری بر باروری تخمک از طریق سن زن اعمال می‌شود. با توجه به این که تعداد ااووسیت‌ها عامل مستقل تأثیرگذار بر باروری تخمک نبودند، به نظر می‌رسد که کیفیت اovoosیت‌ها بر باروری تخمک از کمیت آن مهم‌تر باشد. این یافته‌ها ضمن این که استفاده مطلق از نشانگرهای روتین تخدمانی را جهت انتخاب زنان برای ورود به سیکل درمانی IVF زیر سؤال می‌برد، پیشنهاد می‌کند که در یک بررسی جامع آینده‌نگر نشانگرهای پاسخ تخدمانی با پروتکلهای مختلف درمانی تحریک تخمک‌گذاری مورد ارزیابی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری تمامی اعضای مرکز تحقیقات باروری و ناباروری فاطمه‌الزهرا (س) و همچنین از خانم فرزانه محمدی در خصوص خدمات کامپیوتری صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

پیش‌گویی‌کننده پاسخ تخدمانی کمتر از فولیکول حفره‌ای بود [۲]. هر چند در بعضی از بررسی‌ها افزایش مقدار گنداتزوپین موجب بهبود پاسخ تخدمانی شد [۴۰-۴۲]، اما در مطالعات دیگر موجب افزایش تعداد فولیکول‌های غالب تخدمانی نگردید [۴۳-۴۴].

Mendaz Lozano و همکاران وجود ارتباط بین پاسخ تخدمانی و تعداد اovoosیت استخراج شده را تأیید می‌کنند [۴۵]. هر چند که ارتباط بین اovoosیت استخراج شده و سرانجام لقادیر خارج رحمی نشان داده شده است [۴۶]، اما مطالعاتی نیز افزایش پاسخ تخدمانی را موجب افزایش تعداد اovoosیت‌های استخراج شده نمی‌دانند [۴۷].

نتایج تحقیقات Bansci و همکاران از یافته‌های این بررسی حمایت می‌کند که در پاسخ‌دهندگان ضعیف تخدمانی، تعداد جنین منتقل شده به علت کاهش استحصال اovoosیت کمتر بوده است [۴۸]. Nasserی و همکاران گزارش کردند که تعداد آنومالی‌های کروموزومی در زنان با FSH بالا بیشتر است. این احتمال وجود دارد که کاهش تعداد جنین منتقل شده در پاسخ‌دهندگان ضعیف تخدمانی به افزایش آنومالی‌های کروموزومی در این گروه ارتباط داشته باشد [۴۸].

هر چند در آنالیزهای دو متغیره (X^2) بین باروری تخمک و پاسخ تخدمانی ارتباط وجود داشت، اما در آنالیز رگرسیون چندتایی پاسخ تخدمانی به عنوان متغیر مستقل تعیین‌کننده موفقیت باروری خارج رحمی نبود. در بررسی Iwase هم‌سو با نتایج این بررسی، از نظر میزان متوسط باروری بین پاسخ‌دهندگان ضعیف تخدمانی و پاسخ‌دهندگان طبیعی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

References

- [1] Surrey E, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*, 2000; 73(4): 667-76.
- [2] Nahum R, Shifren J, Chang Y, Leykin L, Isaacson K, Toth TL. Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF-is it a better predictor than age and FSH? *J Assist Reprod Gene*, 2001; 18(3): 151-5.
- [3] Akande VA, Keay SD, Hunt LP, Mathur RS, Jenkis JM, Cahill DJ. The practical implications of a raised serum FSH and age on the risk of IVF treatment cancellation due to a poor ovarian response. *J Asist Reprod Genet*, 2004; 21(7): 257-62.
- [4] Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*, 2006; 12(6): 685-718.
- [5] Kim KH, Oh DS, Jenog JH, Shin BS, Joo BS, Lee KS. Follicular blood flow is a better predictor of the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than follicular fluid vascular endothelial growth factor and nitric oxide concentrations. *Fertil Steril*, 2004; 82(3): 586-92.
- [6] Lass A, Skull J, McVeigh MR, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod*, 1997; 12(2): 294-7.
- [7] Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*, 2007; 87(4): 764-75.
- [8] Kupesic S, Kurjak A. Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound. *Hum Reprod*, 2002; 17(4): 950-5.
- [9] Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Asist Reprod Genet*, 2004; 21(2): 37-45.
- [10] De Ziegler D, Fraisse T, de Candolle G, Vulliez N, Bellavia M, Colamaria S. Outlook: Roles of FSH and LH during the follicular phase: insight into natural cycle IVF. *Reprod Biomed Online*, 2007; 15(5): 507-13.
- [11] Hendriks DJ, Klinkert ER, Bancsi LF, looman CW, Habbema JD, te Velde ER, et al. Use of stimulated serum estradiol measurements for the prediction of hyperresponse to ovarian stimulation in in vitro fertilization (IVF). *J Asist Reprod Genet*, 2004; 21(3): 65-72.
- [12] Eldar- Geva T, Ben-Cherit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz CE, Mimoni T. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*, 2005; 20(11): 3178-83.
- [13] De Mouzon J, Rossin – Amar B, Bachelot A, Renon C, Devechchi A. FIVNAT Influence of attempt rank in in vitro fertilization. *Contracept Fertile Sex*, 1998; 26(7-8): 466-72.
- [14] Kupka M, Dorn C, Richter O, Felberbaum R, van der Ven H. Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertil Steril*, 2003; 80(3): 508-16.

- [15] Popovic- Todoric B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in "standard" IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Hum Reprod*, 2003; 18 (4): 781.
- [16] EL- Nemr A, Al-shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Gudzinskas JG. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*, 1998; 13(8): 2192-8.
- [17] Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenswaks Z. Follicle- Stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1998; 51: 651-4.
- [18] Tomas C, Nuoja- Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1997; 12(2): 220-3.
- [19] Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulation hormone concentration on day 3. *Hum Reprod*, 1999; 14(7) 1752-6.
- [20] Busacca M, Fusi FM, Brigante C, Bonzi V, Gonfiantini C, Vignali M, et. al. Use of growth hormone- releasing factor in ovulation induction in poor responders. *J Reprod Med*, 1996; 41(9): 699-703.
- [21] Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramesy J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1998; 69(3): 419-24.
- [22] Raga F, Bonilla- Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulation hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod*, 1999; 14(16): 1431-4.
- [23] Lashen H, Ledger W, Lopez-Bernal A, Barlow D. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in-vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod*, 1999; 14(4): 964-9.
- [24] Faber B, Mayer J, Cox B, Jons D, Toner J, Oehninger S, et al. Cessation of gonadotropin- releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril*, 1998; 69(5): 826-30.
- [25] Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1997; 67(5): 900-3.
- [26] Toth TL, Awwad J, Veeck LL, Jones H W jr, Muasher SJ. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist. Use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med*, 1996; 41(5): 321-6.
- [27] Lindheim S, Barad D, Witt B, Ditkoff E, Sauer M. Short-Term gonadotropin suppression with oral contraceptive benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet*, 1996; 13(9): 745-7.
- [28] Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril*, 1997; 67(1): 93-7.
- [29] Rombauts L, Suikkari A, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicles by recombinant human follicle- stimulation hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril*, 1998; 69(4): 665-9.
- [30] Tan SL, Kingsland C, Campbell S, Mills C, Bradfield J, Alexander N, et al . The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is a superior

- to the short protocol of ovarian stimulation for invitro fertilization. *Fertil Steril*, 1992; 57(4): 810-4.
- [31] Flattarelli J, Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT, Lauria C. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycle. *Fertil Steril*, 2000; 74(3): 512-7.
- [32] Land JA, Yarmalinskaya MI, Dumoulin HC, Evers JL. High- dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders dose not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1996; 65(5): 961-5.
- [33] Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, Dicker D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Minidose gonadotropin-releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle- stimulation hormone levels. *Fertil Steril*, 1994; 62(2): 343-6.
- [34] Fridstrom M, Akerlof E, Sjoblom P, Hillensjo T. Serum levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones in normal and poor-responding patients undergoing ovarian stimulation with urofollitropin after pituitary downregulation. *Gynecol Endocrinol*, 1997; 11(11): 25-8.
- [35] Serafini P, Stone B, Kerin J, Batzofin J, Quinn P, Marrs RP. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in “poor responders”: pretreatment with a gonadotropin- releasing hormone analog. *Fertil Steril*, 1988; 49(1): 90-5.
- [36] Iwase A, Ando H, Kuno K, Mizutani S. Use of follicle stimulating hormone test to predict poor response in in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*, 2005; 105(3): 645-52.
- [37] Bancsi L, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FJ, Habbema JD, te Velde ER, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*, 2002; 77(2): 328-36.
- [38] Tsagareishvili GG, Khonelidze NL, Lazarev AP. Results of application of high daily doses of recombinant follicle stimulating hormone in different age groups of women in IVF program. *Georgian Med News*, 2005; (123): 7-12.
- [39] McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*, 2007; 22(3): 778-85.
- [40] Penarrubia J, Fabregues F, Creus M, Manau D, Casamitjana R, Guimer M, et al. LH Serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Human Reprod*, 2003; 18(12): 2689-97.
- [41] Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Ohara M, Kawamura T. The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome. *J Asist Reprod Genet*, 2008; 25(4): 115-8.
- [42] Trew GH. Comparing highly purified hMG and rFSH in patients undergoing IVF. *Hum Reprod*, 2007; 22(6): 1797-8.
- [43] Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*, 2006; 13(5): 645-50.
- [44] Edelstein MC, Bryski R, Jones GS, Simonettis, Muasher SJ. Equivalency of human menopausal gonadotropin and follicle-stimulating hormone stimulation after gonadotropin-releasing hormone agonist suppression. *Fertil Steril*, 1999; 53: 103-6.
- [45] Mendaz Lozano DH, Brum Scheffer J, Frydman N, Fay S, Fanchin R, Frydman R. Optimal reproductive competence of oocytes retrieved through follicular flushing in minimal stimulation IVF. *Reprod Biomed Online*, 2008; 16(1): 119-23.
- [46] Van der Gaast MH, Eijkemans MJ, Van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, Leeuwen FE, et al. Optimum

- number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online*, 2006; 13(4): 476-80.
- [47] Manzi DL, Thornton KL, Scott LB, Nulsen JC. The value of increasing the dose of human menopausal gonadotropins in women who initially demonstrate a poor response. *Fertil Steril*, 1994; 62(2): 251-6.
- [48] Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/ or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril*, 1999; 71(4): 715-8.
- [49] Templeton A. Assessing the outcome of IVF. *Ann N Y Acad Sci*, 2000; 900: 345-50.

Markers of Ovarian Response in the Induction of Ovulation for IVF Cycle

S. Esmaeilzadeh¹, M. Faramarzi²

Received: 24/11/07

Sent for Revision: 06/03/08

Received Revised Manuscript: 27/11/08

Accepted: 16/03/09

Background and Objectives: Poor responding of ovaries to ovarian stimulating drugs is one of the most important problems in assisted reproductive technologies. The aim of this study was to identify factors affecting the gonadotropin-induced ovarian response to induction of ovulation for In Vitro Fertilization (IVF) cycles.

Materials and Methods: This descriptive-analytic study was conducted using data of 306 women under 40 years old who had undergone IVF for the first time. The participants were divided into three groups, based on the number of dominant follicles as follows; poor, normal, and high responders. Factors affecting ovarian response and also independent predictor variables of fertilization were assessed by multiple regression.

Results: The mean age of the poor and normal responders was higher than that among the high responders. There were no significant differences among the three groups regarding the mean duration of infertility, the basal serum level of FSH and LH on day 2, the number of prescribed vials of gonadotropin, and the duration of ovarian stimulation. The mean number of retrieved oocytes with a significant difference were as follow; poor responders (2.73 ± 1.79), normal responders (6.62 ± 3.3) and high responders (14.8 ± 5.62). Poor responders had fewer transferred embryos than high responders. Multivariate analysis showed that only duration of infertility and basal serum level of LH were independent predictors for clinical fertilization.

Conclusion: The results of the multivariate regression analysis showed that apart from the serum level of LH on day 2 and duration of infertility; the other markers of ovarian responses were not applicable. More investigations are needed to introduce factors that could be used for selection of women eligible for IVF cycles.

Key words: In Vitro Fertilization, Induction Ovulation, Ovarian Response

Funding: This research was funded by Baboul University of Medical Sciences

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Baboul University of Medical Sciences approved the study

1- MSc, Dept. of Midwifery, PhD Student of Phsyiology, Tarbiat Moddares Medical School, University of Medical Sciences, Baboul, Iran

2- Associate Prof., Dept. of Gynecology, Fatemeh-Al-Zahra Reproduction and Infertility Research Center, University of Medical Sciences, Baboul, Iran

(Corresponding Author) Tel: (0111) 2234695, Fax: (0111) 3264925, E-mail: mahbob330@yahoo.com