

تحقیقی

نتایج باروری به دنبال IVF و عوامل موثر بر آن

دکتر فاطمه وحید رودسری^۱، دکتر صدیقه آیتی^{۱*}، دکتر سارا میروزیان^۲، دکتر محمد تقی شاکری^۳، دکتر حسین اختردل^۴

۱- دانشیار گروه زنان و مامایی، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات سلامت زنان. ۲- رزیدنت زنان و مامایی، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۳- دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۴- گروه پزشکی اجتماعی، واحد آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد. ۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

چکیده

زمینه و هدف: میزان موفقیت IVF به علل ناباروری و درمان آن بستگی دارد. روش‌های مختلف درمانی و مراکز مختلف، میزان موفقیت متفاوتی را گزارش کرده‌اند. این مطالعه به منظور بررسی نتایج باروری به دنبال IVF و عوامل موثر بر آن در مرکز ناباروری منتصریه مشهد انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی-تحلیلی در مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد روی ۱۵۰ زوج نابارور به دنبال IVF طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۰ انجام شد. اطلاعات به وسیله پرسشنامه‌ای که شامل سن زن، سن همسر، علت ناباروری، اسپرموگرام، مدت ناباروری، تعداد فولیکول‌های ایجاد شده به دنبال درمان، تعداد اووسیت‌های به دست آمده، تعداد جنین‌های تشکیل شده، منتقل شده و نتایج درمان بود؛ جمع‌آوری گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری کای اسکوتر، تی مستقل، ANOVA یک طرفه و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: متوسط سن زنان مورد مطالعه $29/7 \pm 5/4$ سال بود. میانگین تعداد فولیکول‌های شمارش شده 11 ± 6 ، تعداد اووسیت‌های به دست آمده $6 \pm 3/9$ و تعداد جنین‌های منتقل شده $2/6 \pm 1/5$ بود. میزان موفقیت IVF با تعداد فولیکول‌های شمارش شده ($P < 0/05$)، تعداد اووسیت به دست آمده ($P < 0/05$) و تعداد جنین‌های منتقل شده ($P < 0/05$) رابطه معنی‌داری وجود داشت. میزان باروری $24/6$ درصد بود. میزان باروری در بین گروه‌های مختلف سنی اختلاف معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که پاسخ تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری و تعداد جنین‌های انتقال یافته از عوامل مهم و موثر در پیش‌بینی نتایج IVF می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ناباروری، ART، IVF

* نویسنده مسؤول: دکتر صدیقه آیتی، پست الکترونیکی: ayatis@mums.ac.ir

نشانی: مشهد، بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه زنان، تلفن: ۸۴۱۷۴۹۳ (۰۵۱۱)، نمابر: ۸۴۱۹۶۱۲

وصول مقاله: ۸۷/۸/۲۷، اصلاح نهایی: ۸۸/۴/۲۸، پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۳

مقدمه

ART (Assisted Reproductive Technology) به معنی تمام روش‌هایی می‌باشد که دستکاری مستقیم اووسیت در خارج از بدن صورت می‌گیرد. هنوز مهم‌ترین نوع ART، IVF (In Vitro Fertilization) است. میزان موفقیت ART به بررسی علل و درمان ناباروری بستگی دارد (۱). چون در این روش‌ها اثبات بارداری با اندازه‌گیری β HCG به طور زودرس صورت می‌گیرد؛ بسیاری از بارداری‌هایی که در زنان عادی تشخیص داده نمی‌شود؛ در افراد درمان شده با IVF مشخص می‌گردد و نتایج ممکن است بیش از حد تخمین زده شود. اما مطالعات بسیاری افزایش میزان سقط خودبه‌خودی را در IVF نسبت به بارداری‌های طبیعی گزارش نموده‌اند (۲ و ۳).

بعضی از روش‌های قدیمی درمان ناباروری به طور کامل کنار گذاشته و برخی نیز محدودتر شده‌اند. دهه گذشته پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در انواع روش‌های IVF و موفقیت آن صورت گرفته و به صورت افزایش‌یابنده‌ای در روش‌های درمانی جدید استفاده می‌شود. افزایش میزان باروری به دنبال IVF به علت تغییر در روند انتخاب بیماران برای استفاده از این روش می‌تواند باشد. به عبارتی گاهی استفاده از IVF در بیماران خاص به عنوان خط اول درمان ناباروری باعث افزایش میزان موفقیت در درمان می‌شود (۴). در مطالعات دکتر طاهری‌پناه میزان موفقیت IVF، ۲۶/۷ درصد بود و ارتباط مستقیمی با سن مادر و مدت زمان ناباروری داشت (۵). در مطالعه Hull تعداد تخمک‌های به دست آمده در سیکل‌های IVF با میزان باروری ارتباط مستقیم داشت (۶).

ناباروری مشکلات روحی، روانی و جسمی فراوانی برای زوج‌های نابارور ایجاد می‌نماید و این بیماران با ذوق و اشتیاق فراوان و صرف وقت و هزینه بسیار برای درمان مراجعه می‌نمایند. با وجود میزان موفقیت ۳۰-۲۵ درصد باروری به دنبال IVF در صورت شکست درمان، صدمات فراوانی بر زوج نابارور تحت درمان وارد می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین میزان باروری به دنبال IVF و عوامل موثر بر آن در مرکز ناباروری منتصریه مشهد بود.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی ۱۵۰ زوج مراجعه کننده

به مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد که به علت ناباروری طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۰ مراجعه نموده بودند؛ با نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. پرسشنامه‌ای که شامل سن زن، سن شوهر، علت ناباروری، اسپرموگرام، مدت ناباروری، تعداد فولیکول‌های ایجاد شده به دنبال درمان، تعداد تخمک‌های به دست آمده، تعداد جنین‌های تشکیل شده، تعداد جنین‌های انتقال یافته و نتایج درمان بود؛ برای هریک از بیماران تکمیل گردید.

بیمارانی وارد مطالعه شدند که ناباروری اولیه داشتند و درمان‌های رایج ناباروری در آنها با شکست مواجه شده بود و علل ناباروری تخمدانی - لوله‌ای - پرتوتال و ناشناخته و عامل مردانه داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل سن بالای ۴۵ سال، نیاز به رحم جایگزین و اهدای تخمک یا جنین بود. تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از آگونیست GnRH تزریقی (buserelin acetate: Superfactr, Aventis, Germany) تنظیم کاهشی هیپوفیز از میانه سیکل لوتئال قبل (long protocol) آغاز شد. به دنبال آن پس از انجام سونوگرافی واژینال در روز دوم سیکل و بررسی وضعیت تخمدان‌ها از نظر وجود کیست و بررسی رحم از نظر وجود میوم و یا هرگونه اختلال ساختمانی در حفره رحم، تزریق روزانه hMG (Menogonr, Ferring, Germany) به صورت ۳-۲ آمپول روزانه آغاز شد و با توجه به اندازه و تعداد فولیکول‌ها دوز دارو تنظیم گردید. زمانی که اندازه فولیکول به ۱۸-۱۶ میلی‌متر رسید؛ تحریک تخمک‌گذاری قطع و hCG ۱۰۰۰۰ واحد (IVF-CR, LG Life Sciences, Korea) تزریق شد. ۳۶-۳۴ ساعت پس از تجویز آن فولیکول‌ها از طریق سونوگرافی واژینال ساکشن و تخلیه شدند. تعداد فولیکول‌های تشکیل شده و تعداد تخمک‌های به دست آمده ثبت گردید. سپس تخمک‌ها در مجاورت اسپرم در آزمایشگاه قرار گرفتند و پس از ۷۲-۴۸ ساعت تعداد جنین ایجاد شده؛ ارزیابی و به داخل رحم بیمار انتقال یافت. بارداری با اندازه‌گیری میزان β HCG، ۱۴ روز پس از برداشت تخمک‌ها بررسی شد.

داده‌های جمع‌آوری شده وارد رایانه گردید. سپس با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-15 تجزیه و تحلیل‌های مورد نظر انجام شد و یافته‌های پژوهش با استفاده از آزمون

کای اسکوتر، تی مستقل، ANOVA یک طرفه و رگرسیون لجستیک بررسی شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد ۱۵۰ زوج تحت درمان با IVF مورد مطالعه قرار گرفتند. ۳۷ مورد نتیجه بارداری مثبت (۲۴/۶۷ درصد) و ۱۱۳ مورد نتیجه بارداری منفی (۷۵/۳۳ درصد) داشتند. میانگین سن زنان مورد مطالعه ۲۹/۷±۵/۴ (۱۹-۴۲) سال و میانگین سن همسران ۳۴/۶±۶/۴ (۲۳-۶۰) سال بود. تفاوت معنی داری بین سن زنان و همسران آنها از نظر میزان موفقیت درمان وجود نداشت. بررسی میزان باروری در دو گروه براساس میانگین سن زن، سن همسر و مدت ناباروری در جدول ۱ آمده است. در بررسی علت ناباروری در مجموع بیشترین علت عامل مردانه (۵۸/۷ درصد) و کمترین علت عامل رحمی (۴/۷ درصد) بود (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین سن زن و سن همسر و مدت ناباروری در

بارداری های موفق و ناموفق			
بارداری ناموفق	بارداری موفق	ارزش P	
سن زن	۳۰/۱±۵/۵	۲۸/۵±۴/۸	۰/۱۲۴
سن همسر	۳۴/۳±۶/۸	۳۳/۲±۴/۹	۰/۴۷۵
مدت ناباروری	۷/۶±۵/۸	۶/۹±۴/۵	۰/۵۱۷

جدول ۲: فراوانی علل ناباروری در باروری موفق و ناموفق

علل ناباروری	بارداری ناموفق تعداد (درصد)	بارداری موفق تعداد (درصد)
مردانه	۷۰ (۶۱/۹)	۱۸ (۴۸/۶)
تخم دانی	۱۲ (۱۰/۶)	۷ (۱۸/۹)
لوله ای	۱۵ (۱۳/۳)	۶ (۱۶/۲)
رحمی	۵ (۴/۴)	۲ (۵/۴)
نامشخص	۱۱ (۹/۷)	۴ (۱۰/۸)
جمع	۱۱۳ (۱۰۰)	۳۷ (۱۰۰)

$$P=۰/۶۲, \chi^2=۲/۶۲$$

تعداد فولیکول های شمارش شده در بارداری موفق با گروه ناموفق تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۳). اما در مورد تخمک های به دست آمده از فولیکول ها تفاوت معنی دار بود ($P<۰/۰۲۸$) (جدول ۳).

به طور کلی تعداد جنین های منتقل شده $۲/۶±۱/۵$ (در گروه بارداری موفق $۳/۷$ و در گروه بارداری ناموفق $۲/۲$) بود. تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شد ($P<۰/۰۵$). بین جنین های منتقل شده و موفقیت در بارداری آزمایشگاهی نیز ارتباطی هم جهت و معنی دار وجود داشت ($P<۰/۰۰۱$). میانگین تعداد جنین های منتقل شده در گروه های مختلف سنی تفاوت معنی داری در دو گروه موفق و ناموفق داشت ($P<۰/۰۰۲$) (جدول ۳).

همچنین درصد بارداری موفق در سن زیر ۳۵ سال $۲۱/۳$ درصد و در سن بالای ۳۵ سال $۳/۳$ درصد بود.

در بررسی نتایج اسپرموگرام، در $۳۹/۳$ درصد اسپرموگرام طبیعی بود و نتایج معنی داری بین نتایج در دو گروه مشاهده نگردید. همچنین میزان اسپرموگرام در گروه های سنی مختلف تفاوت معنی داری با یکدیگر داشت ($P<۰/۰۵$).

بحث

در این مطالعه ۳۷ مورد حاملگی موفق (۲۴/۶۷ درصد) و ۱۱۳ مورد ناموفق (۷۵/۳۳ درصد) وجود داشت.

در مطالعه آلیاسین میزان موفقیت IVF $۱۴/۶$ درصد گزارش شد که از نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر کمتر می باشد (۷). اختلاف در میزان نتایج احتمالاً به دلیل تعداد کمتر و سن بالاتر زنان مورد مطالعه پژوهش آلیاسین می باشد. در مطالعه Palermo میزان باروری $۴۴/۸$ درصد بود که نسبت به مطالعه ما میزان موفقیت بیشتری داشت (۸). این میزان در مطالعه Gunby در مورد IVF $۳۱/۲$ درصد بود (۹). علت میزان موفقیت بالاتر در آن مطالعات می تواند به دلیل افزایش تعداد

جدول ۳: میانگین تعداد فولیکول های شمارش شده، میانگین تعداد تخمک های به دست آمده و میانگین تعداد جنین های منتقل شده

در گروه های مختلف سنی در باروری موفق و ناموفق

سن (سال)	میانگین تعداد فولیکول ها		میانگین تخمک های به دست آمده		میانگین تعداد جنین ها	
	بارداری موفق	بارداری ناموفق	بارداری موفق	بارداری ناموفق	بارداری موفق	بارداری ناموفق
<۳۵	$۱۴/۴۱±۷/۲۴$	$۱۱/۴۹±۵/۸۶$	$۸/۴۱±۴/۲۹$	$۵/۹۰±۳/۶۹$	$۳/۸۸±۱/۱۸$	$۲/۵۱±۱/۴۵$
>۳۵	$۹/۲۰±۵/۳۱$	$۷/۴۳±۴/۶۷$	$۴/۴۰±۱/۱۴$	$۳/۸۶±۳/۰۳$	$۲/۸۰±۱/۰۹$	$۱/۶۱±۱/۴۷$

موارد مورد مطالعه باشد.

آماري معنی دار نبود. در تحقیق دیگری نیز طول مدت ناباروری بر نتایج درمانی در روش های پیشرفته تر ART مانند میکرواینجکشن (Intracytoplasmic Sperm Injection) تاثیری نداشت (۱۴). علی رغم این نتیجه، در مطالعه Matalliotakis هر چه زمان ناباروری کوتاه تر بود؛ میزان حاملگی با IVF بیشتر بود (۱۵). احتمالاً علت نتایج متفاوت در این مطالعات تنوع در عوامل دموگرافیک بیماران و روش های مختلف درمانی می باشد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که سن زن، مدت ناباروری، تعداد فولیکول های به دست آمده و جنین های انتقال یافته بر بهبود نتایج IVF موثر بود. برای بررسی دقیق تر ارتباط نتایج IVF و عوامل مختلف نیاز به مطالعات وسیع تر با حجم نمونه بیشتر می باشد. شایسته است که در کشور ما نیز مشابه بسیاری از کشورها، اطلاعات مربوط به روش های ART از مراکز مختلف جمع آوری و به صورت آمارهای کشوری ارائه گردد تا علل شایع ناباروری، عوامل موثر بر پیش آگهی و روش های متفاوت ART شناسایی شده و با انتخاب دقیق بیمار و درمان مناسب اقدامی مفید برای زوج های نابارور انجام شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر حسین اختردل بود. بدین وسیله از تمامی کارکنان محترم بیمارستان منتصریه مشهد و سرکار خانم مخدومی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند؛ تشکر و قدردانی می گردد.

در مطالعه طاهری پناه میزان باروری به دنبال IVF در زنان بالای ۳۵ سال ۲۶/۷ درصد و در افراد زیر ۳۵ سال ۴۱/۳ درصد گزارش گردید (۵). علت کمتر بودن میزان باروری در مطالعه ما نسبت به سایر مطالعات، تراکم سنی زنان مورد مطالعه در سن بالای ۳۰ سال بوده است. براساس مطالعه Hargreave سن زن مهم ترین عامل مستقل و تاثیرگذار بر نتایج IVF بود (۱۰). با توجه به مطالعات اسماعیل زاده (۱۱) و آل یاسین (۷) که در رابطه با افزایش سن زن و کاهش قدرت باروری بود؛ آمار به دست آمده در مطالعه حاضر قابل انتظار می باشد. در مطالعه ما اختلاف معنی دار آماری بین میزان موفقیت گروه های سنی مختلف مشاهده نگردید؛ ولی همان طور که در مطالعه Gleicher و Lass ذکر شد؛ پاسخ تخمدان یک عامل پیش بینی کننده موفقیت IVF بوده و صرفاً به دلیل افزایش سن نبایستی اقدام به کنار گذاشتن روش IVF نمود (۱۲ و ۱۳).

در مطالعه حاضر میانگین تعداد تخمک های استخراج شده $6 \pm 3/9$ بود که از میان این تعداد $2/6 \pm 1/5$ جنین منتقل شدند. این تعداد تخمک های به دست آمده و جنین های منتقل شده؛ رابطه معنی داری با میزان موفقیت IVF داشت. نتایج به دست آمده نشان دهنده این است که پاسخ تخمدان به تحریک تخمک گذاری یک عامل پیش بینی کننده مستقل برای موفقیت می باشد. اثبات یا رد این موضوع نیاز به مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر دارد.

میانگین مدت ناباروری در گروه با باروری موفق $6/9$ سال و در گروه با باروری ناموفق $7/6$ سال به دست آمد که از نظر

References

- 1) Speroff L, Fritz M. Assisted reproductive technology. In: Speroff L, Fritz M. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; pp:1214-1215.
- 2) French In Vitro National, FRANCE (Commanditaire). Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: french national registry, analysis of data 1986 to 1990. Fertil Steril. 1995;64(4):746-756.
- 3) Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2004 Feb;19(2):272-277.
- 4) Karande VC, Korn A, Morris R, Rao R, Balin M, Rinehart J, et al. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost

of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. Fertil Steril. 1999 Mar;71(3):468-475.

- 5) Taheri Panah R, Karim Zadeh Meibodi MA, Aflatounian A, Amir Arjmand MH. [Does Intracytoplasmic Sperm Injection Overcome the Reduce of Fertilization Rate by Increasing Maternal Age?] Journal of Reproduction and Infertility. 1999;1(1): 24-30. [Article in Persian]

- 6) Hull MG, Williams JA, Ray B, McLaughlin EA, Akande VA, Ford WC. The contribution of subtle oocyte or sperm dysfunction affecting fertilization in endometriosis-associated or unexplained infertility: a controlled comparison with tubal infertility and use of donor spermatozoa. Hum Reprod. 1998 Jul;13(7):1825-1830.

- 7) Ale Yasin A, Agha Hosseini M, Khademi A, Saeidi Saeidabadi

- HA. [Evaluation of factors influencing GIFT and comparison of GIFT and IVF results at infertility center of Shariati hospital during 1997-1999] *Journal of Reproduction and Infertility*. 2000; 1(4): 20-26. [Article in Persian]
- 8) Palermo GD, Neri QV, Hariprashad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z. ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med*. 2000;18(2):161-169.
- 9) Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertility and Sterility*. Article in Press.
- 10) Hargreave TB, Elton RA. Fecundability rates from an infertile male population. *Br J Urol*. 1986 Apr;58(2):194-197.
- 11) Esmail Zadeh S, Jorsaraei Gh.A, Farsi M, Haji Ahmadi M, Rezaei N. [Effect of age of women on fertility rate in IVF cycles] *J Babol Uni Med Sci*. 2003; 20(5): 22-26. [Article in Persian]
- 12) Gleicher N, Weghofer A, Barad D. Too old for IVF: are we discriminating against older women? *J Assist Reprod Genet*. 2007 Dec;24(12):639-644.
- 13) Lass A. Patient selection and management In: Brinsden P. *Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction: The Boum Hall Guide to clinical and laboratory practice*. 2nd. London: Taylor & Fracies. 2005; pp:23-25.
- 14) Berkkanoglu M, Isikoglu M, Arici F, Ozgur K. What is the best time to perform intracytoplasmic sperm injection/embryo transfer cycle after hysteroscopic surgery for an incomplete uterine septum? *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2112-2115.
- 15) Matalliotakis I, Cakmak H, Arici A, Goumenou A, Fragouli Y, Sakkas D. Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program. *J Obstet Gynaecol*. 2008 Feb;28(2):204-208.