

## نقش اندازه گیری $\beta$ HCG سرم بر پیش بینی سندرم فولیکول تهی

مهناز اشرفی<sup>۱</sup> (M.D.)، طاهره معدنی<sup>۲</sup> (M.D.)، ژیلا احمدی<sup>۳</sup> (B.S.)

۱-استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران، تهران، ایران.

۲-متخصص زنان و زایمان و نازائی، عضو گروه پژوهشی نازائی، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.

۳-کارشناس مامائی، عضو گروه پژوهشی نازائی، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.

### چکیده

یکی از موارد مهم در درمان بیمارانی که نیاز به انجام لقاح آزمایشگاهی و انتقال آن به رحم دارند، گرفتن تخمکهای با کیفیت و تعداد مناسب می باشد. متأسفانه در بعضی از موارد علیرغم ظاهر خوب تخمدان در بررسیهای سونوگرافیک و اندازه گیریهای هورمونی، هیچ تخمکی پس از تزریق HCG بدست نمی آید که این مسئله تحت عنوان سندرم فولیکول تهی (empty follicle syndrome) نامیده می شود. هدف از این مطالعه بررسی رابطه بین سطح  $\beta$ HCG سرم و بروز سندرم فولیکول تهی در بیماران تحت درمان ناباروری با تحریک تخمک گذاری می باشد. این مطالعه بصورت آینده نگر و موردی شاهدهی بر روی ۱۰۰۹ بیمار انجام گرفت که ۱۳۵ نفر به دلایل مختلف از مطالعه خارج شده و از ۸۷۴ نفر باقیمانده ۲۳/۳٪ افراد تحت درمان با روش IVF معمولی و ۷۶/۷٪ آنان کاندید استفاده از میکرواینجکشن (تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم) بودند. کلیه بیماران تحت درمان با HMG و GnRHa با پروتکل طولانی مدت بودند. در کلیه آنان در طی دوره درمان تعداد فولیکول رشد یافته مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان سطح  $\beta$ HCG سرم در زمان تزریق HCG و زمان گرفتن اووسیتها اندازه گیری و با تعداد اووسیت بدست آمده مقایسه شد. در بررسی نتایج این مطالعه در ۳۴ نفر از بیماران (۲/۹٪) هیچ تخمکی بدست نیامد (گروه I)، در ۹۲ نفر (۱۰/۵٪) تعداد تخمک بدست آمده کمتر از ۵۰٪ فولیکولهای رشد یافته بود (گروه II) و نهایتاً در ۷۴۸ نفر (۸۵/۵٪) تعداد تخمکهای بدست آمده بالای ۵۰٪ فولیکولهای رشد یافته بود (گروه III). ۳۶ ساعت بعد از تجویز HCG سطح متوسط  $\beta$ HCG سرم در گروه I (۱۰۷ ± ۱۵۴/۶)، گروه II (۹۰/۴ ± ۱۴۱/۷) و گروه III (۵۶/۶ ± ۱۵۶) بوده است. هیچ گونه اختلاف معنی داری بین نتایج سطح سرمی  $\beta$ HCG و سندرم فولیکول تهی وجود نداشت (P=۰/۱۹۴).

کل واژگان: سندرم فولیکول تهی، گنادوتروپین جفتی انسان، تحریک تخمک گذاری و لقاح خارج رحمی.

آدرس مکاتبه: دکتر مهناز اشرفی، پژوهشکده رویان، پلاک ۳۶، کوچه سیمین، تقاطع آصف، خیابان زعفرانیه، تهران، ایران.

پست الکترونیک: ashrafi@royaninstitute.org

## مقدمه

در بسیاری از افرادی که به طور طبیعی تخمک‌گذاری داشته‌اند، عدم موفقیت در به دست آوردن تخمک بعد از تحریک تخمدانها (COH)<sup>۱</sup> در سیکل‌های ART<sup>۲</sup> گزارش گردیده است این موارد اولین بار در سال ۱۹۸۶ توسط Coulan و همکارانش شرح داده شد و سندرم فولیکول تهی (EFS)<sup>۳</sup> نام گرفت (۱). متأسفانه این واقعه در مسیر فولیکولوژنز تخمدانها توسط سونوگرافی و یا اندازه‌گیریهای هورمونی قابل پیش‌بینی نمی‌باشد، زیرا اندازه‌گیری هورمونی و رشد فولیکولها توسط سونوگرافی در این بیماران طبیعی می‌باشند (۲-۳).

Coulan، Ashkenazi، Galache و همکاران در سال ۱۹۸۶ این وضعیت را به عنوان یک سندرم کلینیکی و عامل ناباروری بیان نمودند (۴-۵، ۱). همچنین Tsuiki و همکارانش در سال ۱۹۸۸ آن را نتیجه احتمالی تحریک تخمک‌گذاری نامناسب<sup>۴</sup> خواندند (۶).

اگر چه این مشکل نادر بوده ولی به علت اینکه باعث لغو سیکل درمانی می‌گردد برای بیمار و پرسنل درمانی بسیار ناراحت کننده است، در نتیجه مطالعاتی در زمینه نحوه پیش‌بینی و درمان این سندروم، صورت گرفته است. در مطالعه‌ای که توسط Ndukwe و همکارانش در سال ۱۹۹۷ صورت گرفت این سندروم را نتیجه مصرف نامناسب دارو دانسته و اختلالات تخمدانی را رد نموده‌اند (۷) و درمان مناسب را تجویز دوز مجوز HCG در سرم بیماران در روز گرفتن تخمک با وجود تزریق دوز لازم ۱۰۰۰ واحد بیان نموده (۸-۹) و بر خلاف Traiay (۱۹۹۳) و Awonaga (۱۹۹۸) میزان HCG در خون افراد دچار EFS را نرمال گزارش کرده‌اند (۱۰-۱۱). با وجود اظهار نظرهای متفاوت در مورد علل EFS، تقریباً برای درمان آن اکثر محققین

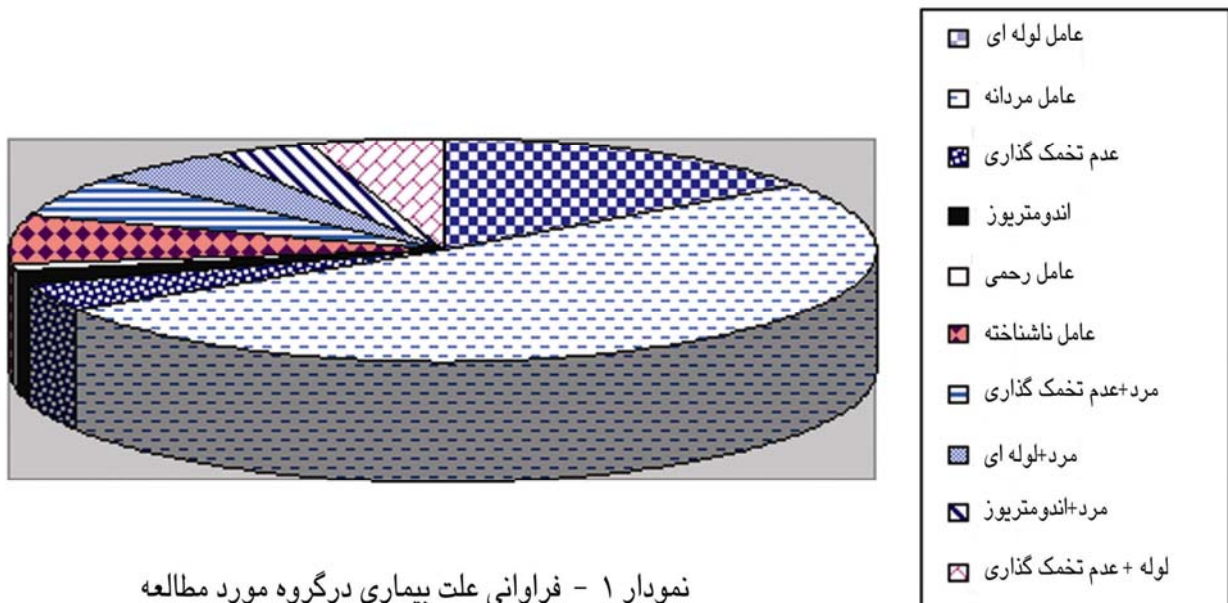
موافق برداشت تخمک از یک تخمدان بوده و در صورت نداشتن اووسیت، تزریق دوز مجدد ۱۰/۰۰۰ واحد HCG را توصیه کرده و مجدداً ۲۴-۳۶ ساعت بعد تخمکها از تخمدان دیگر گرفته شود (۱۵-۱۲، ۷). با توجه به مطالعات انجام شده هنوز روش دقیق پیش‌بینی کننده‌ای جهت تشخیص این سندرم مشخص نگردیده است. مطالعه حاضر بر روی ۱۰۰۰ مورد بیمار تحت سیکل‌های باروری آزمایشگاهی (IVF)<sup>۵</sup> و انتقال جنین (ET)<sup>۶</sup> در جهت یافتن رابطه‌ای بین سطح  $\beta$ HCG خون در روز برداشت تخمک با سندرم فولیکول تهی EFS انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه بصورت آینده‌نگر و مورد شاهدهی بر روی ۱۰۰۹ زن تحت درمان ART در مؤسسه‌رویان در بخش ناباروری و غدد در سال ۱۳۷۸ انجام شده است. از این تعداد ۱۳۵ نفر به علت عدم تمایل و همچنین عدم انجام آزمایش اندازه‌گیری HCG از مطالعه حذف گردیدند. در تمام بیماران روش تحریک تخمک‌گذاری یکسان با استفاده از بوسرلین به GnRHa (Suprefact، Hoechst) به صورت زیر جلدی و به میزان ۵۰۰  $\mu$ g در روز از نیمه فاز ترشحی سیکل قبل، شروع و با HMG به میزان ۱۵۰-۲۲۵ IU به صورت روزانه و عضلانی (Humegon organon، Pergonal serono) بعد از مهار تخمدانها تجویز گردید. معاینه و مشاهده تخمدانها توسط سونوگرافی انجام شده و وقتی که حداقل ۳ فولیکول با قطر بیش از ۱۸mm مشاهده گردید ۱۰،۰۰۰ IU HCG به صورت عضلانی تزریق گردید. (pregnyle serono، profasi organon). ۳۶ ساعت بعد تخمکها توسط سوزن پانچر با راهنمایی سونوگرافی واژینال برداشت گردید. در کلیه بیماران  $\beta$ HCG (نوع کیت مصرفی داروسازی-شرکت زعیم دارو) سرم در زمان تزریق HCG و ۳۶ ساعت بعد  $\beta$ HCG اندازه‌گیری

- 1-Control Ovarian Hyperstimulation
- 2-Assisted Reproductive Techniques
- 3-Empty Follicle Syndrome
- 4-Dysfunctional ovulation induction

5-In Vitro Fertilization  
6-Embryo Transfer

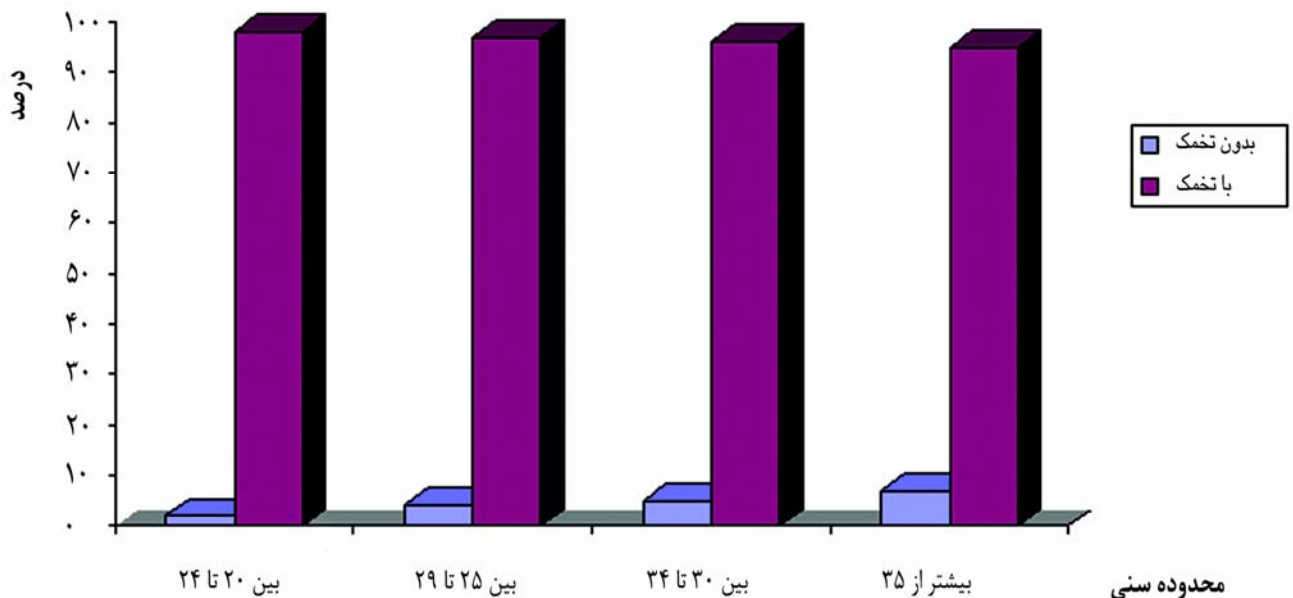


نمودار ۱ - فراوانی علت بیماری در گروه مورد مطالعه

شد، علاوه بر این در طی سیکل نیز تعداد فولیکولهای با قطر بیش از  $16mm$  در هر دو تخمدان ثبت گردیدند. سپس با توجه به تعداد تخمکهای بدست آمده و میزان  $\beta$ HCG سرم در همان روز، رابطه بین آنها مورد بررسی قرار گرفت.

### نتایج

از ۱۰۰۹ بیمار مورد بررسی حدود تعداد ۸۷۴ نفر مطالعه را به پایان رساندند. نمودار ۱ فراوانی علل ناباروری در افراد مورد مطالعه را نشان می‌دهد که



نمودار ۲ - مقایسه ارتباط بین بروز عدم دستیابی به تخمک و سن بیمار

عامل مردانه با حدود ۶۰ درصد بیشترین عامل شناخته شده است. بعد از برداشت اووسیت در ۳۴ نفر هیچ تخمکی به دست نیامد (۳/۹٪، گروه I)، در ۹۲ بیمار تعداد تخمکهای به دست آمده پایین‌تر از ۵۰٪ فولیکولهای رشد یافته بود (۱۰/۵٪، گروه II) در ۷۴۸ بیمار تعداد تخمکهای بدست آمده بیش از ۵۰٪ فولیکولهای رشد یافته بود، (۸۵/۵٪، گروه سوم III). متوسط سطح  $\beta$ HCG سرم در گروه I  $107 \pm 107 \text{ mIU/ml}$  (۱۵۴/۶)، گروه دوم  $141.7 \pm 90.4$  و گروه III  $87.6$  بود که در مقایسه نتایج حاصل از سه گروه اختلاف معنی‌داری در میزان سطح سرمی  $\beta$ HCG در روز برداشت تخمک وجود نداشت ( $P > 0.194$ ). نمودار ۲ توزیع گروه سنی بیماران فاقد و دارای تخمک به دنبال سیکل تحریک تخمک‌گذاری (COH) را نشان می‌دهد. از ۳۴ بیماری که هیچ تخمکی نداشتند ۱۰ مورد پاسخدهی تخمدان به گنادوتروپین‌ها وجود داشته و این افراد از نظر سونوگرافی و هورمونی نرمال بودند ولی در ۲۴ نفر در مسیر فولیکولوژنز پاسخ مناسبی از تخمدانها به گنادوتروپین‌ها مشاهده نشده است و تعداد تخمک رشد یافته کمتر از ۳ عدد بود، در حالی که ۱۵۰ نفر از ۸۴۰ بیمار (۱۷/۸٪)، که دارای تخمک بالغ بودند نیز تعداد تخمک رشد یافته کمتر از ۳ عدد بود که در این مقایسه اختلاف معنی‌داری بین دوگروه مشاهده شد ( $X^2 = 56.98, P = 0.0001$ ). از ۳۴ نفر زنانی که تخمک نداشتند ۱۶ نفر مجدداً در سیکل COH قرار گرفتند و از ۱۴ نفر آنها تخمک بالغ دریافت گردید.

### بحث

در طی یک سیکل طبیعی وقایع سلولی که منتهی به پاره شدن فولیکول و آزاد شدن تخمک می‌گردد کاملاً شناخته شده است، آزاد شدن سریع و زیاد LH<sup>۱</sup> نقش عمده و اساسی را در این روند داشته و باعث جدایی

اووسیت از دیواره فولیکول و آزاد سازی آن می‌شود. HCG نیز که جانشین LH در طی سیکلهای درمانی می‌باشد نقش مهمی در آزادسازی اووسیت و دست یافتن به آن دارد. از طرفی در طی سیکلهای درمانی مواردی مشاهده می‌شود که در آن بیمار از نظر رشد فولیکولی و میزان هورمون سرمی در حد قابل قبولی قرار دارد ولی متأسفانه مرحلهٔ گرفتن تخمک ناموفق بوده و تخمکی بدست نمی‌آید. این مسئله باعث شده است که اکثر محققین HCG را چه از نظر مقدار، نحوه تزریق و طول مدت استفاده مسئول بدانند. به طوری که Quintans در سال ۱۹۹۸ عامل آن را اشتباه بیماران در چگونگی مصرف HCG ذکر نموده است (۹). در تحقیقی که توسط گروه Ndukwe در سال ۱۹۹۷ صورت گرفته علت اصلی سندرم فولیکول تهی را سطح کم HCG سرم در زمان تخمک دانسته است (۷). در تحقیقی که در سال ۱۹۹۸ توسط Awonaga صورت گرفته رابطه‌ای بین سطح  $\beta$ HCG و بروز EFS نیافته و سطح  $\beta$ HCG خون در زمان برداشت تخمک را نرمال گزارش کرده است (۱۱). در مطالعه حاضر که بر روی بیماران تحت درمان سیکلهای ART (IVF یا ICSI) صورت گرفت، با سه گروه بیمار مواجه شدیم. گروه اول بیماران فاقد تخمک، در گروه دوم که تعداد تخمک بدست آمده بصورت دور از انتظار کمتر از ۵۰٪ فولیکولهای رشد یافته بود و در این مطالعه تحت عنوان سندرم فولیکول تهی نسبی<sup>۲</sup> نامیده شد و گروه سوم که تعداد تخمک بدست آمده متناسب با رشد فولیکولها در تخمدان بودند که تقریباً اکثریت موارد را تشکیل می‌دادند. مقایسه این سه گروه نشان داد هیچ‌گونه تفاوت آماری معنی‌داری بین سطح HCG سرم در آنها وجود نداشت که نشان‌دهندهٔ عدم رابطه سطح HCG خون و بروز سندرم EFS می‌باشد که بر خلاف مطالعهٔ Ndukwe و مطابق یافته‌های Awonaga می‌باشد (۱۱، ۷). از طرفی در بررسی افرادی

2- Parlially Empty Follicle Syndrome

1- LH surge

الف) شیوع EFS حدود ۱٪ موارد تحریک تخمک گذاری و نسبتاً نادر است.

ب) بیشترین علت عدم دستیابی تخمک در زمان تخمک‌گذاری پاسخ نامناسب تخمدان در طی سیکل فولیکولوژنز می‌باشد.

ج) اندازه‌گیری سطح سرمی  $\beta$ HCG پیشگویی کننده EFS نمی‌باشد.

د) EFS پدیده ثابتی نبوده و در بیمارانی که در یک سیکل این سندروم مشاهده گردد تکرار آن در سیکلهای بعدی حتمی نمی‌باشد.

### تشکر و قدردانی

از همکاران محترم رویان بخصوص سرکار خانم تیموری و آقای باغستانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

که تخمک نداشت در ۷۰٪ موارد از ابتدا پاسخ‌دهی تخمک به گنادوتروپین‌ها مناسب نبود که معرف تحریک تخمک‌گذاری نامناسب در این افراد است که مشابه نظر Tsuiki و همکاران است که علت EFS را عدم تحریک مناسب می‌دانند (۶). از طرفی با توجه به تعریف واقعی EFS که داشتن پاسخ مناسب به تحریک تخمک‌گذاری با سونوگرافی و بررسی هورمونی می‌باشد در حقیقت ۱۰ نفر از ۸۷۴ نفر بیمار شامل این تعریف می‌گردد در این صورت شیوع نسبی EFS حدود ۱/۱٪ می‌باشد. از طرف دیگر ۱۶ مورد بیمارانی که تخمک نداشتند مجدداً تحت درمان قرار گرفته که در ۱۴ مورد تخمک به تعداد کافی بدست آمد که این نشان می‌دهد EFS پدیده ثابتی نبوده و نمی‌تواند به خودی خود علت ناباروری باشد و این مسئله بر خلاف یافته و نظریات Ashkenazi می‌باشد (۴).  
در مجموع یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که:

## Reference

- 1-Coulan C.B., Bustillo M., Schulman J.D. Empty follicle syndrome. *Fertil Steril.* 1986; 48: 1153- 5.
- 2-Ben-Shlomo I., Schiff E., Levran D., et al. Failure of oocyte retrieval during *in vitro* fertilization: a sporadic event rather than a syndrome. *Fertil Steril.* 1991; 55: 324- 7.
- 3-Korosi T., Bazane K.Z., Bartha C., et al. Empty follicle syndrome as cause of unsuccessful *in vitro* fertilization. *Orv Hetil.* 1998; 139(42): 2515- 7.
- 4-Ashkenazi J., Feldberg D., Shelef M. et al. Empty follicle syndrome: an entity in the etiology of infertility of unknown origin or a phenomenon associated with purified follicle stimulating hormone therapy. *Fertil Steril.* 1987; 48: 152- 4.
- 5-Galache Vega P., Garcia Martinez M., Santos Halis Cak R., et al. The empty follicle syndrome: a biological reality (Spanish). *Gynecologic Y Obstetricia de Mexico.* 1989; 157: 260- 2.
- 6-Tsuiki A., Rose B.I., Hung T.T. Steroid profiles of follicular fluids from a patient with the empty follicle syndrome. *Fertil Steril.* 1988; 49: 104- 7.
- 7-Ndukwe G., Thornton S. Curing empty follicle syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12(1): 21- 3.
- 8-Zegers-Hochschild F., Fenandez E. The empty follicle syndrome a pharmaceutical industry syndrome. *Hum Reprod.* 1995; 14(9): 2262- 5.
- 9-Quintans C.J., Donaldson M.J., Blanco L.A., et al. Empty follicle syndrome due to human errors: its occurrence in an *in vitro* fertilization program. *Hum Reprod.* 1998; 13(10): 2703- 5.
- 10-Traina V., Boyer P. Failed oocyte retrieval in *in vitro* fertilization with documented positive serum beta-human chronic gonadotropin (HCG) concentration on day HCG+ 1. *Hum Reprod.* 1993; 8(11): 1854- 5.
- 11-Awonuga A., Govindhai J., Zierke S., et al. Continuing the debate on empty follicle syndrome: can it be associated with normal bioavailability of beta-human chronic gonadotropin on the day of oocyte recovery? *Hum Reprod.* 1998; 13(5): 1281- 4.

salvaged treatment cycle supports an actiology for the empty follicle syndrome that is related to terminal follicular developmental events. Hum Reprod. 1997; 12(11): 2385- 7.

15-Ubaldi F., Nagy Z., Janssenwillen C., et al. Ovulation by repeated human chronic gonadotropin in empty follicle syndrome yields a twin clinical pregnancy. Hum Reprod. 1997; 12 (3): 454-6.

12-Evbumwan I.O., Fenwick J.D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome following salvage of empty follicle syndrome. Hum Reprod. 1999; 14(7): 1708- 9.

13-Ali Hassan H.A., Ali Saleh H. Double oocyte aspiration may be a solution for empty follicle syndrome: case report. Fertil Steril. 1998; 69(1): 138- 9.

14-Meniru G.I., Craft I.L. Evidence from a