

اثرات فیبروم رحم بر لانه‌گزینی و سقط در سیکل‌های فن‌آوری کمک باروری (ART) در بیماران نابارور

لیلی صفدریان (M.D.)^۱، ریحانه پیرجانی (M.D.)^۲، عباس رحیمی فروشانی (Ph.D.)^۳، کاظم محمد (Ph.D.)^۴، حجت‌اله سعیدی (Ph.D.)^۵

۱- استادیار، گروه زنان و مامایی، بخش نازایی، بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۲- دستیار، گروه زنان و مامایی، بخش نازایی، بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۳- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی، تهران، تهران، ایران.

۴- استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی، تهران، تهران، ایران.

۵- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۶- جنین‌شناس، بخش نازایی، بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان می‌دهد حدود ۱۵-۱۰٪ زوجینی که در سنین باروری قرار دارند با مشکل ناباروری مواجه می‌باشند. از طرفی حدود ۲۰٪ از تمامی زنان در دوره باروری دارای میوم هستند. اگرچه میوم علت اولیه ناشیایی برای ناباروری است و به عنوان علت منفرد فقط در درصد کمی از بیماران نابارور گزارش می‌شود، ولی با توجه به اهمیت ناباروری در طب زنان و شیوع فیبروم رحمی در سنین تولیدمثل و اختلاف نظری که در مطالعات راجع به اثر فیبروم بر روی باروری وجود دارد، برخورد صحیح با فیبروم در بیمار نابارور از اهمیت خاصی برخوردار است. لذا با توجه به تناقضات موجود در نتایج حاصل از مطالعات محققین در خصوص تأثیر میوم بر موفقیت درمان ناباروری، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر فیبروم رحم بر احتمال لانه‌گزینی و سقط در سیکل‌های فن‌آوری کمک باروری انجام شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر، ۱۲۰ سیکل فن‌آوری کمک باروری در بیماران نابارور دارای فیبروم و ۲۴۰ سیکل فن‌آوری کمک باروری در بیماران نابارور فاقد فیبروم مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی در سال‌های ۸۱-۱۳۸۰ تحت مطالعه قرار گرفته و اثرات فیبروم روی میزان لانه‌گزینی و وقوع سقط پس از حذف فاکتورهای مخدوش‌کننده با استفاده از مدل لجستیک رگرسیون مورد بررسی قرار گرفته است.

نتایج: نتایج نشان داد که لانه‌گزینی در افراد دارای فیبروم و فاقد فیبروم به ترتیب ۱۶/۷٪ و ۲۸/۷٪ بود که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/014$, $OR=1/72$, $CI=1/1-2/7$). ارتباط مذکور پس از حذف فاکتورهای مخدوش‌کننده واضح‌تر شد؛ به طوری که OR تعدیل شده از ۱/۷۲ به عدد ۲/۱۷ افزایش یافت. میزان لانه‌گزینی در فیبروم‌های با اندازه کمتر از ۳cm بیشتر از فیبروم‌های ۳-۵cm بود. میزان سقط در افراد دارای فیبروم و فاقد فیبروم به ترتیب ۷۱/۴٪ و ۳۴/۹٪ بود که نشان داد سقط به طور معنی‌دار در افراد دارای فیبروم حتی پس از حذف سایر فاکتورها بیشتر است ($p=0/024$).

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر اثرات منفی فیبروم روی لانه‌گزینی و افزایش سقط را حتی پس از حذف فاکتورهای مخدوش‌کننده مشاهده کردیم، ولی انجام کارآزمایی‌های بالینی جهت بررسی تأثیر جراحی انواع فیبروم با اندازه‌های مختلف قبل از درمان ناباروری، ضروری است.

کل واژگان: ناباروری، فیبروم، فن‌آوری کمک باروری، لانه‌گزینی، سقط، لیومیوم، و مطالعه هم‌گروهی.

آدرس مکاتبه: دکتر لیلی صفدریان، گروه زنان و مامایی، بیمارستان شریعتی، خیابان کارگر شمالی، کدپستی ۱۴۱۱۴، تهران، ایران.

پست الکترونیک: safdarian@sina.tums.ac.ir

مقدمه

ناباروری عبارت از عدم وقوع بارداری پس از یکسال نزدیکی بدون استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری است و در حدود ۱۵-۱۰٪ زوجین در سنین باروری مبتلا به مشکل ناباروری می‌باشند بر این اساس معمولاً ارزیابی ناباروری یکسال پس از عدم وقوع باروری آغاز می‌گردد؛ ولی در برخی موارد بسته به شرایط فرد نظیر سن بالا، سیکل قاعدگی نامنظم یا سابقه جراحی لگن ارزیابی‌ها باید زودتر آغاز شوند. ابداع تکنولوژی کمک باروری (ART)^۱ امکانات لازم برای درمان موفق را توسعه داده است (۱،۱۶).

میوم‌های رحمی نئوپلاسم‌های خوش‌خیمی هستند که از جهش سوماتیک سلول‌های میومتر حاصل می‌شوند (۱). میومها شامل انواع زیر مخاطی، داخل جداری و زیر صفاقی می‌باشند. حدود ۲۰٪ از تمامی زنان در دوره باروری دارای میوم هستند. میوم علت اولیه ناشیایی برای ناباروری است و فقط در درصد کمی از بیماران نابارور به عنوان علت منفرد گزارش شده است (۲). به نظر می‌رسد نتیجه مطالعات مختلف راجع به اثر فیبروم بر نتایج ART یکسان نیست.

Ramzy و همکاران در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۸ نتیجه گرفتند میوم‌های تنه رحم که در داخل حفره رحم قرار نگرفته و آویزان نشده و اندازه آن کمتر از ۷cm باشد، بر میزان لانه‌گزینی تأثیری نداشته و میزان موارد سقط را در سیکل‌های IVF^۲ و ICSI^۳ افزایش نمی‌دهند (۳). Yarali و همکاران نیز اعلام کردند که وجود میوم داخل جداری و زیر صفاقی اثری بر نتایج ICSI ندارد (۴). علاوه بر این نتایج مطالعه Jun و همکاران نشان داد که لیومیوم بر نتایج IVF اثر منفی نداشته و اندازه و محل فیبروم روی نتیجه بی‌تأثیر است (۵).

برخلاف مطالب فوق در برخی مطالعات دیگر وجود

فیبروم روی نتایج حاملگی موثر گزارش شده است. Bajekal و همکاران نشان دادند انواع فیبروئیدها ممکن است نتایج باروری را به طور وسیع تحت تأثیر قرار دهد و همچنین آنان پیشنهاد کردند که خانم‌های کاندید روش‌های ART باید از نظر برداشتن میوم‌های زیرمخاطی و تا حد ممکن داخل جداری قبل از این سیکل‌ها ارزیابی شوند (۶).

Hart و همکاران، ۱۱۲ زن دارای فیبروم را با ۳۱۲ زن فاقد فیبروم مقایسه و نشان دادند که وجود فیبروم‌های داخل جداری یکی از عوامل کاهش شانس حاملگی است (۷).

Eldar- Geva و همکاران اعلام کردند که میزان لانه‌گزینی به طور معنی‌داری در گروه بیماران با فیبروم داخل جداری و زیر مخاطی حتی در صورت عدم وجود تغییر شکل حفره آندومتر کمتر بوده است (۸).

Stovall و همکاران تعداد ۱۸۲ سیکل IVF یا ZIFT^۴ را در زنان دارای فیبروم (داخل جداری و زیرمخاطی) و فاقد فیبروم و میزان سقط مقایسه کردند و نتیجه گرفتند که لیومیوم رحمی به طور مشخص شانس حاملگی کلینیکی و میزان زایمان را کاهش می‌دهد (۹).

Check و همکاران زنان دارای میوم‌های داخل جداری با اندازه کوچک (کمتر یا مساوی ۵cm) را با خانم‌های فاقد فیبروم از نظر نتایج IVF مقایسه کردند و نتیجه گرفتند که اگرچه در مقایسه این دو گروه تفاوت معنی‌داری به دست نیامده است؛ ولی میزان تولد زنده به طور مشخص کاهش و میزان سقط در اثر فیبروم افزایش یافت. در این مطالعه پیشنهاد شد که قبل از ارزیابی اینکه آیا میومکتومی می‌تواند نتایج را بهبود بخشد یا خیر، مطالعات چند مرکزی در این زمینه انجام شود (۱۰). Schahman و همکاران در سال ۲۰۰۳ عنوان کردند که میوم‌های زیرمخاطی یا داخل جداری که حفره آندومتر را به هم زده‌اند میزان لانه‌گزینی متعاقب ART

1- Assisted Reproduction Technology

2- In Vitro Fertilization

3- Intracytoplasmic Sperm Injection

4- Zygote Intrafallopian Transfer

را کاهش می‌دهند. تأثیر میومکتومی پیش‌گیری‌کننده در همه بیماران فیبروم‌دار ثابت نشده است. باید یک مطالعه قطعی به صورت کنترل شده و تصادفی طرح‌ریزی شود تا به بررسی اثرات اندازه و انواع فیبروم روی میزان موفقیت ART بپردازد (۱۱).

چگونگی برخورد مناسب با ضایعات ارگانیک در بیماران نابارور و تعیین اینکه این ضایعات نیاز به دخالت درمانی خاص دارند یا خیر، بر پایه روشن شدن اثرات این ضایعه در حاملگی می‌باشد؛ بنابراین این مطالعه به بررسی اثرات فیبروم در زنان نابارور بر روی نتایج ART از نظر میزان لانه‌گزینی و سقط پرداخته است.

مواد و روشها

مطالعه حاضر مطالعه هم‌گروهی^۱ آینده‌نگر بود که از تاریخ ۸۰/۱/۱ لغایت ۸۱/۱۲/۲۹ در بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران انجام شد و تعداد ۱۲۰ سیکل ART در ۹۹ بیمار دارای فیبروم و ۲۴۰ سیکل ART در ۲۱۳ بیمار فاقد فیبروم مورد مطالعه قرار گرفت. اثر فیبروم بر لانه‌گزینی و سقط، پس از حذف سایر فاکتورهای مخدوش‌کننده با استفاده از مدل لجستیک رگرسیون بررسی شد. بیماران دارای فیبروم به صورت متوالی از بین بیماران نابارور دارای فیبروم رحمی و بیماران فاقد فیبروم به صورت تصادفی از میان بیماران نابارور فاقد فیبروم تحت درمان با روش‌های ART انتخاب شدند. وجود یا فقدان فیبروم در همه بیماران بوسیله سونوگرافی واژینال (Hitachi, Japan) با پروب واژینال ۷/۵MHZ توسط یک نفر متخصص زنان تشخیص داده شد و در بیمارانی که به دلایل دیگر نیاز به لاپاروسکوپی داشتند با استفاده از لاپاروسکوپی وجود فیبروم نیز تأیید شد. بیماران فیبروم‌دار از نظر نوع فیبروم به سه دسته "زیر

مخاطی"، "داخل جداری" و "مخلوط (زیرمخاطی و داخل جداری و یا وجود فیبروم زیر صفاقی همراه با انواع دیگر فیبروم)" تقسیم شدند. اندازه فیبرومها در تمام بیماران با سونوگرافی اندازه‌گیری شد و از نظر اندازه به سه دسته "۳cm و کمتر" "۳/۸cm-۵" و "بیشتر از ۵cm" تقسیم شدند. در این مطالعه در بیمارانی که دارای چند فیبروم مجزا بودند اندازه فیبروم حاصل جمع اندازه مجموع چند فیبروم در نظر گرفته شد، اگرچه می‌دانیم که تعداد فیبروم می‌تواند به عنوان یک متغیر، نتایج را تحت تأثیر قرار دهد؛ ولی محل فیبروم و اندازه فیبروم از اهمیت بالاتری برخوردار است. اگر فیبروم‌های متعدد در مکان‌های مختلف قرار داشته باشند (مثلاً همگی زیرمخاطی یا همگی داخل جداری نباشند) مسلماً نتیجه را تحت تأثیر قرار می‌دهند، ولی با توجه به اینکه در این مطالعه فیبروم‌هایی که در مکان‌های مختلف قرار داشته، در گروه مخلوط، جداگانه آنالیز شدند پس تعدد فیبرومها نتیجه مطالعه را مخدوش نمی‌کند؛ زیرا مورد توجه قرار گرفته است.

معیارهای ورود به مطالعه شامل FSH روز سوم کمتر از ۱۰ IU/L، استرادیول روز سوم کمتر از ۶۰ pg/ml، تأیید قطعی وجود فیبروم و قرار گرفتن در سیکل ART برای افراد دارای فیبروم و در گروه کنترل شامل افراد فاقد فیبروم مشتمل بر تأیید قطعی عدم وجود فیبروم و قرار گرفتن در سیکل ART بود. همچنین بیماران دارای فیبروم زیر مخاطی در صورتی وارد مطالعه شدند که در بررسی با سونوگرافی واژینال سونوهایستروگرافی، دارای اندومتر سالم بودند. بدین معنی که در فازلوتئال در نمای طولی، خط یا خطوط آندومتر (که بسته به الگوی آندومتر، اکوژن یا سه خطی یا حد واسط بود) در تمام طول خود به صورت مشخص و یکپارچه و بدون برآمدگی دیده شد. بیمارانی که با این دو روش یعنی سونوگرافی و سونوهایستروگرافی مشکوک به برهم‌ریختگی حفره آندومتر (فاقد آندومتر سالم) بودند

بیماران حامله تا هفته ۲۰ از نظر نتایج حاملگی و میزان سقط بررسی شدند. جهت تحلیل آماری از آزمون‌های T , Z^2 , آزمون Exact Fisher و مدل لجستیک رگرسیون استفاده شد. در مدلسازی رگرسیون لجستیک از روش enter استفاده گردید؛ به طوری که در هر مدل تنها دو متغیر مستقل که همیشه یکی از آنها به عنوان متغیر مورد علاقه، فیبروم و دیگری فاکتورهای احتمالاً مخدوش‌کننده رابطه بین فیبروم و لانه‌گزینی بررسی شد. سطح معنی‌داری برای ورود یا خروج متغیر همان مقدار قراردادی^۵ بود ($\alpha=0/05$). این مدلسازی در نرم افزار SPSS نسخه ۱۱ انجام شد.

لازم به ذکر است که مطالعه حاضر فقط در عرض دو سال انجام گرفته و طی آن برای ۲۶۴ بیمار فقط یک سیکل ART و برای ۴۸ بیمار (که در همه آنها، در اولین سیکل ART، لانه‌گزینی منفی بود)، دو سیکل ART انجام شده است. بنابراین از نظر پاسخ‌های بار اول همه افراد یکسان بودند، سپس سیکل ART دوم در این مطالعه، جهت بررسی تغییر در پاسخ به لانه‌گزینی که جواب آن دو حالتی است، انجام شد. لذا از مدل‌های لجستیک استفاده شده است. این طرح توسط شورای پژوهشی گروه زنان و کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت پژوهش به تصویب رسیده است.

نتایج

در این مطالعه ۳۶۰ سیکل ART در ۳۱۲ بیمار مورد مطالعه قرار گرفت که ۱۲۰ سیکل مربوط به افراد دارای فیبروم (۹۹ بیمار) و ۲۴۰ سیکل مربوط به افراد فاقد فیبروم (۲۱۳ بیمار) بود. میانگین سنی افراد در گروه دارای فیبروم $35/28 \pm 5/63$ سال (محدوده سنی ۲۲-۴۵ سال) و در گروه فاقد فیبروم $35/27 \pm 5/68$ سال (محدوده سنی ۲۱-۴۵ سال) بود که اختلاف آماری

جهت انجام هیستروسکوپی و درمان لازم ارجاع و وارد مطالعه نشدند. تمام بیماران تحت مطالعه، از روز ۲۱ قاعدگی سیکل قبل از ART تحت درمان با آگونیست GnRH^۱ (Hoechst AG, Germany) بودند و حمایت از فازلوتئال در همه بیماران با استفاده از پروژسترون واژینال (Alpharma, U.K.) انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه وجود سایر ضایعات ارگانیک در دستگاه تولیدمثل و یا وجود فیبروم زیر صفاقی بدون وجود سایر انواع فیبروم بود.

در این مطالعه هیچ گونه هزینه و یا داروی اضافی به بیماران تحمیل نشد. اطلاعات دموگرافیک بیماران توسط یک نفر دستیار رشته زنان از طریق مصاحبه وارد پرسشنامه شد و اطلاعات پاراکلینیک و اقدامات درمانی نیز توسط وی از روی پرونده بیماران استخراج کردند. روش‌های ART شامل IVF، ICSI، ZIFT، GIFT^۲ و Rapid ZIFT (تزریق اسپرم به داخل تخمک در مرحله متافاز II و انتقال بلافاصله آن به داخل لوله) بود. کیفیت تخمک‌های بدست آمده جهت انجام ART توسط یک نفر جنین‌شناس بررسی شد. در این مطالعه از تخمک‌هایی که در مرحله متافاز II بودند، تحت عنوان تخمک‌های با کیفیت مناسب و تخمک‌هایی که در مرحله متافاز I بودند، تحت عنوان تخمک‌های با کیفیت نامناسب جهت ART استفاده شد. لازم به ذکر است که تخمک‌های که در مرحله ژرمینال وزیکول بودند در ART مورد استفاده قرار نگرفتند. پس از انجام ART، لانه‌گزینی بر اساس مثبت شدن β -hCG^۳ سرم حداقل ۱۴ روز بعد از انتقال جنین تعیین شد. β -hCG مساوی یا بیشتر از 50 mIU/ml مثبت در نظر گرفته شد. وضعیت حاملگی در بیمارانی که دارای β -hCG مثبت بودند از هفته پنجم بعد از LMP^۴ توسط سونوگرافی واژینال پیگیری شد و

- 1- Gonadotropin Releasing Hormone Agonist
- 2- Gamete Intrafallopian Transfer
- 3- β Subunit Human Chorionic Gonadotropin
- 4- Last Menstrual Period

معنی‌دار نداشت. اندازه فیبروم در گروه دارای فیبروم به طور متوسط $3/95 \pm 1/89 \text{ cm}$ بود که ۴۸ نفر (۴۰٪) فیبروم‌های کمتر یا مساوی ۳cm و ۵۵ نفر (۴۵/۸٪) فیبروم‌های $3/1 - 5 \text{ cm}$ و ۱۷ نفر (۱۴/۲٪) فیبروم‌های بزرگتر از ۵cm داشتند. در بیماران دارای فیبروم توزیع انواع فیبروم به صورت ۳۰ مورد (۲۵٪) زیرمخاطی و ۳۴ مورد (۲۸/۳٪) داخل جداری و ۵۶ مورد (۴۶/۷٪) مخلوط بود. تعداد آمپول HMG^۱ (Serono, Italy)

مصرفی، روز تزریق HCG^۲ (Serono, Switzerland)؛ کیفیت اووسیت‌های به دست آمده، تعداد تخمک‌های بارور منتقل شده، سابقه ART قبلی و نوع روش ART در دو گروه اختلاف آماری معنی‌دار نداشت. لانه‌گزینی در افراد دارای فیبروم در ۲۰ مورد (۱۶/۷٪) و در افراد فاقد فیبروم در ۶۹ مورد (۲۸/۸٪) رخ داد که اختلاف آماری معنی‌دار بود، (OR=۱/۷۲، $p=0/014$ ، $CI=1/1-2/7$) (جدول شماره ۲).

جدول ۱- مقایسه فراوانی مطلق و نسبی تعدادی از فاکتورهای مؤثر بر میزان لانه‌گزینی در بیماران نابارور مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران سال‌های ۸۱-۱۳۸۰

p	chi	df	ندارد		دارد		وضعیت لانه‌گزینی	
			نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	متغیر	
۰/۴	۰/۷	۱	۷۲/۹	۱۰۵	۲۷/۱	۳۹	<۳۵	سن (سال)
			۷۶/۹	۱۶۶	۲۳/۱	۵۰	> ۳۵	
<۰/۰۰۱	۲۱/۵۵	۳	۶۴/۳	۹۲	۳۵/۷	۵۱	عامل مردانه	علت ناباروری
			۸۹/۲	۹۹	۱۰/۸	۱۲	عامل زنانه	
			۷۸/۵	۵۱	۲۱/۵	۱۴	عامل مشترک	
			۷۰/۷	۲۹	۲۹/۳	۱۲	ناشناخته	
۰/۰۰۲	۱۲/۱۳	۲	۶۷	۶۹	۳۳	۳۴	< ۶	مدت ناباروری (سال)
			۷۲/۹	۱۱۳	۲۷/۱	۴۲	۷-۱۲	
			۸۷/۳	۸۹	۱۲/۷	۱۳	>۱۳	
۰/۶۷	۰/۷۸۸	۲	۷۵	۱۶۸	۲۵	۵۶	بدون سابقه ART	سابقه ART
			۷۸/۲	۶۸	۲۱/۸	۱۹	سابقه ۱-۲ بار ART	
			۷۹/۶	۳۹	۲۰/۴	۱۰	سابقه ۳ بار ART و بیشتر	
<۰/۰۰۱	۲۷/۸	۳	۶۵/۴	۱۳۶	۳۴/۶	۷۲	ZIFT & Rapid ZIFT	نوع روش ART
			۷۷/۳	۱۷	۲۲/۷	۵	GIFT	
			۹۱/۲	۱۰۴	۸/۸	۱۰	ICSI & ET	
			۸۷/۵	۱۴	۱۲/۵	۲	IVF	

ICSI و ET^۱ کمترین میزان لانه‌گزینی روی داد (جدول شماره ۱).

میزان لانه‌گزینی در سنین زیر ۳۵ سال در ۲۷/۱٪ و در سنین ۳۵ سال و بالاتر در ۲۳/۱٪ رخ داد که اختلاف آماری معنی‌دار نداشت (جدول شماره ۱).

میزان لانه‌گزینی براساس اندازه فیبروم نیز بررسی شد که میزان لانه‌گزینی در فیبروم‌های ۳cm و کمتر، بیشتر از فیبروم‌های ۳-۱cm بود؛ ولی در فیبروم‌های بزرگتر از ۵cm بیشترین میزان لانه‌گزینی وجود داشت که البته این اختلاف معنی‌دار $P=0/081$ نمی‌باشد (جدول شماره ۳). لازم به ذکر است که فقط در ۱۷ مورد فیبروم بزرگتر از ۵cm وجود داشت که در ۶۴٪ از موارد فیبروم‌های زیر صفاقی نیز علاوه بر فیبروم‌های زیرمخاطی و داخل جداری وجود داشت.

از نظر نوع فیبروم، میزان لانه‌گزینی در فیبروم‌های نوع مخلوط بیشتر از فیبروم‌های زیرمخاطی و یا فیبروم‌های داخل جداری بود (لازم به ذکر است که افرادی که فقط فیبروم زیر صفاقی داشتند وارد مطالعه نشدند ولی افرادی که فیبروم زیر صفاقی همراه با فیبروم‌های نوع دیگر را داشتند، در گروه مخلوط وارد

نتایج سایر عوامل موثر بر لانه‌گزینی نیز توسط آزمون χ^2 بررسی شد. ارتباط بین علت ناباروری و میزان لانه‌گزینی معنی‌دار بود ($p < 0/001$) و در افرادی که ناباروری با عامل زنانه داشتند کمترین میزان لانه‌گزینی و در افرادی که ناباروری با عامل مردانه داشتند بیشترین میزان لانه‌گزینی رخ داد (جدول شماره ۱).

ارتباط بین نوع ناباروری (اولیه و یا ثانویه) و لانه‌گزینی معنی‌دار نبود (جدول شماره ۲)؛ ولی ارتباط بین مدت ناباروری و لانه‌گزینی معنی‌دار بود؛ چنانچه با افزایش طول مدت ناباروری، میزان لانه‌گزینی کاهش یافته است ($p=0/002$) (جدول شماره ۱).

ارتباط بین کیفیت اووسیت و لانه‌گزینی معنی‌دار بود و لانه‌گزینی در تخمک‌های با کیفیت خوب در ۸۴ مورد (۲۷/۲٪) و در تخمک‌های با کیفیت بد در ۵ مورد (۹/۸٪) رخ داد (جدول شماره ۲).

ارتباط تعداد سیکل‌های ART قبلی و میزان لانه‌گزینی معنی‌دار نبود (جدول شماره ۱)؛ ولی ارتباط بین روش ART و میزان لانه‌گزینی معنی‌دار بود به این صورت که در روش ZIFT (که شامل rapid ZIFT نیز می‌باشد) بیشترین میزان لانه‌گزینی و در روش

جدول ۲- مقایسه فراوانی مطلق و نسبی اثر فیبروم، نوع ناباروری و کیفیت اووسیت بر میزان لانه‌گزینی در بیماران نابارور مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران سال‌های ۸۱ - ۱۳۸۰

P	CI 95%	OR	ندارد		دارد		لانه‌گزینی	
			نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	متغیر	
۰/۰۱۴	۱/۱ - ۲/۷	۱/۷۲	۸۳/۳	۱۰۰	۱۶/۷	۲۰	دارد	فیبروم
			۷۱/۳	۱۷۱	۲۸/۸	۶۹	ندارد	
۰/۹۲۹	- ۱/۶ ۰/۶۵۱	۱/۲	۷۵/۲	۲۱۵	۲۴/۸	۷۱	اولیه	نوع نازایی
			۷۵/۷	۵۶	۲۴/۳	۱۸	ثانویه	
۰/۰۰۸	۱/۱۸ - ۶/۸	۲/۷۷	۷۲/۸	۲۲۵	۲۷/۲	۸۴	مناسب	کیفیت اووسیت
			۹۰/۲	۴۶	۹/۸	۵	نامناسب	

1- Embryo Transfer

جدول ۳- فراوانی مطلق و نسبی نتایج مربوط به لانه‌گزینی به تفکیک اندازه فیبروم در بیماران نابارور مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران در سال‌های ۸۱-۸۰

لانه‌گزینی		ندارد		دارد	
فیبروم		نسبی	مطلق	نسبی	مطلق
$(cm) < 3$		۸۳/۳	۴۰	۱۶/۷	۸
$(cm) 3/1 - 5$		۸۵/۵	۴۷	۱۴/۵	۸
$(cm) < 5$		۷۶/۴	۱۳	۲۳/۶	۴
فاقد فیبروم		۷۱/۳	۱۷۱	۲۸/۷	۶۹

Value= ۱۰/۳، df=۳، p= ۰/۰۸۱

۲/۰۴ افزایش یافت؛ بنابراین پس از کنار گذاشتن اثر نوع ناباروری نقش وجود فیبروم بر شکست لانه‌گزینی واضح می‌شود (OR=۲/۰۴، CI=۱/۱۶-۳/۵۷).
پس از تعدیل فاکتور مدت ناباروری OR از ۱/۷۲ به ۱/۸۴ (CI=۱/۰۴-۳/۲۳) افزایش یافت. بنابراین با کنار گذاشتن فاکتور مدت ناباروری، اثر فیبروم بر عدم لانه‌گزینی واضح می‌شود. پس از تعدیل فاکتور کیفیت اووسیت OR از ۱/۷۲ به ۲/۰۴ (CI=۱/۱۶-۳/۶) رسید و پس از تعدیل فاکتور سابقه سیکل‌های ART قبلی، OR از ۱/۷۲ به ۲/۰۴ (CI=۱/۱۷-۳/۵۸) افزایش یافت و پس از تعدیل فاکتور روش ART، OR از ۱/۷۲ به ۲/۱۷ (CI=۱/۲۰-۳/۹۱) افزایش یافت که همه این موارد بیانگر اثر واضح فیبروم بر عدم لانه‌گزینی است.
جهت بررسی سقط، بیماران حامله تا هفته ۲۰ حاملگی

مطالعه شدند (جدول شماره ۴). به منظور بررسی اثر فیبروم بر لانه‌گزینی، جهت تعدیل اثر سایر فاکتورهای مخدوش‌کننده از مدل لجستیک رگرسیون استفاده شد که نتایج بدین صورت است: پس از تعدیل اثر فاکتور علت ناباروری نتایج نشان می‌دهد که OR تعدیل‌نشده برای فیبروم که برابر ۱/۷۲ (CI=۱/۱-۲/۷) بود به OR=۱/۷۱ (CI=۰/۹۶-۳/۰۲) تبدیل شده است؛ بنابراین این تغییر جزئی (البته با اطمینان تقریباً ۹۴٪) نشان می‌دهد که هنوز اثر فیبروم روی شکست لانه‌گزینی معنی‌دار است.
با توجه به اینکه نوع ناباروری اثر مخدوش‌کنندگی روی فیبروم دارد آزمون χ^2 ارتباط بین نوع ناباروری و وجود فیبروم را معنی‌دار نشان داد (p=۰/۰۱۳). لذا پس از تعدیل اثر فاکتور نوع ناباروری، OR از ۱/۷۲ به

جدول ۴- فراوانی مطلق و نسبی نتایج مربوط به لانه‌گزینی به تفکیک نوع فیبروم در بیماران نابارور مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران سال‌های ۸۱-۸۰

لانه‌گزینی		دارد		ندارد	
فیبروم		نسبی	مطلق	نسبی	مطلق
زیر مخاطی		۱۳/۸	۴	۸۶/۲	۲۵
داخل جداری		۶/۱	۲	۹۳/۹	۳۱
مخلوط		۲۴/۱	۱۴	۷۵/۹	۴۴
فاقد فیبروم		۲۸/۷	۶۹	۷۱/۳	۱۷۱

Value= ۱۴/۴، df=۳، p= ۰/۰۱۷

ناباروری انجام شده است ولی نتایج کاملاً متفاوت می‌باشد و در این زمینه اتفاق نظری وجود ندارد. اینکه فیبروم به عنوان عامل ناباروری باشد مورد بحث است و در مورد درمان فیبروم در کسانی که تحت درمان ناباروری هستند هم موافقت کلی وجود ندارد. در این مطالعه به بررسی اثرات فیبروم بر لانه‌گزینی و سقط در سیکل‌های ART در بیماران نابارور با در نظر گرفتن سایر فاکتورهای مؤثر بر لانه‌گزینی و سقط پرداخته شد.

سیکل‌های ART فرصت منحصر به فرد و خوبی در اختیار قرار می‌دهند تا اثرات فیبروم بر لانه‌گزینی بررسی شود؛ زیرا در سیکل‌های ART فاکتورهایی مثل انسداد لوله یا سرویکس و مشکلات عبور گامت تا رسیدن به لوله فالوپ حذف می‌شود؛ بنابراین می‌توان ارتباط بین فیبروم و لانه‌گزینی را دقیق‌تر مورد بررسی قرار داد. در مطالعه حاضر، میزان لانه‌گزینی در افراد دارای فیبروم به طور معنی‌داری کمتر از افراد فاقد فیبروم بود (۱۶/۷٪ در مقابل ۲۸/۷٪) ($P=0/014$, $OR=1/72$, $CI=1/1-2/7$).

در بعضی مطالعات دیگر نیز وجود فیبروم باعث کاهش میزان لانه‌گزینی شده است که مشابه نتایج مطالعه حاضر می‌باشد (۷-۹، ۱۲). در مطالعه Eric و همکاران (۱۲) معیارهای ورود به مطالعه از نظر میزان FSH و سطح استرادیول روز سوم مشابه مطالعه حاضر بود و اندازه میوم نیز همانند این مطالعه با استفاده از

پیگیری شدند. در بیماران دارای فیبروم، ۱۴ مورد (۱۱/۸٪) حاملگی داخل رحم و در بیماران فاقد فیبروم، ۶۳ مورد (۲۶/۲٪) حاملگی داخل رحم رخ داد؛ بنابراین جهت بررسی سقط مطالعه روی ۷۷ مورد صورت گرفت (جدول شماره ۵). سقط در افراد دارای فیبروم در ۱۰ مورد (۷۱/۴٪) در افراد فاقد فیبروم در ۲۲ مورد (۳۴/۹٪) رخ داد که سقط به طور معنی‌دار در افراد دارای فیبروم بیشتر بود ($p=0/024$, $OR=2/28$). لازم به ذکر است که فاصله اطمینان ۰/۹۸-۵/۳۲ می‌باشد که به علت کم بودن حجم نمونه، فاصله مذکور عدد ۱ را در بر گرفته است؛ لذا بررسی دقیق این ارتباط نیاز به مطالعه‌ای دارد که صرفاً برای بررسی سقط طراحی شده باشد.

نوع، علت و مدت ناباروری، سابقه ART قبلی روی میزان سقط اثر معنی‌دار نداشتند. جهت بررسی اثر فیبروم بر میزان سقط، پس از تعدیل اثر سایر عوامل مخدوش‌کننده با استفاده از مدل لجستیک رگرسیون، OR تعدیل نشده برای فیبروم که برابر ۲/۲۸ بود به OR برابر ۴/۵۵ با فاصله اطمینان ۱/۲۰-۱۷/۲۸ تبدیل شد. این برآورد OR، باید با احتیاط مورد تفسیر قرار گیرد زیرا حجم نمونه ۷۷ نفر برای دقت بالاتر، کافی نمی‌باشد.

بحث

تاکنون مطالعات زیادی راجع به ارتباط فیبروم و

جدول ۵- فراوانی مطلق و نسبی نتایج مربوط به سقط در افراد دارای فیبروم و فاقد فیبروم در بیماران

نابارور مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران سال‌های ۸۱-۱۳۸۰

فیبروم	سقط		ندارد		دارد		جمع	
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق
ندارد	۴۱	۶۵/۱	۲۲	۳۴/۹	۶۳	۱۰۰	۶۳	۱۰۰
دارد	۴	۲۸/۶	۱۰	۷۱/۴	۱۴	۱۰۰	۱۴	۱۰۰
جمع	۴۵	۵۸/۴	۳۲	۴۱/۶	۷۷	۱۰۰	۷۷	۱۰۰

معیارهای سونوگرافی بررسی شد. در این مطالعه در بیمارانی که میوم متعدد داشتند حجم کلی میوم برای آنالیز انتخاب شد. در مطالعه Eric همانند مطالعه حاضر میوم‌های زیر صفاقی از مطالعه خارج شدند؛ ولی بر خلاف مطالعه حاضر میوم‌های زیرمخاطی نیز بررسی نشد. البته در این مطالعه نیز همانند مطالعه حاضر میوم باعث کاهش شانس لانه‌گزینی شد. مطالعه Hart و همکاران همانند مطالعه حاضر آینده‌نگر بود علاوه بر این در این مطالعه از مدل لجستیک رگرسیون استفاده شد. نتایج حاصل از این مطالعه نیز نشان داد که فیبروم از عوامل کاهش شانس لانه‌گزینی است (۷). Eldar- Geva و همکاران نیز همانند مطالعه حاضر، هم در میوم‌های زیرمخاطی و هم در میوم‌های داخل جداری کاهش لانه‌گزینی را گزارش کردند. البته مطالعه Eldar- Geva بر خلاف مطالعه حاضر گذشته‌نگر می‌باشد. در این مطالعه در بررسی میوم‌های زیرصفاقی در گروه جداگانه‌ای مشخص شد میزان لانه‌گزینی تحت تاثیر وجود میوم‌های زیرصفاقی قرار نمی‌گیرد (۱/۲۴٪ در گروه زیرصفاقی و ۱/۳۰٪ در افراد فاقد میوم) (۸). در مطالعه حاضر با توجه به عدم تاثیر میوم‌های زیرصفاقی بر لانه‌گزینی، بیماران دارای فقط میوم زیر صفاقی وارد مطالعه نشدند. در مطالعه Ramzy و همکاران (۳) برخلاف مطالعه ما، فیبروم باعث کاهش لانه‌گزینی نشده است. در این مطالعه میوم‌های زیرمخاطی و همچنین میوم‌های داخل جداری که به داخل حفره اندومتر برآمدگی داشتند وارد مطالعه نشدند؛ بنابراین عدم تاثیر میوم بر میزان لانه‌گزینی در مطالعه آنان به همین علت است. در مطالعه حاضر فاکتورهای مؤثر بر لانه‌گزینی مثل علت، مدت و نوع ناباروری، روش ART قبلی و کیفیت اووسیت با استفاده از مدل لجستیک رگرسیون حذف شدند و بدین طریق ارتباط بین فیبروم و عدم لانه‌گزینی با دقت بیشتری بررسی شد که از این لحاظ با مطالعه

Hart و همکاران (۷) مشابه است.

در مطالعه حاضر نیز همانند مطالعه Hart و همکاران (۷) مشخص شد تمام اندازه‌های فیبروم باعث کاهش لانه‌گزینی می‌شود. در مطالعه مذکور میومها از نظر اندازه به دو دسته کمتر و مساوی ۵cm و بیش از ۵cm تقسیم شدند. در گروه کمتر و مساوی ۵cm نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش میزان لانه‌گزینی گزارش شد (۱۱/۹٪ در مقابل ۲۰/۲٪).

البته در مطالعه حاضر در ۱۷ مورد، فیبروم بالای ۵cm وجود داشت که در این گروه، لانه‌گزینی بیشتر از گروه دارای فیبروم‌های کوچکتر بود. با توجه به اینکه در ۶۴٪ از این افراد فیبروم‌های زیرصفاقی نیز علاوه بر فیبروم‌های زیرمخاطی یا داخل جداری وجود داشت و اندازه فیبروم براساس قطر مجموع فیبروم‌ها در نظر گرفته شد، بنابراین لانه‌گزینی بالاتر در این افراد، قابل توجیه است. همچنین تعداد بسیار کم نمونه‌های بزرگتر از ۵cm، مستند بودن این نتیجه را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

در این مطالعه میزان لانه‌گزینی در فیبروم‌های نوع مخلوط بیشتر از سایر انواع فیبروم بود. البته فقط بیماران دارای فیبروم‌های نوع زیرصفاقی وارد مطالعه شدند؛ ولی بیمارانی که علاوه بر فیبروم داخل جداری یا زیرمخاطی دارای فیبروم‌های زیرصفاقی نیز بودند در گروه فیبروم‌های مخلوط تحت مطالعه قرار گرفتند که حتی در این افراد نیز لانه‌گزینی کمتر از افراد فاقد فیبروم بود.

با توجه به اینکه فیبروم‌های زیرصفاقی تاثیری بر لانه‌گزینی ندارد، شاید در این گروه تعداد موارد فیبروم زیرصفاقی بیشتر بوده است. به نظر نویسندگان این مقاله، مطالعه وسیعی روی انواع مختلف فیبروم‌های مخلوط با تقسیم‌بندی زیر لازم است:

"زیر مخاطی و داخل جداری" "زیر مخاطی و زیر صفاقی"، "زیر مخاطی و داخل جداری و زیر

صفاقی" و "داخل جداری و زیر صفاقی" (با توجه به ابعاد هر یک از انواع فیبرومها و توجه به مجموع ابعاد آنها). لازم به ذکر است که تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است.

Seond و همکاران میوم را عامل خطر سقط دانستند. در این مطالعه فقط میوم‌های زیرصفاقی وارد مطالعه شدند که عدم تاثیر میوم روی سقط را در مطالعه آنها توجیه می‌کند (۱۴). در مطالعه Ramzy و همکاران نیز میوم باعث افزایش سقط نشد که البته در آن مطالعه میوم‌های زیرمخاطی وارد مطالعه نشدند و در مطالعه آنها ۷۲/۷٪ از میومها از نوع زیرصفاقی بود که عدم تاثیر میوم روی سقط را در مطالعه آنها توجیه می‌کند (۳).

مطالعه حاضر با بررسی ۳۶۰ سیکل ART شروع شد؛ ولی از آنجایی که مطالعه روی تعدادی از سیکل‌ها به علت عدم لانه‌گزینی خاتمه یافت بنابراین حجم نمونه برای بررسی سقط کم بود و نتایج مربوط به سقط از مطالعه روی ۷۷ حاملگی بدست آمد. اگرچه در این مطالعه میزان سقط در افراد دارای فیبروم به طور فاحشی از افراد فاقد فیبروم بیشتر بود و حتی پس از حذف فاکتورهای مخدوش کننده اثر فیبروم روی سقط واضح‌تر شد، ولی برای استناد به این نتایج باید مطالعات وسیع‌تری با حجم نمونه بیشتر انجام شود.

با توجه به تعداد کم بیماران حامله دارای فیبروم، تعیین اثر نوع فیبروم و اندازه فیبروم روی میزان سقط امکان‌پذیر نبود. در مطالعه حاضر بر خلاف برخی مطالعات که فقط بر روی فیبروم‌های بزرگ متمرکز بوده‌اند (۵) و یا برخی مطالعات دیگر (۳،۱۰) که فقط به بررسی فیبروم‌های کوچک پرداخته‌اند، تمام اندازه‌های فیبروم در سه گروه جداگانه بررسی مورد مطالعه قرار گرفت. ما در این مطالعه بر خلاف برخی از مطالعات (۱۰،۱۲) بر هم ریختگی حفره اندومتر توسط فیبروم، فقط با سونوگرافی واژینال و سونوهیستروگرافی

بررسی شد اگرچه بررسی دقیق بر هم ریختگی حفره اندومتر نیاز به روش‌هایی مانند هیستروسکوپی دارد که انجام آن در مطالعه حاضر به علت محدودیت زمانی و تحمیل هزینه به بیمار، در همه بیماران مورد مطالعه مقدور نبود. البته با توجه به برخی مطالعات (۱۷) دقت سونوهیستروگرافی نیز جهت ارزیابی میوم زیرمخاطی، معادل هیستروسکوپی می‌باشد.

به هر حال برخی از محققین (۷، ۱۳، ۸) پیشنهاد کرده‌اند که بیمارانی که فیبروم دارند قبل از اینکه تحت ART قرار گیرند، میومکتومی شوند. از طرفی، برخی مطالعات دیگر (۳-۵، ۱۵) اثری روی نتایج ART مشاهده نکردند و بنابراین میومکتومی را توصیه نکردند. برخی مطالعات دیگر نیز علیرغم اینکه فیبروم را روی نتایج ART مؤثر دانستند ولی به مطالعه بیشتر در این زمینه توصیه کرده‌اند (۱۰، ۱۱).

نویسندگان مقاله حاضر نیز با توجه به مطالب فوق توصیه می‌نمایند که در مورد درمان فیبروم به عنوان علت ناباروری، با احتیاط و بعد از در نظر گرفتن تمام جوانب تصمیم‌گیری شود. در مطالعه حاضر اثرات منفی فیبروم روی لانه‌گزینی و نیز افزایش میزان سقط در بیماران فیبروم‌دار حتی بعد از حذف سایر فاکتورهای مخدوش کننده مشاهده شد؛ ولی علیرغم این مسئله، خطر بالقوه از دست رفتن خون و چسبندگی‌های بعد از عمل در اثر درمان فیبروم و نیز عود فیبروم هم قابل چشم پوشی نیست. در نهایت انجام مطالعات چند مرکزی وسیع‌تری جهت بررسی اثر انواع و ابعاد فیبروم و به خصوص انواع مخلوط فیبروم روی لانه‌گزینی و سقط و نیز انجام هیستروسکوپی در بیماران دارای فیبروم قبل از ART توصیه می‌شود. همچنین انجام یک کارآزمایی بالینی وسیع جهت بررسی تأثیر میومکتومی در اندازه‌ها و انواع مختلف فیبروم قبل از انجام ART، ضروری است.

تشکر و قدردانی

در پایان از همکاران ارجمند سرکار خانم دکتر آل

یاسین، سرکار خانم دکتر آقا حسینی و سرکار خانم دکتر خادمی تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1- Speroff L. Clinical Gynecology Endocrinology & Infertility. 6th Edition, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins.1999;pp:149-152.
- 2- Berek J.S. Novak's Gynecology. 13th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins. 2002;pp:380-387.
- 3- Ramzj A.M., Sattar M., Amin Y., et al. Uterine myomata and outcome of assisted reproduction. Hum Reprod.1998;13(1):198-202.
- 4- Yarali H., Bukulmez D. The effect of intramural and Subserous uterine fibroid, on implantation and clinical pregnancy rate in patients having intracytoplasmic sperm injection. Arch Gynecol Obstet.2002; 266(1):30-3.
- 5- Jun S.H., Ginsburg E.S., Recowsky C., et al. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. J Assisted Reprod Genet.2001;18(3):139-143.
- 6- Bajekal N., Li T.C. Fibroids, infertility & pregnancy wastage. Hum Reprod Update.2000;6(6): 614-20.
- 7- Hart R., khalaf J., Yeag C.T., et al. A prospective controlled study of the effect of interamural uterine fibroids on the outcome of ART. Hum Reprod.2001;16(11):2411-7.
- 8- Eldar Geva T., Meagher S., Healy D.L., et al. Effect of interamural, subserosal & submucosal uterine fibroids on the outcome of Assisted Reproductive Technology treatment. Fertil Steril.1998;70(4):687-691.
- 9- Stovall D.W., Pansh S.D., Van Voorhis S., et al. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: Results of a matched follow up study. Hum Reprod.1998;13(1): 192-197.
- 10- Check J.H., Choe J.K., Lee G., Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. Hum Reprod.2002; 17(5):1244-1248.
- 11- Schahman G.L., Navarro Pardo J.M. Fibroids and in vitro fertilization. Reprod Med North AM. 2003;13(2)-341-351.
- 12- Eric S., Surrey S., Lietz A.K., Schoolcraft W.B. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on IVF cycle outcome. Fertil Steril.2001;75(2):405-410.
- 13- Bultum V.C., Reiter R.C. Uterine leiomyomata: etiology symptomatology and management. Fertil Steril.1981;36:433-445.
- 14- Seond M.A., Pallerson R., Muashar S.J. Effect of myoma or prior myomectomy on IVF performance. J Assist Reprod Genet.1992;9(3):217-20.
- 15- Check J.H., Choe J.K., Lee G., et al. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. Hum Reprod.2002;17(5):1244-8.
- 16- Gardner D., Weissman A., Mhowles C. Text Book of Assisted Reproductive Techniques. Martin Dunitz.2001;pp:401.
- 17- Leone F.P.G., Lanzani Ch., Ferrazzi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas. Fertil Steril. 2003;79(4):988-1002.