مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره هشتم، شماره اول، بهار ۱۳۸۸، ۴۸-۳۷

نشانگرهای پاسخ تخمدانی در تحریک تخمک‌گذاری جهت سیکل لقاح خارج رحمی

صدیقه اسماعیل‌زاده[۱]، محبوبه فرامرزی[۲]

دریافت 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 تخمدان به داروهای محرک تخمک‌گذاری از مهم‌ترین مشکلات روش‌های کمک باروری است. هدف این مطالعه شناسایی فاکتورهای مؤثر بر پاسخ تخمدانی به گنادوتروپین در سیکل درمانی IVF (In Vitro Fertilization) بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی- تحلیلی بر روی ۳۰۶ زن زیر ۴۰ سال که برای اولین بار در مرکز ناباروی فاطمه‌الزهرا (س) بابل 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 تخمدانی 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 تخمدانی در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین تعداد اووسیت‌های استخراج شده در سه گروه پاسخ‌دهنده ضعیف تخمدانی (۱/۷۹±۲/۷۳)، طبیعی (۳/۳±۶/۶۲) و بالا (۵/۶۲±۱۴/۸) 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، نشانگرهای پاسخ تخمدانی 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 تخمدانی به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

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

۱- کارشناس ارشد آموزشی مامایی و دانشجوی دکتری روانشناسی دانشگاه تربیت مدرس تهران، دانشکده پزشکی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- (نویسنده مسؤول) دانشیار گروه آموزشی زنان و زایمان، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری فاطمه‌الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل
تلفن: ۲۲۳۴۶۹۵-۰۱۱۱، فاکس: ۳۲۶۴۹۲۵-۰۱۱۱، پست الکترونیکی: mahbob330@yahoo.com

مقدمه

میزان موفقیت در روش‌های درمانی کمک باروری جهت زوجین نابارور (ART) Assisted Reproductive Tecnology به عوامل متعددی هم‌چون انتخاب پروتکل مناسب و اجرای صحیح تحریک تخمدان، پاسخ مناسب تخمدانی به تحریک هورمونی و تعداد کافی اووسیت بستگی دارد. پاسخ ضعیف تخمدانی در سیکل in vitro fertilization (IVF) با شکست بالاتر، تعداد اووسیت آسپیره پایین‌تر، تعداد جنین انتقال یافته کمتر و در نتیجه احتمال حاملگی پایین‌تر همراه است [۱].

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

تعیین عوامل مؤثر بر پاسخ تخمدانی 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 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 تخمدانی است [۱۵].

هر چند مطالعات زیادی در ارتباط با پاسخ تخمدانی انجام شده است، اما مشکلات مهم متدلوژی از قبیل بررسی یک عامل مؤثر [۱۷-۱۶، ۱۱، ۶-۵] و یا تعداد معدودی از عوامل تأثیرگذار [۱۹-۱۸] در آن‌ها مشاهده می‌شود. تنوع به کارگیری تعاریف متعدد از پاسخ ضعیف تخمدانی نیز از معضلات دیگر در تحقیقات است. برخی از محققین در تعریف پاسخ ضعیف تخمدانی از تعداد فولیکول غالب [۲۳-۲۰] و بعضی دیگر از سطح FSH فاز فولیکولی [۲۶-۲۴]، حداکثر مقدار استروژن [۲۸-۲۷]، مقدار کل گنادوتروپین [۲۵، ۲۰]، طول مدت درمان با گنادوتروپین [۲۶، ۲۰] و یا تعداد اووسیت‌های استخراج شده [۲۹، ۲۱] استفاده کرده‌اند. غالب تحقیقات پاسخ تخمدانی، بر پاسخ‌دهندگان ضعیف متمرکز شده است و به پاسخ‌دهندگان بیش از اندازه توجهی نشده است. در معدود 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 تخمدانی از قبیل سن، علت ناباروری، طول مدت ناباروری، میزان FSH و LH پایه، مقدار مصرف هورمون‌های گنادوتروپینی و طول مدت تحریک بررسی شده است. سپس سرانجام IVF با تعداد اووسیت 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

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 (۳۵- ۲۱ روز)، سن کمتر از ۴۰ سال و دو تخمدان سالم بودند. زنانی که کیست تخمدانی، تخمدان‌های 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 محرمانه 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 FUKUDA EAOTE-AU:350 و پروب ۵ میلی‌هرتز توسط متخصص زنان، زایمان و ناباروری به منظور رد اختلالات تخمدانی انجام شد. در تمام بیماران از پروتکل استاندارد طولانی مدت عدم حساسیت‌زایی هیپوفیز با تجویز آنالوگ‌های GnRH (Leuprolide acetate superfact, Hoechst AG.Germany) در اواسط فاز لوتئال استفاده شده است [۳۰]. معمولاً یک هفته پس از شروع GnRH قاعدگی ایجاد می‌شود که در روز ۳ پس از انجام سونوگرافی نرمال، تجویز گنادوتروپین‌ها آغاز می‌گردد. مقدار آغازین گنادوتروپین‌های ادراری روزانه ۴-۲ آمپول (FSH-LH ۷۵ واحد بر میلی‌لیتر) بر اساس سن بیمار، غلظت FSH پایه، ظاهر تخمدان‌ها (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 ۴-۳ روز یک بار انجام شد. در صورتی که پاسخی مشاهده نمی‌شد، مقدار گنادوتروپین به ۲-۱ آمپول روزانه هر ۴-۳ روز افزایش می‌یافت تا شواهدی از پاسخ و یا مقدار حداکثر به دست آید. میزان ۸ آمپول روزانه، به عنوان حداکثر مقدار دوز ماکزیمم در نظر گرفته می‌شد [۳۲]. به محض دریافت پاسخ تخمدانی، درمان بدون افزایش مقدار ادامه می‌یافت تا زمانی که بزرگ‌ترین فولیکول به ۱۸-۱۶ میلی‌متر می‌رسید که در این زمان ۱۰/۰۰۰ واحد گنادوتروپین به طور عضلانی تزریق می‌گردید و بعد از ۳۶ ساعت تحت بیهوشی و با هدایت سونوگرافی استخراج اووسیت‌ها از تخمدان انجام می‌شد. اووسیت‌های استخراج شده با اسپرم‌ها ترکیب شدند. با این پروتکل تحریک بیش از اندازه تخمدانی کنترل شده بود. در این بیماران فقط یک مورد سندرم افزایش پاسخ تخمدانی (OHSS) مشاهده گردید.

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

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

میزان LH، تعداد آمپول گنادوتروپین، طول مدت تحریک تخمدانی، تعداد اووسیت‌های استخراج شده و تعداد جنین‌های منتقل شده در سه گروه پاسخ‌دهنده ضعیف، طبیعی و بالای تخمدانی 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 تخمدانی با آزمون مجذور کای سنجیده شد. از آنالیز آماری رگرسیون چند متغیره با روش قدم به قدم رو به عقب به منظور تعیین پیش‌گویی‌کنندگان باروری تخمک استفاده گردید. در تمام موارد تجزیه و تحلیل، $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۳۶۳ مورد بررسی، ۳۰۶ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند. میانگین سن زنان ۵/۵±۲۸/۷۶ و میانگین سن همسران آن‌ها ۵/۸±۳۴/۷ سال بود. متوسط طول مدت ناباروری در زنان۴/۸±۷/۵۶ سال بود. از نظر علت ناباروری، ۳۰/۴٪ زنانه، ۳۷/۷٪ مردانه و ۳۱/۹٪ زنانه - مردانه بود.

گروه مورد مطالعه بر اساس تعداد فولیکول‌های غالب تخمدانی در پاسخ به تجویز گنادوتروپین، ۴۹ نفر (۱۶٪) پاسخ ضعیف، ۲۰۷ نفر (۶۷/۷٪) پاسخ طبیعی، ۵۰ نفر (۱۶/۳٪) پاسخ بالا داشتند. وقوع باروری کلینیکی ۱۷۶ مورد (۵۷٪) بود.

جدول ۱ متغیرهای مؤثر بر پاسخ تخمدانی را در سه گروه پاسخ‌دهندگان ضعیف، طبیعی و بالا نشان می‌دهد. میانگین سن زنان در سه گروه پاسخ‌دهنده ضعیف، طبیعی و بالا به ترتیب عبارت بود از: ۵/۴±۲۹/۴۱ و ۵/۶±۲۹/۰۷، ۴/۸±۲۶/۷۵ که آزمون آماری ANOVA یک‌طرفه اختلاف معنی‌داری را بین سه گروه نشان داد (p=۰/۰۲). آزمون توکی مشخص کرد که بین میانگین سن زنان در گروه‌های پاسخ‌دهنده ضعیف و بالا (p=۰/۰۴) و پاسخ‌دهندگان طبیعی و بالا (p=۰/۰۲) 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 پاسخ‌دهنده ضعیف و طبیعی و بالا اختلاف معنی‌داری نداشت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که میانگین تعداد آمپول‌های گنادوتروپین مصرفی و هم‌چنین طول مدت تحریک تخمدانی جهت رسیدن به پاسخ مطلوب، در سه گروه پاسخ ضعیف و طبیعی و بالا اختلاف معنی‌داری نداشت.

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

گروه پاسخ دهنده	ضعیف	طبیعی	بالا	آماره F	P-Value
متغیر	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف‌معیار		
سن (سال)	۵/۴±۲۹/۴۱	۵/۶±۲۹/۰۷	۴/۸±۲۶/۷۵	۳/۹۴	۰/۰۲
طول مدت ناباروری (سال)	۴/۷۲±۸/۶۷	۴/۹۹±۷/۴۹	۴/۲۴±۶/۷۳	۲/۰۳	۰/۱۲
FSH(IU)	۶/۵۱±۸/۷۶	۱/۱۱±۸/۰۷	۱/۶۳±۳/۷۹	۰/۷۳	۰/۴۸
LH(IU)	۱/۷۶±۱۱/۵۹	۹/۹۲±۱۴/۷	۵/۲۵±۸/۹۳	۰/۲۰	۰/۸۱
تعداد آمپول گنادوتروپین	۱۹/۷۶±۳۹/۹۰	۱۷/۸۱±۳۸/۷۳	۱۳/۵۹±۳۴/۱۶	۱/۶۵	۰/۱۹
طول مدت تحریک تخمدانی (روز)	۸/۳۶±۱۴/۰۲	۵/۱۸±۱۳/۲۳	۳/۴۵±۱۴/۷۲	۱/۵۸	۰/۲۰

جدول ۲ سرانجام پاسخ تخمدانی را در سه گروه پاسخ‌دهنده نشان می‌دهد. میانگین تعداد اووسیت‌های استخراج شده در گروه پاسخ دهنده ضعیف ۱/۷۹±۲/۷۳، طبیعی ۳/۳±۶/۶۲ و بالا ۵/۶۲±۱۴/۸۰ بود که آزمون آماری ANOVA یک‌طرفه اختلاف معنی‌داری را در سه گروه نشان داد (p=۰/۰۰۰). آزمون توکی مشخص کرد که به طور معنی‌داری میانگین تعداد اووسیت‌های استخراج شده در گروه پاسخ‌دهنده ضعیف نسبت به دو گروه دیگر کمتر بود (p=۰/۰۰۰). علاوه بر این، در پاسخ‌دهندگان ضعیف نسبت به پاسخ‌دهندگان بالا تعداد اووسیت‌های استخراج شده پایین‌تر است (p=۰/۰۰۰).

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 – مقایسه سرانجام پاسخ تخمدانی در سه گروه پاسخ دهندگان تحریک تخمدانی ضعیف، طبیعی و بالا در سیکل لقاح آزمایشگاهی

گروه پاسخ‌دهنده سرانجام	ضعیف میانگین±انحراف معیار	طبیعی میانگین±انحراف معیار	بالا میانگین±انحراف معیار	آماره F	P-Value
تعداد اووسیتهای استخراج شده	۲/۷۳ ± ۱/۷۹	۶/۶۲ ± ۳/۳۰	۱۴/۸ ± ۵/۶۲	۱۴۴/۹	۰/۰۰۰
تعداد جنین منتقل شده	۱/۰۵۸ ± ۰/۰۵	۱/۳۴ ± ۰/۴۸	۱/۲۲ ± ۰/۴۲	۷/۱۰	۰/۰۰۱

جدول ۳ نشان می‌دهد بین باروری تخمک و پاسخ تخمدانی ارتباط معنی‌داری وجود داشت. آزمون مجذور کای در متغیر دوتایی نشان داد که تخمک بارور شده در پاسخ‌دهندگان ضعیف کمتر از پاسخ‌دهندگان طبیعی (p=۰/۰۱) و بالا (p=۰/۰۰۰) بود. هم‌چنین، بارور شدن تخمک در گروه پاسخ‌دهندگان طبیعی کمتر از پاسخ‌دهندگان بالا بود (p=۰/۰۲).

جدول ۳ – مقایسه باروری کلینکی تخمک در پاسخ دهندگان تحریک تخمدانی درسیکل لقاح آزمایشگاهی

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

(آزمون X^2 و p= ۰/ ۰۰۰)

پس از بررسی عوامل مؤثر و سرانجام باروری کلینیکی در پاسخ‌دهندگان تخمدانی، به منظور تعیین مهم‌ترین پیش‌گویی‌کنندگان 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 تحریک گنادوتروپین، تعداد فولیکول‌های غالب، و تعداد اووسیت‌های استخراج شده. جدول ۴ نتایج آنالیز رگرسیون چند متغیره پیشگویی‌کنندگان باروری تخمک در سیکل IVF را نشان می‌دهد. بر این اساس، طول مدت ناباروری و میزان LH با رابطه منفی مهم‌ترین پیش‌گویی‌کننده مستقل معنی‌دار وقوع باروری لقاح کلینیکی بودند. اثرات سایر متغیرها ناچیز بود.

جدول ٤ – پیش‌گویی کنندگان باروری کلینیکی در سیکل IVF در روش رگرسیون چند متغیره

متغیرها	ضرایب غیر استاندارد		ضریب استاندارد B	t	P- Value
	SE	B			
طول مدت ناباروری	۰/۰۰۲	- ۳/۰۴۹	- ۰/۰۲۹	- ۱/۸۰۱	۰/۰۴۸
LH	۰/۰۰۰	- ۴/۴۶	- ۰/۲۴۵	- ۱۵/۰۲۹	۰/۰۰۰

بحث

هر چند که توافق عمومی در مورد پاسخ تخمدانی به عنوان یک عامل مهم تعیین‌کننده میزان حاملگی وجود دارد، اما تعیین عوامل مؤثر و پیشگویی پاسخ تخمدانی 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 [۳۳، ۲۰] و یا ۳ فولیکول [۳۵-۳۴، ۲۷، ۲۱] و یا ۴ فولیکول [۲۸، ۲۲] به عنوان پاسخ‌دهنده ضعیف تخمدانی تعریف شده است. برخی از محققان دیگر نیز تعداد فولیکول کمتر از ۵ عدد را به عنوان پاسخ‌دهنده ضعیف تعریف کردند [۳۶، ۳۲، ۲۳].

در این تحقیق، از ۳۰۶ بیمار وارد شده به سیکل IVF، از نظر پاسخ تخمدانی 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- ۰ و پاسخ‌دهندگان بالا را با فولیکول‌های بیش از ۲۰ عدد تعریف کردند، ۳۰٪ پاسخ‌دهنده ضعیف، ۶۰٪ طبیعی و ۱۰٪ پاسخ‌دهنده بیش از اندازه مشاهده شد [۳۷].

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

نتایج مطالعه Popovic – Todorvic و همکاران با این بررسی مغایرت دارد به طوری که LH، FSH سرم به عنوان تست‌های پیشگویی‌کننده 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 تخمدانی با داروی rFSH پیش‌گویی‌کننده پاسخ تخمدانی نبود [۴۰]. در بررسی Nahum و همکاران ارزش FSH به عنوان

پیش‌گویی‌کننده پاسخ تخمدانی کمتر از فولیکول حفره‌ای بود [۲]. هر چند در بعضی از بررسی‌ها افزایش مقدار گنادوتروپین موجب بهبود پاسخ تخمدانی شد [۴۲-۴۰]، اما در مطالعات دیگر موجب افزایش تعداد فولیکول‌های غالب تخمدانی نگردید [۴۴-۴۳، ۲۹].

Mendaz Lozano و همکاران وجود ارتباط بین پاسخ تخمدانی و تعداد اووسیت استخراج شده را تأیید می‌کنند [۴۵]. هر چند که ارتباط بین اووسیت استخراج شده و سرانجام لقاح خارج رحمی نشان داده شده است [۴۶]، اما مطالعاتی نیز افزایش پاسخ تخمدانی را موجب افزایش تعداد اووسیت‌های استخراج شده نمی‌دانند [۴۷، ۳۲].

نتایج تحقیقات Bansci و همکاران از یافته‌های این بررسی حمایت می‌کند که در پاسخ‌دهندگان ضعیف تخمدانی، تعداد جنین منتقل شده به علت کاهش استحصال اووسیت کمتر بوده است [۳۷]. Nasseri 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 تخمدانی به افزایش آنومالی‌های کروموزومی در این گروه ارتباط داشته باشد [۴۸].

هر چند در آنالیزهای دو متغیره (X^2) بین باروری تخمک و پاسخ تخمدانی ارتباط وجود داشت، اما در آنالیز رگرسیون چندتایی پاسخ تخمدانی 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 تخمدانی و پاسخ‌دهندگان طبیعی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت [۳۶]. در بررسی Kupka طول مدت ناباروری از عوامل تأثیرگذار بر میزان حاملگی بالینی بود که با مطالعه حاضر هم‌خوانی 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 تخمدانی، بالا بودن سن زن تأثیر منفی بر پاسخ تخمدانی داشت. هرچند در آنالیز رگرسیون چندتایی، هیچ‌کدام از نشانگرهای پاسخ تخمدانی 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 اووسیت‌ها عامل مستقل تأثیرگذار بر باروری تخمک نبودند، به نظر می‌رسد که کیفیت اووسیت‌ها بر باروری تخمک از کمیت آن مهم‌تر باشد. این یافته‌ها ضمن این که استفاده مطلق از نشانگرهای روتین تخمدانی را جهت انتخاب زنان برای ورود به سیکل درمانی IVF زیر سؤال می‌برد، پیشنهاد می‌کند که در یک بررسی جامع آینده‌نگر نشانگرهای پاسخ تخمدانی 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.

References

[1] Surrey E, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fetrtil 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] Broekmnas 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 Zieqler D, Fraisse T, de Candolle G, Vulliemoz 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-Chertit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowit 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, Devecchi A. FIVNAT Influence of attempt rank in in vitro fertilization. *Contracenpt Fertile Sex*, 1998; 26(7-8): 466-72.

[14] Kupka M, Dorn C, Richter O, Felberbaum R, van derv 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- Todorvic B, Loft A, Lindhard A, Bangsboll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian reponse in "standard" IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *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 stimulastion 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, Nuojua- 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 refimen 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 follicie-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 gonadotrapin 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. *Fetil 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, Compbell 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 poot 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, Mahutee 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

[48] Nasseri 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.

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.

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

S. Esmaeilzadeh[1], M. Faramarzi[2]

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 Phsycology, Tarbiat Moddares Medical School, University of Medical Sciences, Baboul, Iran

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

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