

ارتباط تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان در پیشگوئی پاسخ تخمدان به تحریک تخمگذاری

نزهت موسوی فر (M.D.)^۱، لیلی حفیظی (M.D.)^۲.

۱- عضو هیات علمی و عضو تیم تخصصی مرکز درمان ناباروری منتصریه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۲- رزیدنت زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

یکی از مشکلات مهم در درمان ناباروری عدم پاسخ تخمدان به پروتکل‌های مختلف تحریک تخمگذاری می‌باشد. اخیراً تعداد فولیکول آنترال و حجم تخمدان در ابتدای سیکل به عنوان عامل پیش‌بینی کننده پاسخ تخمدان مطرح شده است. هدف از این مطالعه اثبات ارتباط حجم تخمدان و یا تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ تخمدان به تحریک تخمگذاری می‌باشد. این مطالعه از نوع تحلیلی و آینده‌نگر بوده و بر روی ۱۱۲ بیمار نابارور، در ۱۱۵ سیکل تحریک تخمگذاری صورت گرفته است. در این بیماران میزان FSH پایه سرم در روز سوم قاعدگی اندازه‌گیری گردید و علاوه بر این حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال توسط سونوگرافی واژینال محاسبه شد. بیماران بر اساس رژیم درمانی به چهار گروه تقسیم شدند. پاسخ به درمان به صورت وجود چند فولیکول ۱۶ میلیمتری یا بزرگتر تعریف شد. سپس ارتباط سن، FSH پایه سرم و پاسخ به درمان با تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان بررسی شد. حجم تخمدان با تعداد فولیکولهای آنترال ارتباط مستقیم داشته، ولی تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان با سن ارتباط معکوس داشتند. تعداد فولیکولهای آنترال با FSH پایه سرم نیز ارتباط معکوس داشته ولی بین حجم تخمدان و FSH پایه سرم ارتباطی مشاهده نشد. از بین روش‌های مختلف درمانی تنها در گروه HMG حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ بیمار به درمان ارتباط مستقیم داشته و در مورد سایر پروتکل‌ها این ارتباط وجود نداشت. در بررسی بیشتر در این گروه مشخص شد که در تعداد فولیکول کمتر از ۵ عدد و قطر تخمدان کمتر از ۲۰ میلیمتر، احتمال لغو سیکل‌ها خیلی بیشتر می‌باشد. بررسی نتایج نشان می‌دهد که سونوگرافی واژینال و ارزیابی حجم تخمدان و تعداد فولیکول آنترال قبل از شروع گنادوتروپین‌ها می‌تواند پاسخ بیمار به درمان را پیش‌بینی کند.

کل واژگان: فولیکول آنترال، حجم تخمدان، پاسخ تخمدان، تحریک تخمگذاری.

آدرس مکاتبه: دکتر نزهت موسوی فر، بخش زنان و مامایی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، مشهد، ایران.

پست الکترونیکی: Mossavifar@mums.ac.ir

مقدمه

ارزیابی عملکرد تخمدان کلید اصلی در مشاوره بیماران ناباروری است که بایستی تحت درمان با پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری قرار گیرند. در صورتیکه روشی قابل اعتماد جهت پیش‌بینی پاسخ تخمدان به روشهای مختلف تحریک تخمک‌گذاری وجود داشته باشد، به میزان زیادی در پیش‌آگهی موفقیت هر سیکل تحریک تخمک‌گذاری کمک نموده و از لغو یا عدم موفقیت سیکلهای تحریکی و در نتیجه صرف هزینه‌های اضافی و اتلاف وقت و از همه مهمتر مشکلات روحی و روانی بیماران پیشگیری خواهد نمود. از جمله روشهای معتبر در تعیین پاسخ تخمدان به روشهای تحریک تخمک‌گذاری، سن بیمار و میزان FSH پایه سرم (روز سوم قاعدگی) می‌باشد. مطالعات متعددی ارتباط این دو فاکتور با میزان موفقیت در سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری را ثابت نموده‌اند (۴-۱). ولی بایستی تأکید نمود که هیچیک از آنها مطلق نبوده و تعیین‌کننده اصلی عمل خود تخمدان است. در مطالعات اخیر حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال در ابتدای سیکل تحریک تخمک‌گذاری را جهت پیش‌بینی پاسخ تخمدان در سیکلهای IVF^۱ پیشنهاد نموده‌اند. (۸-۵، ۱). اما در مورد کاربرد این دو پارامتر در تعیین پاسخ تخمدان در سیکلهای COH-IUI^۲ و با استفاده از پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری گزارشهای محدودی وجود دارد (۹).

در این مطالعه ابتدا دو پارامتر تعداد فولیکولهای آنترال و حجم تخمدان با FSH پایه سرم و سن بیمار مورد بررسی قرار خواهد گرفت و سپس میزان موفقیت این دو پارامتر در پیش‌بینی پاسخ تخمدان در سیکلهای COH-IUI در هر یک از روشهای مختلف تحریک تخمک‌گذاری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع تحلیلی و آینده‌نگر (Cohort) بر روی تعداد ۱۱۵ سیکل در ۱۱۲ زن نابارور تحت درمان با تحریک تخمک‌گذاری انجام گرفت. این افراد طی یک دوره ۵ ماهه از اردیبهشت لغایت شهریور ماه ۱۳۷۹ برای درمان ناباروری به مرکز درمان ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد (منتصریه) مراجعه کرده بودند. بیماران دارای سابقه اندومتریوز یا عمل جراحی بر روی تخمدانها از تحقیق حذف شدند. در تمام بیماران FSH پایه سرم در روز سوم سیکل قاعدگی اندازه‌گیری شد. علاوه بر این حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال نیز توسط سونوگرافی واژینال (هیتاچی ۴۰۵ با پروب واژینال ۵/۵ مگاهرتز) در روز سوم قاعدگی اندازه‌گیری شد. حجم تخمدان توسط روشی ساده با اندازه‌گیری دو قطر عمود بر هم تخمدان (در بزرگترین نمای سونوگرافیک) تعیین گردید (۱). سپس بیماران بر اساس رژیم درمانی در چهار گروه قرار گرفتند: ۵۲ نفر تحت درمان با کلومیفن ۱۰۰ میلی‌گرم در روز (۱۰۰ CC)، ۱۰ نفر با کلومیفن ۱۵۰ میلی‌گرم در روز (۱۵۰ CC)، ۲۳ نفر با HMG و ۳۰ نفر با کلومیفن همراه با HMG (HMG+ CC). سپس پاسخ به درمان در هر رژیم درمانی بطور جداگانه ارزیابی شد. پاسخ مناسب به درمان بصورت وجود یک یا چند فولیکول با قطر ۱۶ میلی‌متر یا بیشتر تعریف شد. در بررسی نتایج، حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ بیمار به درمان، سن بیمار و FSH پایه سرم در روز سوم سیکل مقایسه شد. ارتباط بین هر دو متغیر با استفاده از ضریب همبستگی تعیین شد یک خطای ۰/۰۵ درصد برای تمام محاسبات در نظر گرفته شد. در مواردیکه ارتباط معنی‌داری بین دو پارامتر، تعداد فولیکول آنترال و حجم تخمدان با پاسخ به درمان وجود داشت جهت تعیین نقطه قطع (Cut of point) از روش مجذور K (Chi-square) استفاده شد.

1- In Vitro Fertilization

2- Controlled Ovarian Hyperstimulation/Intra Uterine Insemination

نتایج

ارتباط حجم تخمدان با FSH پایه سرم معکوس، ولی معنی دار نبود ($r = -0/11$ ، $p > 0/24$). از میان ۱۱۵ سیکل تحریک تخمک گذاری تعداد ۳۱ سیکل بعلت عدم پاسخ لغو شد. در بررسی ارتباط حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای

متوسط سن بیماران $27/5 \pm 1$ (محدوده ۱۶ تا ۴۴) سال و متوسط میزان FSH پایه سرم در روز سوم سیکل $6/14 \pm 0/6$ mIU/ml (محدوده ۱/۲ تا ۱۸) بود. بین سن با میزان FSH یک ارتباط مستقیم و معنی دار

جدول ۱- مقایسه میزان پاسخ به درمان با HMG، بر حسب تعداد فولیکول قبل از درمان

کل	منفی	مثبت	پاسخ به درمان
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد فولیکول
۳۲(۶۹/۵)	۲۱(۴۵/۶)	۱۱(۲۳/۹)	≤۵
۱۴(۳۰/۵)	۴(۸/۷)	۱۰(۲۱/۸)	>۵
۴۶(۱۰۰/۰)	۲۵(۵۴/۳)	۲۱(۴۵/۷)	کل

آنترال با میزان پاسخ بیماران به درمان نتایج مغشوش کننده بود، ولی در بررسی بیماران در رژیمهای مختلف درمانی، بطور تفکیک شده، تنها در پروتکل HMG، حجم تخمدان با میزان پاسخ به درمان ارتباط مستقیم داشت ($r = 0/28$ ، $p < 0/05$). علاوه بر این تعداد فولیکولهای

مشاهده شد ($p < 0/02$). متوسط تعداد فولیکولهای آنترال $5/94 \pm 0/43$ (محدوده ۱ تا ۱۶) و متوسط حجم (قطر) تخمدان $23/7 \pm 0/56$ (محدوده ۱۱ تا ۳۷ میلی متر) بود. هیچ اختلاف معنی داری بین حجم تخمدانهای طرف راست و چپ ($23/9 \pm 0/82$) وجود نداشت ($p > 0/48$).

جدول ۲- مقایسه میزان پاسخ به درمان با HMG، بر حسب حجم تخمدان قبل از درمان

کل	منفی	مثبت	پاسخ به درمان
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	حجم تخمدان (mm)
۱۲(۲۶/۱)	۱۰(۲۱/۷)	۲(۴/۴)	≤۲۰
۳۴(۷۳/۹)	۱۵(۳۲/۶)	۱۹(۴۱/۳)	>۲۰
۴۶(۱۰۰/۰)	۲۵(۵۴/۳)	۲۱(۴۵/۷)	کل

آنترال نیز با میزان پاسخ بیماران به درمان ارتباط مستقیم داشته ولی این ارتباط معنی دار نبود ($r = 0/22$ و $p > 0/13$). در سایر پروتکلها ارتباطی بین حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با میزان پاسخ بیماران به درمان مشاهده نشد. در گروه HMG، تعداد فولیکولهای آنترال کمتر از ۵ عدد ($0/83$ تا $0/05$ ، CI، 95% و $0/21$ ، OR، $0/46$ ، $P > 0/01$)

متوسط حجم تخمدان با تعداد فولیکولهای آنترال ارتباط مستقیم داشت ($r = 0/48$ ، $p < 0/001$). تعداد فولیکولهای آنترال دارای ارتباط معکوس با سن ($r = -0/34$ ، $p < 0/002$) و FSH پایه سرم در روز سوم سیکل ($r = -0/32$ ، $p < 0/005$) بود و همینطور حجم تخمدان نیز با سن ارتباط معکوس داشت ($r = -0/32$ ، $p < 0/01$).

جدول ۳- ارزش تعداد فولیکول آنترال برای تعیین پاسخ به درمان با HMG

تعداد فولیکول	Sensitivity	Specificity
۱	۹۰	۰
۲	۹۰	۸
۳	۸۶	۲۰
۴	۷۱	۳۲
*۵	۶۷	۴۸
۶	۵۷	۷۲
۷	۴۸	۸۴
۸	۴۳	۸۴
۹	۴۳	۸۴
۱۰	۲۴	۸۸
۱۱	۱۹	۹۲
۱۲	۱۹	۹۶
۱۳	۱۰	۱۰۰
۱۴	۵	۱۰۰
۱۵	۰	۱۰۰

* Cut off point

با علت عدم تخمک‌گذاری به کار می‌رود بلکه در موارد دیگری که اشکال تخمک‌گذاری وجود ندارد، برای بدست آوردن تعداد بیشتر و با تعیین دقیق زمان تخمک‌گذاری جهت IUI یا سایر روشهای ART بکار می‌رود. با توجه به اهمیت این مرحله و بروز موارد ناموفق درمان، سعی زیاد شده است تا به طریقی بتوان پاسخ تخمدان به پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری را پیش‌بینی کرد. شاید به این وسیله بتوان مواردی با احتمال پاسخ نامناسب به درمان را شناسایی کرده و از پروتکل‌های قطعی‌تر و یا دوزهای بالاتر استفاده نمود. از روشهای مختلف پیشنهاد شده سن بیمار و میزان FSH پایه سرم (روز سوم قاعدگی) می‌باشد. بطوریکه با افزایش سن و FSH پایه سرم احتمال پاسخگویی تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری کاهش می‌یابد ولی این دو پارامتر قطعی

یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلیمتر (۰/۸۲ تا ۰/۰۳ CI، ۹۵٪ و OR ۰/۱۶ و $P > ۰/۰۴۵$) بطور قابل ملاحظه‌ای پاسخ تخمدان کاهش یافت (جداول ۲ و ۱). تعداد فولیکول آنترال ۵ عدد برای پیشگویی پاسخ به HMG دارای حساسیت حدود ۶۷ درصد، و در حجم تخمدان ۲۰ میلی‌متر نیز ۹۰ درصد حساس بود. (جداول ۳ و ۴) در صورتیکه تعداد فولیکول آنترال کمتر از ۵ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلیمتر بدلیل کاهش قابل ملاحظه در پاسخ تخمدان به تحریک تخمک‌گذاری به احتمال زیاد سیکل IUI لغو خواهد گردید.

بحث

یکی از مهمترین مراحل درمان ناباروری تحریک تخمک‌گذاری است. این مرحله نه تنها در موارد ناباروری

جدول ۴- ارزش حجم تخمدان برای تعیین پاسخ به درمان با HMG

Specificity	Sensitivity	حجم (قطر) تخمدان (mm)
۰	۱۰۰	۱۰
۸	۱۰۰	۱۲/۵
۱۶	۹۵	۱۵
۲۰	۹۵	۱۷/۵
۴۰	۹۰	۲۰*
۴۸	۷۶	۲۲/۵
۶۸	۴۳	۲۵
۸۴	۲۹	۲۷/۵
۸۸	۲۴	۳۰
۹۲	۱۴	۳۲/۵
۹۶	۵	۳۵
۱۰۰	۰	۳۷/۵
۱۰۰	۰	۴۰

* Cut off point

هم در بزرگترین نمای سونوگرافیک استفاده شده بود (۱)، در این مطالعه نیز جهت سهولت کار همین روش بکارگرفته شد. از طرف دیگر مشاهده ارتباط معکوس بین FSH پایه سرم و سن بیمار با حجم (قطر) تخمدان و تعداد فولیکول آنترال خود مؤید اهمیت این دو پارامتر در تعیین ذخیره تخمدان می باشد. این نتیجه در مورد حجم تخمدان در یک مطالعه ثابت (۱) و در مطالعات دیگر رد شده است (۹،۳) ولی در مورد تعداد فولیکول آنترال نتایج مشابه زیادی وجود دارد (۸،۶،۵،۳،۱). تا این مرحله از تحقیق، این احتمال مطرح بود که هر چه اندازه تخمدان کوچکتر و تعداد فولیکول کمتر باشد بایستی پاسخ به درمان ضعیفتر باشد، ولی وقتی بیماران در کل مورد بررسی قرار گرفتند نتایج، مغشوش کننده بوده و ارتباطی قطعی بین حجم تخمدان و یا تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ به درمان بدست نیامد. لذا سعی شد این بررسی در گروههای مختلف درمانی صورت گیرد تا

نبوده و اخیراً پیشنهاد شده است که می‌توان از اندازه‌گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال در پیش بینی پاسخ تخمدان استفاده نمود. در مقالات محدودی نیز این دو پارامتر بطور موفقیت آمیزی در سیکل‌های IVF کارایی خود را با استفاده از تحریک تخمک‌گذاری توسط HMG نشان داده‌اند (۷-۵،۱). اما در بررسی حاضر رابطه این دو پارامتر در پیشگویی پاسخ تخمدان به پروتکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری مورد بررسی قرار گرفت و سعی گردید تا در صورت یافتن ارتباط مستقیم نقطه قطع (Cut off point) تعیین گردد. در ابتدا مشخص شد که بین سن و FSH پایه سرم یک رابطه مستقیم و معنی‌دار وجود دارد که تأیید کننده مطالعات قبلی می باشد (۴،۳). سپس ارتباط مستقیم دو پارامتر اصلی یعنی حجم تخمدان و تعداد فولیکول آنترال اثبات شد. با توجه به اینکه در مطالعات قبلی نیز برای بررسی حجم تخمدان از اندازه‌گیری دو قطر عمود بر

اثبات ارزش این دو پارامتر بعنوان عوامل پیشگویی کننده پاسخ تخمدان ضروری می‌باشد. از طرف دیگر تعیین حجم واقعی تخمدان با استفاده از سونوگرافی سه بعدی می‌بایستی خیلی دقیقتر باشد و با امکانات موجود که فقط از بزرگترین نمای سونوگرافیک جهت تعیین اندازه تقریبی حجم تخمدان استفاده شده است. حجم واقعی تخمدان مشخص نشده ولیکن عدد حاصل ارتباط مستقیم با حجم واقعی تخمدان دارد و احتمالاً در بررسی‌های بعدی با استفاده از امکانات بهتر نتایج دقیقتری حاصل می‌شود.

نتیجه‌گیری کلی اینکه بر اساس یافته‌های این تحقیق، اندازه‌گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری فقط در پروتکل HMG ارزش پیشگویی لازم برای پاسخ به درمان را دارد و در تعداد فولیکول آنترال کمتر از ۵ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلی‌متر احتمال پاسخ تخمدان بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. پس در این شرایط می‌بایستی از روشهای قطعی‌تر و مقادیر بالاتری از دارو استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

از آقای مهندس سالار زاده و جناب آقای مظلوم اعضاء هیئت علمی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تجزیه و تحلیل آماری این مقاله ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

شاید بتوان در شرایط خاص ارزش کلینیکی آن مشخص گردد. در سه پروتکل ۱۰۰ mg CC، ۱۵۰ mg CC و CC+HMG میزان لغو سیکلها ارتباطی با اندازه تخمدان و یا تعداد فولیکولهای آنترال نداشت. در بررسی مطالعات قبلی فقط در مورد کلومیفن به همراه HMG تحقیقی صورت گرفته بود که ارتباطی مستقیم بین تعداد فولیکول غالب و پاسخ به درمان با تعداد فولیکولهای آنترال اثبات شده بود (۹). در تحقیق اخیر در ۲۳ سیکل با پروتکل HMG ارتباطی مستقیم بین این دو پارامتر و پاسخ به درمان مشاهده شد که در مورد حجم تخمدان کاملاً معنی‌دار بود. پس از یافتن ارتباط مستقیم بین اندازه تخمدان و تعداد فولیکولهای آنترال با پاسخ به درمان در سیکل‌های HMG، سعی شد نقطه قطع (Cut off point) خاصی یافت شود که اختلاف قابل ملاحظه‌ای را بین پاسخ و عدم پاسخ به درمان نشان دهد. بر این اساس وقتی که تعداد فولیکول آنترال کمتر از ۵ و یا حجم (قطر) تخمدان کمتر از ۲۰ میلی‌متر باشد احتمال لغو سیکل بطور بارزی افزایش می‌یابد. حساسیت و ویژگی این نقطه عطف به ترتیب ۶۷ و ۹۰ درصد می‌باشد.

این نقطه قطع (Cut off point) در مطالعات محدودی ذکر شده است بطوریکه در یک مطالعه تعداد فولیکول آنترال ۱۱ و حجم (قطر) تخمدان ۲۰ میلی‌متر (۱) و در مطالعه دیگر تعداد فولیکول آنترال ۵ عدد و حجم (قطر) تخمدان ۲۰ میلی‌متر ذکر شده است (۹). به نظر می‌رسد که مطالعات بعدی با تعداد بیشتری از بیماران جهت

References

- 1- Frattarelli J. L., Lauria-costa D.F., Miller B.T., et al. Basal antral follicle number and ovarian volume predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in *In vitro* Fertilization. ASRM/CFAS'99 55th Annual meeting.
- 2- Sharif K., Manal elgendy. Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of *in vitro*

fertilization outcome. Br J Obs Gyn.

1990;105(1):107-12.

3- Sharara F.I., McClamrock H.D. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. Obs Gyn. 1999; 94(1): 57-60.

4- Scatt R.T., Leonardi M.R., Neall G.S., et al. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relation to ovarian reserve and patient age. Hum Reprod. 1995; 10:1706.

- 5- Chang M.Y., Chiang C.H., Hsieh T.T., et al. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1998; 69 (3):505-10.
- 6- Lass A., Skull J., Mcveigh E., et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for *in vitro* fertilization can predict poor response. *Hum Reprod.* 1997; 12 (2):294-7.
- 7- Syrop C.H., Willhoite A., Van Voorhis B.J. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1995; 64(6): 1167-71.
- 8- Wei Z., Zhang L., Li M. Basic ovarian status and follicular response to superovulation stimulation in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih.* 1997; 32(1):27-30.
- 9- Chang M.Y., Chiang C.H., Chiu TH., et al. The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyperstimulation intrauterine insemination program. *J Assist Reprod Genet.* 1998; 15(1):12-7.
- 10- Lass A., Silye R., Abrams D.C., et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve, *Hum Reprod.* 1997; 12:1028.
- 11- Pellicer A., Ardiles G., Neuspiller F., et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril.* 1998; 70(4):671-5.