

Success Rate of Sarem Protocol for Assisted Reproductive Techniques in Patients with Poor Ovarian Response

ARTICLE INFO

Article Type

Descriptive Study

Authors

Roustaei M.* MD,
Lahouti A.¹ MD,
Shami M.¹ BSc

How to cite this article

Roustaei M, Lahouti A, Shami M. Success Rate of Sarem Protocol for Assisted Reproductive Techniques in Patients with Poor Ovarian Response. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;3(4):143-148.

ABSTRACT

Aims One of the new challenges in the field of infertility in women is delaying pregnancy due to inadequate response of ovaries to ovulation induction drugs. Many studies have been conducted to provide therapeutic protocols in this regard, but there is not still sufficient and conclusive evidence to introduce a single treatment protocol. The aim of this study was to evaluate the success rate of Sarem Hospital protocol in patients with poor ovarian response to ART.

Instrument & Methods This study is a descriptive cross-sectional study that was performed on 104 records in Sarem Hospital from 2015 to 2017 that was proved their poor ovarian response according to world criteria and were treated by Sarem Hospital protocol. Data were analyzed by SPSS software and Pearson correlation test.

Findings Of 104 patients, 58 (55.8%) had infertility treatment and had a history of previous IVF and 46 patients (44.2%) did not receive any specific treatment. The mean duration of infertility was 5.11 ± 4.67 years. The mean number of oocytes obtained from the current cycle was 4.79 ± 2.98 , which was 3.87 more than the number of oocytes of the previous cycle. The mean number of embryos formed was 2.69 ± 1.75 and the number of transferred embryos was 2.10 ± 0.96 . Finally, 21 patients had positive β HCG test results and sonography showed FHR+ after three weeks.

Conclusion The protocol approved in Sarem Hospital for patients with poor ovarian response to ART has the potential of 20.2% successful pregnancy.

Keywords Infertility; Poor Ovarian Response; Assisted Reproductive Techniques

CITATION LINKS

- [1] Textbook of assisted reproductive technologies: Laboratory and clinical perspectives
- [2] Poor ovarian reserve [3] Decreased fertility in poor responder women is not related to oocyte morphological status [4] Obesity alters retrieved oocyte count and clinical pregnancy rates in high and poor responder women after in vitro fertilization [5] Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981 [6] Evaluation of the results of ovulation induction with GnRH antagonist (Cetrotide) in patients with poor ovarian response in the previous ART cycle [7] Diminished ovarian reserve, causes, assessment and management [8] ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The bologna criteria [9] Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial [10] Management of poor responders in IVF: Is there anything new [11] Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: A review [12] Strategies for poor responders in IVF cycles [13] How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. Reproductive Biomed Online [14] A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept [15] The novel poseidon stratification of 'low prognosis patients in assisted reproductive technology' and its proposed marker of successful outcome [16] Effect of maternal age on the ovarian reserve markers, and pregnancy outcome in a sample of Kurdish women in Erbil city [17] Is the ovarian reserve influenced by vitamin D deficiency and the dress code in an infertile Iranian population? [18] Complete oocyte maturation arrest in art cycles [19] Relation between AMH level and ovarian reserve in infertile women candidate for assisted reproductive treatment [20] Treatment modalities in poor responder patients undergoing assisted reproductive techniques

*Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
¹Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
masum.rusta58@gmail.com

Article History

Received: December 15, 2018
Accepted: July 25, 2019
ePublished: October 15, 2019

میزان موفقیت پروتکل درمانی تکنیک‌های کمک‌باروری صارم در بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی

معصومه روستایی* MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

آمنه لاهوتی MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مریم شامی BSc

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

اهداف: یکی از چالش‌های جدید در حوزه ناباروری زنان، به‌تاخیرافتادن بارداری به‌علت عدم پاسخ مناسب تخمدان‌ها به داروهای تحریک تخمک‌گذاری است. مطالعات زیادی برای ارایه پروتکل‌های درمانی در این رابطه انجام شده، اما با این وجود هنوز شواهد کافی و قابل استنادی برای معرفی یک پروتکل واحد درمانی وجود ندارد. هدف این مطالعه، بررسی میزان موفقیت پروتکل درمانی بیمارستان فوق تخصصی صارم در بیماران با پاسخ‌دهی ضعیف تخمدانی به درمان ART بود. **ابزار و روش‌ها:** این پژوهش از نوع توصیفی-مقطعی است که با بررسی ۱۰۴ پرونده موجود در بیمارستان صارم از سال ۱۳۹۴ لغایت ۱۳۹۶ که ضعیف‌بودن پاسخ تخمدانی آنها طبق معیارهای روز دنیا به اثبات رسیده بود و با پروتکل درمانی بیمارستان مورد درمان قرار گرفته بودند، انجام شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 22 و آزمون همبستگی پیرسون آنالیز شدند.

یافته‌ها: از تعداد ۱۰۴ نفر مراجعه‌کننده، ۵۸ نفر (۵۵/۸٪) اقدام به درمان نازایی نموده و دارای سابقه انجام IVF قبلی بودند و ۴۶ نفر (۴۴/۲٪) هیچ‌گونه درمان خاصی انجام نداده بودند. میانگین مدت نازایی در این افراد ۵/۱۱±۴/۷۷ سال بود. میانگین تعداد تخمک‌های به‌دست‌آمده از سیکل فعلی که تحت درمان بودند ۴/۷۹±۲/۹۸ بود که نسبت به تعداد تخمک‌های سیکل قبلی ۳/۸۷ عدد افزایش داشت. میانگین تعداد جنین‌های تشکیل‌شده ۲/۶۹±۱/۷۵ و جنین‌های منتقل‌شده ۲/۱۰±۰/۹۶ بود. در نهایت، ۲۱ نفر نتیجه آزمایش β HCG مثبت داشتند و از نظر سونوگرافی نیز جنین بعد از سه هفته دارای FHR+ بود.

نتیجه‌گیری: پروتکل تصویب‌شده در بیمارستان صارم برای درمان بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی منجر به ۲۰/۲٪ موفقیت در بارداری شده است.

کلیدواژه‌ها: ناباروری، پاسخ ضعیف تخمدانی، درمان ART

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۰۳

*نویسنده مسئول: masum.rusta58@gmail.com

مقدمه

ناباروری حدود ۱۰ تا ۱۵٪ زوجین را درگیر می‌سازد و تعداد افرادی که به دنبال روش‌های کمک‌باروری هستند رو به افزایش است. پیری تولید مثلی (Reproductive Aging) یک فرآیند پیوسته از قبل از تولد تا زمان یائسگی است. زنان میزان مشخصی سلول‌های زایا در تخمدان‌ها دارند که حداکثر میزان آن ۶-۷ میلیون در سن حاملگی ۲۰هفته (دوران جنینی) است. از اواسط دوران جنینی و در تمام سال‌های باروری کاهش پیشرونده در سلول‌های زایای زنان که در تخمدان‌ها وجود دارد اتفاق می‌افتد^[1]. میزان باروری قبل از ۳۰سالگی در اوج خود است و شواهد نشان می‌دهد بعد از ۳۰سالگی به‌تدریج کاهش می‌یابد. این کاهش میزان باروری ناشی از کاهش مخزن فولیکول‌ها (Follicular Pool) است که خود نتیجه تخمک‌گذاری‌های متوالی ماهانه و بیش از آن نتیجه آتزی فولیکول‌ها است. زنان یک مدل دومرحله‌ای کاهش ذخایر فولیکولی تخمدان را تجربه می‌کنند. یک کاهش تدریجی از زمان تولد تا ۳۸سالگی و یک کاهش با شتاب بیشتر بعد از ۳۸سالگی رخ می‌دهد. البته ذخیره تخمدانی فولیکول‌ها (Ovarian Reserve) در زنان با سنین مشابه متفاوت است، اما در هر صورت همه زنان با افزایش سن، کاهش ذخایر فولیکولی تخمدان را تجربه می‌کنند^[2].

دانشنامه صارم در طب باروری

بنابراین طول دوره باروری محدود و با توجه به افزایش امید به زندگی رو به کاهش است. ذخیره تخمدانی، کمیت و کیفیت ذخایر فولیکول‌های ابتدایی (Primordial Follicle Pool) را بیان می‌کند. بنابراین، سن زنان در رزرو تخمدان و تعداد و کیفیت تخمک‌های قابل باروری نقش عمده‌ای دارد. به علاوه بیماری‌هایی مانند آندومتریوز و آدنومیوز که با کاهش خون‌رسانی آندومتر و کاهش لانه‌گزینی همراه هستند با افزایش سن بیشتر می‌شوند. در نتیجه تعداد زوجین مراجعه‌کننده بالای ۳۵ سال به مراکز ناباروری بیشتر است. با وجودی که سن تخمدان مهم‌ترین عامل پیشگویی‌کننده نتیجه IVF (باروری در شیشه) است، سن تقویمی با سن تخمدان ارتباط ضعیفی دارد^[1,3]. پیشگویی تنوع و اختلاف بین افراد برای شروع برنامه تحریک تخمک‌گذاری در IVF ضروری است و این امر با یک فاکتور قابل پیش‌بینی نبوده و نیاز به چندفاکتور پیشگویی‌کننده دارد و طرح برنامه درمانی فقط براساس فاکتورهای بالینی قابل اعتماد است^[4]. اندازه‌گیری هورمون FSH (هورمون تحریک‌کننده فولیکول) روز سوم سیکل و AMH (آنتی‌مولرین هورمون) از شاخص‌های به‌کاررفته در پیشگویی رزرو تخمدان است.

اولین بارگارسپا و همکاران در سال ۱۹۸۳، پاسخ‌دهی ضعیف تخمدان را به این صورت گزارش نمودند که پاسخ‌دهی ضعیف در بیمارانی اتفاق می‌افتد که میزان استرادیول پایین (کمتر از ۳۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) داشته باشند و نسبت به رژیم‌های معمول تحریک تخمک‌گذاری (FSH/HMG) (۱۵۰ واحد گنادوتروپین یائسگی انسانی-HMG) پاسخ ضعیفی را نشان دهند که در نتیجه آن، تعداد کمی تخمک قابل بازیابی است^[5]. در واقع این افراد استرادیول کمتر از ۵۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر و فولیکول کمتر از ۴ عدد در پاسخ به مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری داشتند^[6] که البته در تعاریف جدیدتر براساس میزان ۵۰۰-۳۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر استرادیول و تعداد ۵-۳ عدد فولیکول به‌دست‌آمده پس از تحریک و همچنین سطح FSH خون بین ۷ تا ۱۵ میلی‌واحد بر میلی‌لیتر به‌عنوان یک معیار اضافی بیان شده است^[5]. در سال ۲۰۱۱ در بولونیا یک کمیته علمی برای استانداردکردن تعاریف مختلف پاسخ ضعیف تخمدانی برگزار شد که در آن مقرر شد هر فردی که حداقل دو مورد از سه ویژگی زیر را داشته باشد جزء پاسخ ضعیف تخمدانی محسوب می‌شود:

۱) بالا بودن سن مادر (بیشتر از ۴۰ سال): طبق معیارهای بولونیا، سن بالای ۴۰ سال به‌عنوان بیمار با پاسخ ضعیف شناخته شده است. این در حالی است که در بسیاری از مراجعین، سن زنان بالای ۴۰ سال بوده و حتی بعضی از زنان بین ۴۰ تا ۴۲ سال، اولین سیکل IVF خود را تجربه می‌کنند و در عین حال هنوز قادر به تولید بیش از ۳ فولیکول یا ۳ اووسیت هستند. هرچند هنوز سن مادر به‌عنوان بهترین عامل پیشگویی منفرد حاملگی (Ongoing Pregnancy) چه در بیماران نرمال یا در بیماران با پاسخ ضعیف است و هیچ کدام از تست‌های بررسی ذخیره تخمدان ارزش اضافه‌ای ندارند. از نظر تعداد اووسیت هم ایرادی که به تعریف بولونیا وارد شد، این بود که کیفیت تخمک ارتباطی با تعداد آن ندارد. هرچند تعداد کم اووسیت‌های به‌دست‌آمده یک عامل محدودکننده برای انتخاب اووسیت برای IVF است، اما اخیراً در یک مطالعه بزرگ تاکید می‌کنند آستانه ۳ اووسیت که توسط انجمن باروری انسان و رویان‌شناسی اروپا (ESHRE) پذیرفته شده است باید بازنگری شود^[7].

۲) سابقه POR قبلی (به‌دست‌آمدن کمتر یا مساوی ۳ فولیکول پس از سیکل تحریک تخمک‌گذاری)

پروتکل‌های زیادی وجود دارد؛ این پروتکل‌ها شامل "پروتکل آنالوگ GnRH (هورمون آزادکننده گنادوتروپین)"، "رژیم انعطاف‌پذیر آگونیست GnRH"، پروتکل طولانی مدت آگونیست GnRH، "پروتکل کوتاه مدت آگونیست میکرودوز GnRH"، "پروتکل کوتاه مدت آگونیست GnRH" و "پروتکل آنتاگونیست GnRH" می‌شوند [11, 12].

زمانی که دوز استاندارد گنادوتروپین‌ها (۳۰۰-۲۲۵ میلی واحد) قادر به تولید فولیکول‌های مناسب نیست، استفاده از دوزهای بالای گنادوتروپین، یک روش درمان محسوب می‌شود که تجویز گنادوتروپین‌ها با دوز ۴۵۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی واحد انجام می‌شود [10]؛ از روش‌های دیگر درمان استفاده از پروتکل‌های آنتاگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRHant) است. این پروتکل از آنالوگ‌های آگونیست یا آنتاگونیست GnRH استفاده می‌کند. این آنالوگ‌ها دارای جایگزینی آمینواسیدهای خاصی در گنادوتروپین هستند. به طور کلی هر دو آنالوگ در IVF به صورت گسترده‌ای قرار می‌گیرند تا القای فولیکولوژن را از طریق پیشگیری از ترشح هورمون LH و بازیابی زمان تخمک‌گذاری منجر شوند [9-11]؛ روش دیگر استفاده از پروتکل کوتاه مدت (محدود) القای تخمک‌گذاری است که در این پروتکل کلومیفن سیترا (CC) (یک مولکول گیرنده استروژن و یک مهارکننده رقابتی از استروژن است که برای درمان باروری از چهار دهه گذشته استفاده شده است) در ارتباط با گنادوتروپین یائسگی انسانی (HMG) استفاده می‌شود که در مقایسه با HMG تنها حدود ۴۶٪ موثرتر است [11, 13]. ولی با این وجود پروتکل‌هایی که تاکنون بر این اساس پایه‌ریزی و اجرا شده است، روش موفق نبوده و پاسخ‌دهی موثری برای تخمدان‌ها در بر نداشته است و پیشگویی پاسخ تخمدان قبل از آغاز تحریک تخمک‌گذاری با داروهای هورمونی تنها راه برای تجویز دوز مناسب و بی‌خطر دارو است. هر چند با وجود این که پروتکل‌های متفاوتی با انواع مختلف گنادوتروپین‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند تاکنون درمان موثر واقعی برای حل این معضل یافت نشده است و هنوز این سؤال به قوت خود باقی است که بهترین پروتکل درمانی برای بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی چیست [10]. این پژوهش با هدف بررسی پروتکل بیمارستان فوق تخصصی صرم در خصوص بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی و نتایج آن انجام شد.

ابزار و روش‌ها

این پژوهش از نوع توصیفی-مقطعی است که با بررسی پرونده‌های موجود در بیمارستان صرم از سال ۱۳۹۴ لغایت ۱۳۹۶ که POR بودن آنها طبق معیارها و تعاریف روز دنیا به اثبات رسیده بود و با پروتکل درمانی بیمارستان فوق تخصصی صرم مورد درمان قرار گرفته بودند، انجام شد و سن مراجعین (زنان)، AMH، نتایج ART قبلی (تعداد تخمک به دست آمده- حاملگی یا عدم حاملگی) تعداد سیکل‌ها، برنامه پاسخ ضعیف تخمدانی که در مرکز صرم شروع و به اتمام رسیده بود، تعداد تخمک‌های به دست آمده، تعداد تخمک‌هایی که تحت فرآیند ICSI (میکرواینجکشن یا تزریق اسپرم داخل تخمک) قرار گرفتند، تعداد جنین‌های به دست آمده، تعداد جنین‌های مستقل شده، تعداد سیکل‌های انتقال، تعداد تست‌های حاملگی، نسبت و تعداد سونوگرافی‌های مثبت از نظر ضریان قلب جنینی (FHR) و بررسی نتایج مثبت (به تفکیک میزان باروری، میزان کاشت و غیره) مورد بررسی قرار گرفت. اثر متغیرها، سن، FSH پایه، AFC و AMH به عنوان تعیین کننده‌های پاسخ تخمدان تعیین شد و معیار اصلی موفقیت پروتکل، مثبت شدن تست حاملگی تا زمان

۳) آزمایش ذخیره غیرطبیعی تخمدان که با تعداد فولیکول‌های آنترال (AFC) کمتر از ۷-۵ و AMH کمتر از ۱/۱ مشخص می‌شود. البته به نظر می‌رسد در آینده با توجه به تفاوت‌هایی که در اندازه‌گیری AMH با متدهای متفاوت وجود دارد و همچنین پیشرفت‌های تکنیکی که در زمینه سونوگرافی صورت می‌گیرد مقدار برش‌ها در هر زمینه تغییر پیدا کند. چنانچه در کنفرانس ESHRE سال ۲۰۱۱ معیارهای جدیدی برای تعریف بیماران POR ارایه شد که به معیارهای پوزیدون (Poseidon criteria) معروف است و تقسیم‌بندی بیماران را با زیرگروه‌های جزئی‌تری انجام می‌دهد که در مطالعه ما نیز از آن استفاده شد [8]. این تقسیم‌بندی عبارت است از: الف-۱) سن کمتر از ۳۵ سال، دارای تست‌های بیومارکری مانند FSH، AMH و LH (هورمون لوتئینی) نرمال و سابقه IVF ناموفق قبلی با تعداد اووسیت‌های کمتر از ۴ الف-۲) سن کمتر از ۳۵ سال، دارای تست‌های بیومارکری مانند FSH، AMH و LH نرمال و سابقه IVF ناموفق قبلی با تعداد اووسیت‌های بیشتر از ۴ ب) سن بیشتر از ۳۵ سال، دارای تست‌های بیومارکری نرمال و سابقه IVF ناموفق قبلی

ج) سن کمتر از ۳۵ سال، دارای تست‌های بیومارکری غیرنرمال د) سن بیشتر از ۳۵ سال، دارای تست‌های بیومارکری غیرنرمال البته اشاره به این نکته ضروری است که غیر از سن زنان، عوامل خطر دیگری هم برای کاهش رزرو تخمدان وجود دارد. اگرچه همه آنها هنوز به خوبی تعریف نشده است و بعضی از آنها بحث‌برانگیز هستند و به همین دلیل در معیارهای ESHRE لحاظ نشده‌اند. از این عوامل خطر می‌توان به سیگار کشیدن، آندومتريوز، سرطان‌های تخمدان و درمان‌های آن (مثل رادیوتراپی و شیمی‌درمانی)، آندومتريوما به خصوص در همراهی با جراحی روی تخمدان، مشکلات ژنتیک، بیماری‌های خودایمنی و ناباروری غیرقابل توجیه اشاره کرد [8, 9]. از دیگر عوامل خطر برای کاهش رزرو تخمدان که جدیدتر هم هستند، دیابت نوع ۱، بتاتالاسمی وابسته به ترانسفیوژن و آمبولیزاسیون شریان رحمی برای درمان میوم رحم محسوب می‌شوند؛ هرچند در غالب موارد، مکانیزم اصلی کاهش رزرو تخمدان ناشناخته است [8]. اهمیت مطالعات جدیدتر روی بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی علاوه بر افزایش تعداد این بیماران به دلیل تغییر سبک زندگی، این است که مطالعات موجود اگرچه زیاد هستند، ولی قابل استناد نیستند. به عبارتی حجم نمونه آنها کم است یا تعریف واحدی از پاسخ ضعیف تخمدانی در همه آنها لحاظ نشده است. به همین دلیل لازم است مطالعات بیشتری با تعریف جدید ESHRE انجام شوند تا بتوان روی استراتژی‌های درمانی این بیماران نیز مانور بیشتری داد و مطالعات بیشتری را پی‌ریزی کرد [10].

این افراد معمولاً در بارداری طبیعی خود دچار مشکل هستند و باید وارد سیکل تکنیک کمک‌باروری (ART) شوند. مهم‌ترین فاکتور مشخص‌کننده نتیجه IVF، میزان پاسخ‌دهی تخمدان به تحریک است. پاسخ‌دهی کم یا بیش از حد تخمدان به تحریک در سیکل‌های IVF شایع‌تر از پاسخ‌دهی مناسب است. در حالی که پاسخ‌دهی بیش از حد تخمدان با تغییراتی در رژیم درمانی قابل پیشگیری است، پاسخ‌دهی کم تخمدان، به مداخلات درمانی مختلف مقاوم بوده و تاکنون استراتژی درمانی مناسبی برای افزایش پاسخ‌دهی تخمدان تعریف نشده است [1]. طی سال‌های اخیر مطالعات فراوانی روی درمان افراد POR صورت گرفته است و پروتکل‌های مختلفی پیشنهاد شده است که این پروتکل‌ها برای بیماران POR یکسان نبوده و بسته به شرایط بیمار و نظر پزشک می‌تواند متفاوت باشد. به طور کلی

سال بود. از بین افراد مراجعه‌کننده، ۵۸ نفر (۵۵/۸٪) اقدام به درمان نازایی نموده و دارای سابقه انجام IVF قبلی بودند و ۴۶ نفر (۴۴/۲٪) هیچ گونه درمان خاصی را انجام نداده بودند.

جدول ۱) توزیع فراوانی مطلق و نسبی اطلاعات دموگرافیک بیماران تحت درمان با پروتکل درمانی بیمارستان صارم (۱۰۴ نفر)

متغیرهای دموگرافیک			تعداد	درصد
سن				
زیر ۳۰ سال			۵	۴/۸
بین ۳۰ تا ۳۵ سال			۱۹	۱۸/۳
بین ۳۵ تا ۴۰ سال			۳۸	۳۶/۵
بالای ۴۰ سال			۴۲	۴۰/۴
محل سکونت				
تهران			۵۸	۵۵/۸
استان‌های شمالی کشور			۸	۷/۷
استان‌های غربی کشور			۲۵	۲۴/۰
استان‌های شرقی کشور			۴	۳/۸
استان‌های جنوبی کشور			۶	۵/۸
استان‌های مرکزی کشور			۳	۲/۹
سطح تحصیلات				
بی‌سواد			۴	۳/۸
سیکل			۱۵	۱۴/۴
دیپلم			۲۳	۲۲/۱
لیسانس			۴۷	۴۵/۲
فوق لیسانس			۱۱	۱۰/۶
دکتری			۴	۳/۸
شغل				
خدماتی			۲	۱/۹
اداری			۲۱	۲۰/۲
خانه‌دار			۵۵	۵۲/۹
آزاد			۴	۳/۸
سایر			۲۲	۲۱/۲

میانگین سطح سرمی AMH (آنتی‌مولرین هورمون) در این افراد 0.86 ± 0.51 نانوگرم بر میلی‌لیتر و میانگین سطح سرمی FSH 9.31 ± 5.40 میلی‌واحد بر میلی‌لیتر بود. همچنین تعداد فولیکول‌های آنترال (AFC) 4.18 ± 2.57 بود. افراد تحت درمان به‌طور میانگین 1.85 ± 1.42 دوره سیکل ناموفق داشتند. میانگین تعداد تخمک‌های به‌دست‌آمده از سیکل فعلی که تحت درمان پروتکل پاسخ ضعیف تخمدانی بودند 4.79 ± 2.98 بود که نسبت به تعداد تخمک‌های سیکل قبلی 3.87 عدد افزایش نشان داد. تعداد تخمک‌های بالغ آماده لقاح به‌طور میانگین در سیکل تحت درمان 3.86 ± 2.53 بود و 3.91 ± 2.56 از تخمک‌ها لقاح داده شدند. تعداد جنین‌های تشکیل‌شده به‌طور متوسط 2.69 ± 1.75 بود که از این تعداد 2.56 ± 1.65 دارای گرید A و B و قابل انتقال بودند و در کل تعداد جنین‌های انتقال‌داده‌شده 2.10 ± 0.96 بود (جدول ۲).

در نهایت از تعداد ۱۰۴ نفر مراجعه‌کننده که تحت درمان با پروتکل پاسخ ضعیف تخمدانی قرار گرفتند، ۲۱ نفر (۲۰/۲٪) نتیجه آزمایش BHCG مثبت داشتند و از نظر سونوگرافی هم جنین بعد از سه هفته دارای FHR+ بود.

بین تعداد تخمک‌های لقاح داده‌شده و مثبت شدن نتیجه تست حاملگی همبستگی معنی‌داری وجود داشت ($p=0.04$; $r=0.701$)؛ در صورتی که تعداد تخمک‌های بالغ، تعداد جنین‌های به‌دست‌آمده، تعداد جنین‌های با گرید A و B و نیز تعداد جنین‌های منتقل‌شده همبستگی معنی‌داری با مثبت شدن تست حاملگی نداشتند (جدول ۳).

انجام سونوگرافی و مثبت بودن ضربان قلب جنین در نظر گرفته شد. تعداد کل بیماران مراجعه‌کننده در این فاصله زمانی دوساله به کلینیک ناباروری صارم که پاسخ‌دهی تخمدان آنها به داروهای تحریک تخمک‌گذاری ضعیف بوده و طبق تعاریف و استانداردهای بین‌المللی جزء گروه با پاسخ ضعیف تخمدانی تقسیم‌بندی می‌شوند، ۱۰۴ نفر بود.

طبق جدیدترین مقالات روز دنیا [14, 15]، زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان صارم که دارای معیارهای زیر بودند، جزء پاسخ ضعیف تخمدانی محسوب شدند:

الف-۱) زنان مراجعه‌کننده با سن کمتر از ۳۵ سال دارای تست‌های بیومارکری مانند AMH، FSH و LH نرمال و سابقه IVF ناموفق قبلی با میزان اووسیت‌های کمتر از ۴ اووسیت

الف-۲) زنان مراجعه‌کننده با سن کمتر از ۳۵ سال دارای تست‌های بیومارکری مانند AMH، FSH و LH نرمال و سابقه IVF ناموفق قبلی با میزان اووسیت‌های بیشتر از ۴ اووسیت

ب) زنان مراجعه‌کننده بالای ۳۵ سال دارای تست‌های بیومارکری نرمال و سابقه IVF ناموفق قبلی

ج) زنان مراجعه‌کننده با سن کمتر از ۳۵ سال دارای تست‌های بیومارکری غیرنرمال

د) زنان مراجعه‌کننده با سن بالای ۳۵ سال دارای تست‌های بیومارکری غیرنرمال

کلیه زنانی که وارد سیکل IVF شدند و در طبقه‌بندی مذکور قرار نگرفتند، از مطالعه خارج شدند.

پروتکل درمانی بیمارستان صارم: روش اجرای پروتکل پاسخ ضعیف تخمدانی در بیمارستان صارم به این صورت بود که به‌دنبال مصرف یک دوره قرص ضدبارداری خوراکی (OCP) در روز ۲۱ سیکل، آگونیست GnRH با دوز کم شروع شده و تا روز دوم ادامه می‌یافت. سپس در ادامه، گنادوتروپین با دوز حداقل ۴۵۰ تا ۶۰۰ واحد شروع می‌شد. زمانی که اندازه فولیکول به ۱۳-۱۴ می‌رسید، آنتاگونیست شروع شده و تا یک روز قبل از پانکچر ادامه می‌یافت. کلیه بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه طبق این پروتکل مورد درمان قرار گرفته بودند و ارزیابی افراد تا زمانی که تست بیوشیمیایی حاملگی β HCG انجام دهند ادامه داشت و در صورت مثبت بودن جواب آزمایش، بررسی‌ها تا سونوگرافی ۳ هفته بعد برای ارزیابی وضعیت قلب جنین (FHR+) ادامه پیدا می‌کرد.

داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS 22 آنالیز شدند و آزمون همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی بین متغیرهای مورد مطالعه با نتیجه تست حاملگی انجام شد.

یافته‌ها

از بین ۱۰۴ بیمار مراجعه‌کننده در فاصله زمانی دوساله به کلینیک ناباروری صارم که دارای پاسخ ضعیف تخمدانی بودند، اکثریت بالای ۴۰ سال و بین ۳۵ تا ۴۰ سال سن داشتند. بیشترین تعداد مراجعین ساکن تهران بودند. همچنین بیشتر مراجعین دارای مدرک لیسانس و خانه‌دار بودند (جدول ۱).

از تعداد ۱۰۴ نفر مراجعه‌کننده به بیمارستان صارم، ۵۸ نفر (۵۵/۸٪) سابقه جراحی قبلی داشتند که ۱۹ نفر آنها لاپاراتومی شده و ۳۸ نفر لاپاراسکوپي شده بودند و ۱۳ نفر از این تعداد سابقه لاپاراسکوپي تخمدان داشتند. از این تعداد یک نفر (۱٪) دارای نازایی با عامل لوله‌ای بود و ۳۴ نفر (۳۲/۷٪) دارای عامل تخمدانی بودند و سایر افراد (۲۳/۵٪) نازایی با عامل نامشخص داشتند. میانگین مدت نازایی در این افراد 5.11 ± 4.67 سال با حداقل یک سال و حداکثر ۲۱

بیشترین میزان مراجعه از غرب ایران بوده است که با نتیجه پژوهش ما همخوانی دارد [18]. با توجه به این که هورمون آنتی‌مولرین یکی از معیارهای طبقه‌بندی برای پاسخ ضعیف تخمدانی است، لذا اگرچه یافته‌های این پژوهش را نمی‌توان به کل ایران تعمیم داد، می‌توان این پیش‌فرض را در نظر گرفت که یکی از دلایل افزایش مراجعین از غرب ایران برای افزایش میزان مشکلات ناباروری، به دلیل پاسخ ضعیف تخمدانی است.

یکی دیگر از معیارهای بولونیا برای تشخیص پاسخ ضعیف تخمدانی، هورمون AMH است. AMH یکی از اعضای سوپر خانواده فاکتور رشد تغییردهنده بتا است که در دوران جنینی در سلول‌های سرتولی از سیستم تناسلی جنین مذکر بیان می‌شود. نمودار کمی افزایش عمر تخمدان، از طریق کاهش سائز ذخیره فولیکول‌های بدوی مشخص می‌شود. مطالعات نشان داده است که بین ذخیره فولیکولی تخمدان و سطح سرمی AMH یک رابطه مثبت وجود دارد. این هورمون می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده در پاسخ ضعیف تخمدانی در نظر گرفته شود. از مزایای استفاده از این هورمون در پیش‌بینی فعالیت تخمدان، سطح پایدار و بدون تغییر آن در طول هر سیکل ماهانه است. سطح سرمی AMH، بازتابی از سائز گروه فولیکول‌های کوچک در حال رشد است که به تحریکات گنادوتروپین‌ها بسیار حساس هستند [19]. سطح هورمونی AMH اندازه‌گیری شده در افراد مورد مطالعه به طور میانگین ۰/۸۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که نسبت به سطح نرمال پایین‌تر بوده و در گروه پاسخ ضعیف تخمدانی در محدوده ۰/۰۹-۰/۶ قرار می‌گیرند و با توجه به این که بین افزایش سن و کاهش سطح هورمون آنتی‌مولرین همبستگی معکوسی وجود دارد [16] و حدود ۴۰٪ افراد مورد مطالعه بالای ۴۰ سال هستند، این پایین بودن سطح هورمون آنتی‌مولرین توجیه پیدا می‌کند. در اکثر مطالعات انجام شده نیز سطح هورمون آنتی‌مولرین کمتر از محدوده نرمال است [5].

تعداد فولیکول‌های آنترال به دست آمده که یکی دیگر از معیارهای تشخیص پاسخ ضعیف تخمدانی است در پروتکل درمانی صارم، ۴/۸۰ به دست آمد و با توجه به معیارهای استاندارد بین‌المللی که $AFC \leq 3$ را جزء پاسخ ضعیف تخمدانی محسوب می‌کند، بیانگر موفقیت این پروتکل در افزایش تحریک فولیکول‌های آنترال است. سطح سرمی FSH اندازه‌گیری شده در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان صارم ۹/۳۱ میلی‌واحد بر میلی‌لیتر بود که با توجه به مقدار نرمال در روز سوم قاعدگی (۳/۱۱-۲/۸) در رنج نرمال قرار دارد، ولی با توجه به روند افزایشی آن می‌توان گفت همبستگی ضعیفی بین افزایش سن و افزایش سطح FSH وجود دارد. مطالعه حسین و همکاران در سال ۲۰۱۸ نیز موید همین ارتباط است [16].

میانگین تعداد تخمک‌های به دست آمده از سیکل فعلی که تحت درمان پروتکل پاسخ ضعیف تخمدانی بودند، ۴/۷۹ بود که نسبت به تعداد تخمک‌های سیکل قبلی (۳/۸۷ عدد) افزایش نشان داد. تعداد تخمک‌های بالغ آماده لقاح به طور میانگین در سیکل تحت درمان ۳/۸۶ عدد بود و ۳/۹۱ عدد از تخمک‌ها لقاح داده شدند. طبق نتایج این پژوهش، همبستگی معنی‌داری بین تعداد تخمک‌های لقاح داده شده و نتیجه تست حاملگی وجود داشت که خود می‌تواند بیانگر موفقیت پروتکل در افزایش تحریک تخمک‌گذاری و تعداد تخمک‌های به دست آمده در سیکل فعلی باشد. این امر به افزایش تعداد تخمک‌های لقاح یافته کمک می‌کند و تعداد جنین‌های منتقل شده موفق نیز افزایش می‌یابد که در نهایت منجر به لانه‌گزینی موفق جنین‌ها و مثبت شدن تست حاملگی می‌شود. تعداد جنین‌های تشکیل شده به طور متوسط ۲/۶۹ عدد بود که از این

جدول ۲) میانگین متغیرهای مورد مطالعه در افراد تحت درمان با پروتکل پاسخ ضعیف تخمدانی در بیمارستان صارم

متغیرها	میانگین آماری
مدت نازایی (سال)	۵/۱۱±۴/۶۷
تعداد تخمک‌های به دست آمده در این سیکل	۴/۷۹±۲/۹۸
AMH (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۰/۸۶±۰/۵۱
تعداد فولیکول‌های آنترال (AFC)	۴/۸۰±۲/۵۷
FSH (میلی‌واحد بر میلی‌لیتر)	۹/۳۱±۵/۴۰
تعداد تخمک‌ها در سیکل قبلی	۳/۸۷±۲/۶۲
تعداد سیکل‌های ناموفق قبلی	۱/۸۵±۱/۴۲
تعداد تخمک‌ها	۴/۷۶±۲/۹۷
تعداد تخمک‌های بالغ	۳/۸۶±۲/۵۳
تعداد تخمک‌های لقاح داده شده	۳/۹۱±۲/۵۶
تعداد جنین	۲/۶۹±۱/۷۵
تعداد جنین‌ها با گرید A و B	۲/۵۶±۱/۶۵
تعداد جنین‌های منتقل شده	۲/۱۰±۰/۹۶

جدول ۳) بررسی همبستگی بین متغیرهای مورد مطالعه با نتیجه تست حاملگی

متغیرها	ضریب همبستگی	سطح معنی‌داری
تعداد تخمک لقاح داده شده	۰/۲۰۱	۰/۰۴
تعداد تخمک بالغ	۰/۰۷۶	۰/۴۴۵
تعداد جنین	۰/۱۰۵	۰/۲۸۹
تعداد جنین با گرید A و B	۰/۱۰۲	۰/۳۰۳
تعداد جنین منتقل شده	۰/۰۵۶	۰/۵۷۴

بحث

این پژوهش با هدف بررسی میزان موفقیت (میزان بارداری مثبت) پروتکل درمانی پاسخ ضعیف تخمدانی در بیمارستان صارم انجام شد. در این پژوهش که در یک بازه زمانی دوساله از ابتدای سال ۱۳۹۴ تا انتهای سال ۱۳۹۶ انجام پذیرفت، از اطلاعات ۱۰۴ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک ناباروری صارم استفاده شد. بررسی‌های دموگرافیک بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک ناباروری صارم نشان می‌دهد که ۴۰٪ زنان مراجعه‌کننده، محدوده سنی بالای ۴۰ سال داشتند که خود می‌تواند یکی از ریسک فاکتورهای اصلی پاسخ ضعیف تخمدانی باشد. البته مطالعات گوناگون در کشورهای مختلف دامنه سنی متفاوتی را برای بروز پاسخ ضعیف تخمدانی ناباروری گزارش نموده‌اند. به طور مثال در بریتانیا متوسط سن ۳۱ سال، در کویت ۲۹/۹ سال، در هند ۲۵ سال و در سایر مطالعات در ایران ۳۳/۳ سال گزارش شده است [16] که البته با نتایج بررسی‌های ما همخوانی ندارد که این امر می‌تواند به دلیل محدود بودن تعداد افراد مورد بررسی در این پژوهش باشد.

نتایج بررسی‌های دموگرافیک نشان می‌دهد که بیشترین مراجعه به کلینیک ناباروری صارم از تهران بوده که می‌تواند به دلیل نزدیکی به این مرکز باشد و پس از تهران بیشترین مراجعه از استان‌های غربی ایران بوده است که می‌تواند به دلیل تاثیر منطقه جغرافیایی روی فاکتورهای تخمدانی مانند سطح هورمون آنتی‌مولرین در افراد باشد. نتایج مطالعه عارفی و همکاران در مورد اثر منطقه جغرافیایی بر سطح ویتامین D که به طور مستقیم با سطح هورمون آنتی‌مولرین در ارتباط است، بیانگر آن است که میزان سطح ویتامین D به طور معنی‌داری بین زنان ایرانی پایین‌تر از سطح نرمال بوده که بالطبع آن میزان سطح هورمون آنتی‌مولرین نیز کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد که می‌تواند به پوشش افراد و قرارگیری در معرض نور خورشید بستگی داشته باشد و در مناطق غربی ایران به دلیل قرارگیری در مناطق کوهستانی و کاهش میزان تابش خورشید بیشتر دیده می‌شود [17]. در مطالعه‌ای که حاجی مقصودی و همکاران روی افرادی که وارد پروسه ISCI می‌شوند انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که

- Topcu O, et al. Obesity alters retrieved oocyte count and clinical pregnancy rates in high and poor responder women after in vitro fertilization. Arch Gynecol Obstet. 2010;282(1):89-96.
- 5- Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. Fertil Steril. 1983;39(2):174-9.
- 6- Habibzadeh V, Ahmadi S. Evaluation of the results of ovulation induction with GnRH antagonist (Cetrotide) in patients with poor ovarian response in the previous ART cycle. Persian. Iran J Obstet Gynecol Infertility. 2015;18(155-156):1-8. [Persian]
- 7- Kaur M, Arora M. Diminished ovarian reserve, causes, assessment and management. Int J Infertility Fetal Med. 2013;4(2):45-55.
- 8- Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The bologna criteria. Hum Reprod. 2011;26(7):1616-24.
- 9- Schimberni M, Ciardo F, Schimberni M, Giallardo A, De Pratti V, Sbracia M. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(20):4354-61.
- 10- Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: Is there anything new. BioMed Res Int. 2014;2014:10.
- 11- Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: A review. Ann Transl Med. 2015;3(10):137.
- 12- Kim CH. Strategies for poor responders in IVF cycles. Reproductive Syst Sexual Disord. 2011;5:001.
- 13- Patrizio P, Vaiarelli A, Setti PEL, Tobler KJ, Shoham G, Leong M, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics. Reproductive Biomed Online. 2015;30(6):581-92.
- 14- Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. Fertil Steril. 2016;105(6):1452-3.
- 15- Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel poseidon stratification of 'low prognosis patients in assisted reproductive technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Res. 2016;5:2911.
- 16- Hussein M, Alalaf S, Al-Tawil N. Effect of maternal age on the ovarian reserve markers, and pregnancy outcome in a sample of Kurdish women in Erbil city. Zanco J Med Sci. 2018;22(1):8-16.
- 17- Arefi S, Khalili G, Iranmanesh H, Farifteh F, Hosseini A, Fatemi HM, et al. Is the ovarian reserve influenced by vitamin D deficiency and the dress code in an infertile Iranian population? J Ovarian Res. 2018;11(1):62.
- 18- Haji Maghsoudi F, Khalili M A, Aflatounian A. Complete oocyte maturation arrest in art cycles. J Reproduc Infertility. 2005;6(2):163-70. [Persian]
- 19- Mirza Moradi M, Sarefejo FS, Bakhtiyari M, Mahmoodi M, Heidar Z. Relation between AMH level and ovarian reserve in infertile women candidate for assisted reproductive treatment. Med J Mashhad Univ Med Sci. 2017;60(4):597-609. [Persian]
- 20- Tolunay E. Treatment modalities in poor responder patients undergoing assisted reproductive techniques. Obstet Gynecol Int J. 2018;9(6):458-63.

تعداد ۲/۵۶ عدد دارای گرید A و B و قابل انتقال بودند که در کل تعداد جنین‌های انتقال داده شده ۲/۱۰ عدد شد. در نهایت از تعداد ۱۰۴ نفر مراجعه کننده که تحت درمان با پروتکل پاسخ ضعیف تخمدانی قرار گرفتند، تعداد حاملگی موفق در ازای انتقال به طور متوسط ۲/۱۰ عدد جنین در هر سیکل، ۲۱ نفر (۲۰/۲٪) بوده است که نتیجه آزمایش β HCG آنها مثبت شده و از نظر سونوگرافی هم جنین بعد از ۳ هفته دارای FHR+ به اثبات رسیده است.

نتایج این بررسی‌ها نشان می‌دهد پروتکل تصویب شده در کلینیک ناباروری صارم که برای درمان این افراد به کار برده شده است یک پروتکل ترکیبی شامل دوز کم GnRH و آنتاگونیست GnRH بوده است که از طریق سرکوب چرخه هیپوفیز-هیپوتالاموس توانسته تحریک تخمک‌گذاری را ایجاد نماید. این پروتکل توانسته است ۲۰/۲٪ موفقیت در بارداری را منجر شود که این نتایج با کارور و آرو[۷] هماهنگی دارد که در یک پروتکل مشابه از OCP به همراه GnRH استفاده کرده بودند و کاهش نیاز به گنادوتروپین و میزان حاملگی بالاتری را به همراه داشته است. در یک مطالعه دیگر ۴۵۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که میزان موفقیت در بارداری ۲۰٪ و میزان تولد زنده ۱۴٪ گزارش شده است [۲۰] و نشان می‌دهد پژوهش ما با ۱۰۴ نفر همان میزان موفقیت را داشته که خود نشان‌دهنده موفق بودن پروتکل اجرایی کلینیک ناباروری صارم است. اگرچه نتایج بیانگر آن است که پروتکل کاربردی بیمارستان صارم، با نتایج موفق همراه بوده است، لذا با توجه به این که تعداد سال‌های مورد مطالعه ۲ سال بوده و همچنین با توجه به این که تعداد مراجعین به کلینیک نازایی صارم بسیار بیشتر از حجم مورد مطالعه ما است، پیشنهاد می‌شود یک مطالعه آینده‌نگر برای بررسی‌های دقیق‌تر، با حجم نمونه بالاتر و داده‌های بیشتر طراحی و اجرا شود.

نتیجه‌گیری

پروتکل تصویب شده در بیمارستان فوق تخصصی صارم که برای درمان بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی به کار برده شده، منجر به موفقیت ۲۰/۲٪ در بارداری شده است.

تشکر و قدردانی: از جناب آقای دکتر صارمی و کارکنان محترم کلینیک ناباروری صارم نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تأییدیه اخلاقی: این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران به تصویب رسیده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

سهم نویسندگان: معصومه روستایی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس (۴۰٪)؛ آمنه لاهوتی (نویسنده دوم)، پژوهشگر اصلی/تحلیل‌گر آماری/نگارنده بحث (۴۰٪)؛ مریم شامی (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی (۲۰٪)

منابع مالی: توسط مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم تامین شده است.

منابع

- Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of assisted reproductive technologies: Laboratory and clinical perspectives. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2009.
- Jirge PR. Poor ovarian reserve. J Hum Reprod Sci. 2016;9(2):63-9.
- Nichi M, de Cassia Sávio Figueira R, de Almeida Ferreira Braga DP, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Decreased fertility in poor responder women is not related to oocyte morphological status. Arch Med Sci. 2011;7(2):315-20.
- Kilic S, Yilmaz N, Zulfikaroglu E, Sarıkaya E, Kose K,