

بررسی نتایج فن آوری کمک باروری در بیماران کاندید تخمک اهدایی و ارتباط آن با متغیرهای فرد دهنده و گیرنده

چکیده

مرضیه آفاحسینی^۱، اشرف آل یاسین^۱
لیلی صفدریان^۱، لادن کاشانی^{۲*}

۱. بخش نازایی بیمارستان دکتر شریعتی، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. گروه ایمونولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فن آوری های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی، ابن سینا، تهران

* نویسنده مسئول: تهران: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی بخش IVF دانشگاه علوم پزشکی تهران.
تلفن: ۸۸۰۰۸۱۰
email: kashani_Ladan@Razi.tums.ac.ir

مقدمه

از اولین تولد نوزاد متعاقب استفاده از تخمک اهدایی بیش از ۲۰ سال می گذرد. استفاده از تخمک اهدایی امکان درمان ناباروری در بسیاری از زوج هایی که به هر دلیل از داشتن فرزند محروم بوده اند را فراهم نموده است.^۱ اندیکاسیون های استفاده از تخمک اهدایی شامل نارسایی زودرس تخمدان، سن بالای مادر، شکست های مکرر لقاح آزمایشگاهی، اختلالات ژنتیکی و سقط مکرر می باشد.^۲ ویژگی های مختلف افراد دهنده و گیرنده نتایج فن آوری کمک باروری Assisted Reproductive Technology (ART) را متاثر می سازد که یکی از آنها ضخامت آندومتر می باشد که می تواند پیش بینی کننده موفقیت درمان در سیکل های تخمک اهدایی باشد، به طوری که آندومتر ضخیم با افزایش میزان حاملگی همراه است.^{۳،۴} آندومتر نازک باعث شکست درمان می شود اما آستانه ای از ضخامت آندومتر که پایین تر از آن امکان لانه گزینی وجود نداشته باشد تعریف نشده است.^۲ سن گیرنده

زمینه و هدف: اهدای تخمک یکی از درمان های قابل قبول در فن آوری کمک باروری برای بیمارانی می باشد که در دهه های گذشته غیر قابل درمان شناخته می شدند. با توجه به آنکه ویژگی های فرد دهنده و گیرنده، نتایج فن آوری کمک باروری با تخمک اهدایی را تحت تاثیر قرار می دهد، هدف از این مطالعه تعیین ویژگی هایی از فرد گیرنده و دهنده می باشد که می تواند بر نتایج فن آوری کمک باروری تاثیر گذار باشد. روش بررسی: در این پژوهش که به صورت گذشته نگر انجام شد پرونده ۴۵ بیمار که تحت ۵۱ سیکل IVF قرار گرفتند، مطالعه شدند. یافته ها: میزان حاملگی ۴۰٪ به ازای هر بیمار و ۳۵٪ به ازای هر سیکل درمانی بود، از نظر BMI، سن، گراویدیتی، وجود سیکل قاعدگی در افراد گیرنده و همچنین سن افراد دهنده، اختلافی بین گروه حامله و غیر حامله وجود نداشت. متوسط ضخامت آندومتر در گروه حامله ها به طور مشخصی بیش از گروه غیر حامله ها بود $p=0/048$ ، ضخامت آندومتر کمتر از ۸mm فقط در گروه غیر حامله ها دیده شد. تعداد اووسیت های بالغ نیز در گروه حامله ها به طور مشخصی بیش از گروه غیر حامله ها بود. $p=0/006$. نتیجه گیری: قابل اعتمادترین فاکتور پیش بینی کننده موفقیت درمان در سیکل های تخمک اهدایی، ضخامت آندومتر فرد گیرنده بود. سن فرد دهنده در محدوده ۲۰-۳۴ سال تاثیری در میزان حاملگی نداشت و افراد دهنده در اوایل دهه ۳۰ خود نیز کاندید مناسب تخمک اهدایی می باشند.

کلمات کلیدی: تخمک اهدایی، فن آوری کمک باروری، ضخامت آندومتر، حاملگی.

فاکتور مهمی در موفقیت درمان های ART بوده به طوری که کاهش میزان حاملگی بعد از ۴۰ سالگی گزارش شده است.^۵ اما بعضی از مطالعات این موضوع را زیر سوال برده و چنین بیان نموده اند که سن فرد گیرنده اثر سوء و منفی بر نتایج ART ندارد.^۱ در افراد گیرنده که دارای سیکل های قاعدگی هستند نسبت به افراد آگونادال نیز میزان موفقیت درمان کمتر است^۱ اما در مطالعه Noyes اختلاف معنی داری از نظر میزان حاملگی بین افراد دارای سیکل های قاعدگی و افراد فاقد سیکل های قاعدگی دیده نشد.^۳ گراویدیتی نیز فاکتور مهمی در موفقیت درمان می باشد. در بیماران گیرنده با سابقه حاملگی قبلی میزان موفقیت درمان بیشتر است که به نظر می آید نشان دهنده شدت کمتر سایر فاکتورهای نازایی در این افراد باشد.^۶ BMI بالای فرد گیرنده نیز اثر منفی بر نتایج ART ندارد.^{۷،۸،۹} وجود پاتولوژی ساختمانی رحم نیز نتایج فن آوری کمک باروری را متاثر می سازد. اثر میوم به محل و سایز آن بستگی داشته و تاثیر میوم های اینترامورال بر

صورت وجود ساک حاملگی و FHR تعریف می‌شد. به افراد گیرنده از روز opu فرد دهنده شیاف پروژسترون تجویز که در صورت حاملگی همراه استرادیول تا هفته ۱۲ حاملگی ادامه یافته بود. میزان لانه‌گزینی از تقسیم تعداد ساک‌های حاملگی بر تعداد جنین‌های انتقال داده شده تعیین می‌شد. داده‌ها با Fisher exact test و Student's t test آنالیز شدند و سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان حاملگی بالینی ۴۰٪ (۱۸ از ۴۵) به ازای هر بیمار و ۳۵٪ (۱۸ از ۵۱) به ازای هر سیکل درمانی بود. میزان لانه‌گزینی ۲۷٪ بود، بارورسازی و انتقال جنین در تمام بیماران صورت گرفت. میزان بارورسازی در گروه حامله‌ها ۷۵٪ و در گروه غیر حامله‌ها ۷۹٪ بود. از ۱۸ حاملگی، سه مورد منجر به سقط شد و ۱۵ حاملگی ادامه یافت که منجر به ۳۳٪ تولد زنده به ازای هر بیمار شد. در گروه حامله‌ها ۱۱ بیمار با BMI مناسب 27kg/m^2 تا 19kg/m^2 و هفت بیمار با BMI بالای 27kg/m^2 دیده شد. در گروه غیر حامله‌ها هشت بیمار با BMI مناسب و ۱۹ بیمار با BMI بالای 27kg/m^2 دیده شد. دو گروه حامله و غیر حامله از نظر BMI اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند $p = 0.06$ (جدول ۱). میانگین سن در گروه حامله‌ها $33/22$ سال با $SD = 5/84$ و توزیع سنی ۲۰-۴۱ سال بود. در گروه غیر حامله‌ها میانگین سن $34/96$ با $SD = 7/48$ و توزیع سنی ۲۰-۴۷ بود که اختلاف معنی‌داری از نظر سن فرد گیرنده بین دو گروه حامله و غیر حامله وجود نداشت $p = 0/41$ (جدول ۱). میانگین سن در گروه حامله‌ها در افراد دهنده $26/27$ سال با $SD = 4/43$ و توزیع سنی (۲۲-۳۴) و در گروه غیر حامله‌ها میانگین سن $27/32$ با $SD = 3/47$ و توزیع سنی (۲۲-۳۲) بود که اختلاف معنی‌داری از نظر سن فرد دهنده بین دو گروه حامله و غیر حامله وجود نداشت $p = 0/96$. در گروه حامله‌ها ۱۶ بیمار بدون سابقه قبلی حاملگی و دو بیمار سابقه قبلی حاملگی داشتند. در گروه غیر حامله‌ها ۲۳ بیمار بدون حاملگی قبلی و چهار بیمار سابقه حاملگی قبلی داشتند که از این نظر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت $p = 0/75$ (جدول ۱). در گروه حامله‌ها ۱۶ بیمار دارای سیکل قاعدگی و دو بیمار فاقد آن بودند. در گروه غیر حامله‌ها ۲۲ بیمار دارای سیکل قاعدگی و پنج بیمار فاقد سیکل قاعدگی بودند که از این نظر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت $p = 0/68$

نتایج ART متناقض است^۲. با توجه به آنکه نتایج مطالعات در تاثیر فاکتورهای مختلف فرد دهنده و گیرنده بر نتایج ART متناقض است. بر آن شدیم تا اثر سن، BMI، ضخامت آندومتر، وجود سیکل قاعدگی و سابقه حاملگی قبلی در فرد گیرنده و سن در فرد دهنده بر نتایج ART را مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع گذشته‌نگر و توصیفی می‌باشد. کلیه بیماران کاندید تخمک‌اهدایی که از فروردین سال ۱۳۸۴ لغایت دی‌ماه سال ۱۳۸۵ در بخش نازایی بیمارستان دکتر شریعتی تحت سیکل IVF قرار گرفتند وارد این مطالعه شدند، اطلاعات لازم با استفاده از مطالب موجود در پرونده‌ها به دست آمد و پرونده‌های ناقص از مطالعه حذف شدند، در مجموع ۴۵ بیمار تحت ۵۱ سیکل درمانی قرار گرفتند. افراد گیرنده دارای سیکل‌های قاعدگی و افراد دهنده با آگونیست GnRH (superfact; Hoechst AG, Germany) با دوز $0/5\text{mg}$ روزانه زیر جلدی و با شروع در روز ۲۱ سیکل قاعدگی قبل، تحت مهار محور هیپوتالاموس-هیپوفیز قرار گرفتند. در افراد دهنده و از روز سوم سیکل قاعدگی دوز superfact به $0/25\text{mg}$ کاهش و تحریک تخمک‌گذاری کنترل‌شده Controlled Ovarian Hyperstimulation (COH) با HMG (menogon, Ferring, Germany) آغاز شده بود که دوز آن به سن و BMI بیمار بستگی داشت. از روز شش COH، بیماران تحت سونوگرافی واژینال قرار گرفته بودند که با توجه به پاسخ بیمار با فواصل یک تا دو روزه تکرار می‌شد. وقتی حداقل دو فولیکول بیش از 18mm وجود داشت superfact و HMG قطع و 1000IU HCG (Pregnyl 5000, organon) تجویز و 36h - 35h بعد عمل Oocyte Pick Up (OPU) انجام شده بود (شکل ۱). در افراد گیرنده و از روز دوم سیکل قاعدگی استرادیول والرات با دوز 2mg روزانه تجویز که به 4mg روزانه در روز شش سیکل و 6mg روزانه در روز ده سیکل قاعدگی افزایش می‌یافت، سونوگرافی جهت تعیین ضخامت آندومتر در روز ۱۲ سیکل قاعدگی انجام می‌شد (شکل ۱). در تمام بیماران حداقل یک جنین هشت سلولی با کیفیت خوب و با کاتتر والاس سه روز بعد از opu ترانسفر شده بود. ۱۴ روز بعد از انتقال جنین BHCG درخواست و در ۵-۶ هفته‌گی سونوگرافی ترانس واژینال جهت رویت ساک حاملگی انجام شده بود. حاملگی بالینی در

جدول- ۱: مقایسه ویژگی‌های فرد گیرنده بین افراد حامله و غیر حامله

	غیر حامله (n=۲۷)	حامله (n=۱۸)	p
سن	۳۴/۹۶ (۲۰-۴۷)	۳۳/۲۲ (۲۰-۴۱)	۰/۴۱
BMI			
۱۹-۲۷ Kg/m ²	۸	۱۱	۰/۰۶
< ۲۷ Kg/m ²	۱۹	۷	
سابقه حاملگی	۴	۲	۰/۷۵
وجود سیکل قاعدگی	۲۲	۱۶	۰/۶۸
ضخامت آندومتر mm	۹/۶۹ (۶-۱۲)	۱۰/۷۷ (۸-۱۴)	۰/۰۴۸
تعداد اووسیت‌های بالغ	۵/۴۴ (۲-۱۳)	۸ (۳-۱۷)	۰/۰۰۶
میزان بارورسازی	٪۷۹	٪۷۵	۰/۶۲
جنین‌های در دسترس	۴/۷۱	۶/۸۸	۰/۱
جهت انتقال			

(جدول ۱). میانگین ضخامت آندومتر در گروه حامله‌ها ۱۰/۷۷ با SD=۱/۶۶ و در گروه غیر حامله‌ها میانگین ضخامت آندومتر ۹/۶۹ با SD= ۱/۸۹ بود که از این نظر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده شد $p=۰/۰۴۸$ ، حداقل ضخامت آندومتر در گروه حامله‌ها ۸mm بود و هنگامی که ضخامت آندومتر به زیر ۸mm می‌رسید هیچ موردی از حاملگی دیده نشد (جدول ۱). میانگین اووسیت‌های بالغ در گروه حامله‌ها هشت با SD=۳/۵۳ و در گروه غیر حامله‌ها ۵/۴۴ با SD=۲/۴۹ بود که اختلاف معنی‌داری از این نظر بین دو گروه دیده شد $p=۰/۰۰۶$ ، اما این به معنای افزایش تعداد جنین‌های در دسترس جهت انتقال در گروه حامله‌ها نبود به طوری که میانگین جنین‌های در دسترس جهت انتقال در گروه حامله‌ها ۶/۸۸ با SD= ۳/۴۴ و در گروه غیر حامله‌ها ۴/۷۱ با SD=۳/۱۱ بود که اختلاف معنی‌داری از این نظر بین دو گروه دیده نشد $p=۰/۱$ (جدول ۱).

بحث

تخمک اهدایی یکی از درمان‌های قابل قبول برای حامله شدن خانم‌هایی است که یا امکان حامله شدن از طریق تخمک آنها وجود نداشته و یا حامل جهش‌های ژنی خاص می‌باشند. این موارد شامل نارسایی زودرس تخمدان، دیسژنری گونادال، سقط مکرر، شکست-های مکرر لقاح آزمایشگاهی و وجود بیماری‌های ژنتیکی قابل انتقال می‌باشد. ویژگی‌هایی از فرد گیرنده و دهنده ممکن است بر نتایج ART تاثیر گذاشته و انتخاب فرد دهنده بر مبنای این ویژگی‌ها می‌تواند

باعث حداکثر موفقیت در درمان گردد. در مقاله مروری Steiner چنین نتیجه‌گیری شد که افزایش سن فرد گیرنده باعث کاهش میزان حاملگی نمی‌شود و کاهش میزان باروری در انسان‌ها به دنبال افزایش سن، به دلیل افزایش سن تخمک و نه افزایش سن رحم می‌باشد. بنابراین با افزایش سن جریان خون رحمی کاهش نیافته و پاسخ آندومتر به استروئیدهای آگروژن نیز با بالا رفتن سن کاهش نمی‌یابد.^۸ در مطالعه ما نیز اختلاف معنی‌داری از نظر سن فرد گیرنده بین دو گروه حامله و غیر حامله وجود نداشت. گزارش شده است که بین سن فرد دهنده و میزان حاملگی ارتباط معکوس وجود دارد.^۸ در مطالعه Flisser مشاهده شد که سن فرد دهنده در صورتی که بین ۲۱-۳۲ سال باشد اثر منفی بر میزان حاملگی در فرد گیرنده ندارد و نتیجه‌گیری شد افرادی که در اواخر دهه ۲۰ و اوایل دهه ۳۰ خود هستند می‌توانند کاندید اهدای تخمک باشند.^۹ در مطالعه ما میانگین سن افراد دهنده در گروه حامله‌ها ۲۷/۲۶ و در گروه غیر حامله‌ها ۲۷/۳۲ بود که اختلاف معنی‌داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت و این نتایج در راستای مطالعه Flisser بود. در مقاله مروری J-klein^۱ چنین عنوان شد که علیرغم یافته‌های متناقض میزان حاملگی در افراد آگونادال در مقایسه با افراد با سیکل قاعدگی نرمال بیشتر است اما در مطالعه Niclonoy^۲ دیده شده بود که میزان حاملگی در افراد آگونادال که نیاز به مهار محور هیپوفیز-هیوتالاموس با آگونیست GnRH ندارند مشابه افراد با سیکل قاعدگی نرمال است که نیازمند دریافت آگونیست GnRH هستند و علیرغم آنکه گفته می‌شود آگونیست GnRH ممکن است اثر منفی بر تکامل آندومتر داشته باشد اما استفاده از استرادیول تا هفته ۱۲ حاملگی بر هر گونه اثر منفی آگونیست GnRH بر آندومتر غلبه می‌نماید.^۳ در مطالعه ما نیز از نظر وجود سیکل قاعدگی اختلاف معنی‌داری بین گروه حامله و غیر حامله وجود نداشت. سابقه حاملگی قبلی در فرد گیرنده نشان‌دهنده شدت کمتر سایر فاکتورهای ایجادکننده نازایی بوده و در گروه حامله‌ها سابقه حاملگی قبلی بیش از گروه غیر حامله‌ها است.^۲ هرچند در مطالعه دیگری این مسئله رد شد و چنین عنوان شد که سابقه حاملگی قبلی باعث افزایش موفقیت در افراد گیرنده نمی‌شود^۴ که این مسئله در راستای نتایج ما در این مقاله بود. ضخامت آندومتر یکی از فاکتورهای مهم موفقیت درمان می‌باشد و با افزایش ضخامت آندومتر میزان حاملگی نیز افزایش می‌یابد.^{۲-۴} در مطالعه ما نیز در گروه حامله‌ها

مطرح شده جهت افزایش ضخامت آندومتر، استفاده از سیلدنافیل که یک مهارکننده فسفودی استراز است می‌باشد هم‌اکنون مطالعه‌ای در بخش IVF بیمارستان دکتر شریعتی در مورد اثر سیلدنافیل Sildenafil در بهبود ضخامت آندومتر در بیماران با سابقه قبلی آندومتر نازک در حال انجام است و اینکه سن فرد دهنده در محدوده ۲۰-۳۴ بر میزان حاملگی در فرد گیرنده تاثیری ندارد و افراد دهنده که در اوایل دهه ۳۰ خود هستند کاندیدای مناسبی جهت اهدای تخمک می‌باشند.

میانگین ضخامت آندومتر به‌طور مشخصی بیش از افراد غیرحامله بود به‌طوری‌که ضخامت آندومتر کمتر از ۸mm فقط در گروه غیرحامله دیده شد و این یافته در مطالعه ما که BMI بالا در گروه حامله و غیر حامله یکسان است. در راستای نتایج سایر مطالعات انجام شده می‌باشد.^{۲۷،۲۸} به‌طور خلاصه ضخامت آندومتر زیر ۸mm باعث کاهش مشخص موفقیت درمان می‌شود و بهتر است قبل از شروع سیکل درمانی بعدی تلاش در جهت بهبود آن حاصل شود. یکی از درمان‌های

References

1. Klein J, Sauer MV. Oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 277-91.
2. Zenke U, Chetkowski RJ. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril* 2004; 82: 850-6.
3. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001; 76: 92-7.
4. Yoon S, Ku S, Kim S, Choi Y. Prognostic Factors Affecting the Outcomes of Oocyte Donation Cycles. *Fertil Steril* 2005; 84: 275-6.
5. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996-1998. *Fertil Steril* 2002; 78: 1038-45.
6. Moomjy M, Cholst I, Mangieri R, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights into implantation. *Fertil Steril* 1999; 71: 15-21.
7. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005; 83: 1629-34.
8. Flisser, Kump LM, Krey LC, Licciardi F. Donor age does not impact the success of oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2004; 82: 211.

Impact of recipient and donor parameters on the outcome of oocyte donation cycles in Assisted Reproductive Technology

Agha-Hosseini M.¹
Aleyaseen A.¹
Safdarian L.¹
Kashani L.^{1,2*}

1- Department of Gyn & Obs.,
Infertility Center of Dr. Shariati
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences

2- Department of Reproductive
Immunology, Reproductive
Biotechnology Research Center,
Avicenna Research Institute,
ACECR, Tehran

Abstract

Background: Oocyte donation and assisted reproductive technology (ART) give women with ovarian failure, advanced reproductive age, inheritable disorders or recurrent implantation failure, the ability to conceive. The success of oocyte donation is reportedly influenced by multiple parameters of the oocyte donor and recipient. The objective of this study was to evaluate the donor and recipient variables affecting the outcome of oocyte donation.

Methods: In this retrospective study, we analyzed 51 oocyte donation cycles of 45 women in an in vitro fertilization clinic. Data collected included age, body mass index, endometrial thickness, cycling and gravidity of recipients and the age of donors.

Results: The clinical pregnancy rate was 40% per recipient and 35% per cycle resulting in 9 singleton, 7 twin and 2 triplet gestations. Embryo implantation rate was 27%. Oocyte fertilization rates among patients who had become impregnated and those who had not were 75% and 79%, respectively of 18 pregnancies, 15 culminated in a live birth (33% live birth rate). There was no significant relationship between incidence of pregnancy and mean age, BMI, gravidity, cyclicity of recipients and age of donors. There was a significant difference between the endometrial thickness of patients who became pregnant and those who did not ($p=0.048$). The number of transferred embryos was positively associated with pregnancy ($p=0.006$).

Conclusion: The factor that most reliably predicts the outcome of oocyte donation cycles is oocyte recipient endometrial thickness. Donor age from 20-34 years dose not affect clinical pregnancy rates. Donors in their early 30's are considered to be the best candidates for oocyte donation.

Keywords: Oocyte donation, assisted reproductive technology, endometrial thickness, pregnancy.

* Corresponding author: Infertility
Center of Dr. Shariati Hospital, North
Kargar Street, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran
Tel: +98-21-88008810
email:
kashani_Ladan@Razi.tums.ac.ir