

بررسی موارد حاملگی خارج از رحمی بدنبال انجام روشهای کمک باروری در بخش ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی

- ۱- اشرف آل یاسین (M.D.)^۱، مرضیه آقاسینی (M.D.)^۱، افسانه خادمی (M.D.)^۲، حجت ا... سعیدی سعید آبادی (Ph.D.)^۳.
استادیار گروه زنان و زایمان و ناباروری، ریاست بخش زنان بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۲- استادیار گروه زنان و زایمان و ناباروری، ریاست بخش درمان ناباروری، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۳- استادیار گروه زنان و زایمان و ناباروری، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۴- استادیار بیوشیمی بالینی، ریاست آزمایشگاه IVF، بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

حاملگی خارج رحمی (EP) یکی از عوارض خطرناک حاملگی است. بطور کلی شیوع آن در حاملگی طبیعی ۱٪، بوده، ولی بدنبال استفاده از روشهای کمکی باروری (ART) حدود ۵٪ افزایش می‌یابد. عوامل متعددی شامل سابقه EP، جراحی لوله‌ها، آسیب اثبات شده لوله، عفونتهای قبلی دستگاه تناسلی، ناباروری و درمانهای کمکی باروری به عنوان فاکتورهای خطر در بروز EP شناخته شده‌اند. در این مطالعه ۴۷ مورد EP طی ۴ سال درمان ART در بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی با گروه کنترل (بیماران با حاملگی بدون مشکل بدنبال درمان ART) مورد مقایسه قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، مدت ناباروری و روش درمان یکسان بودند. شیوع ناباروری ثانویه و علت ناباروری لوله‌ای در گروه EP بطور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود. شیوع سابقه EP، جراحی لگنی، آسیب لوله‌ای، دستکاری داخل رحمی و وجود فیبروم رحمی در گروه EP بطور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. روش انتقال داخل رحمی بعنوان یک عامل خطرناک مطرح شد. بررسی عوامل خطر ایجاد کننده EP بدنبال ART نیاز به مطالعات آینده‌نگرتر و دقیق‌تری دارد.

کل واژگان: حاملگی خارج رحمی، روشهای کمکی باروری، فاکتور خطر، فاکتور لوله ای، ناباروری.
آدرس مکاتبه: گروه زنان و زایمان، بخش درمان ناباروری، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

پست الکترونیک: Alyasin@yahoo.com

مقدمه

شیوع حاملگی خارج رحمی (EP) ^۱ در کل جامعه حدود ۲-۱٪ می‌باشد (۱). شیوع EP بدنبال استفاده از ART حدود ۵٪ گزارش شده است (۲). این شیوع در گروه‌های خاص می‌تواند بیش از این باشد، بعنوان مثال در بیماران دارای سابقه جراحی لوله به حدود ۲۰٪ می‌رسد (۳). عوامل متعددی بعنوان عامل خطر برای ایجاد EP معرفی شده است. حتی در مطالعات مروری اهمیت هر عامل خطر مورد بررسی قرار گرفته است (۴). سابقه EP، جراحی لوله‌ها، آسیب اثبات شده لوله‌ها و مصرف DES ^۲ از این دسته می‌باشند. سابقه عفونتهای دستگاه تناسلی، ناباروری و تعدد شریکهای جنسی در طول زندگی با افزایش مختصر خطر EP همراه است. سابقه جراحی لگن یا شکم، مصرف سیگار، دوش واژینال، شروع نزدیکی در سنین پایین با افزایش اندک خطر EP همراه می‌باشد (۴). مطالعات جدیدتر عوامل دیگری را مورد بررسی قرار داده‌اند که بعضی بعنوان عامل خطر مطرح و بعضی رد شده‌اند و در مواردی نیز بررسی بیشتر لازم است. بعنوان مثال اثر سقط تحریک شده ^۳ که در ابتدا بطور تئوریک بعنوان عامل خطر بعدی مطرح شده بود در بعضی مطالعات رد و بعضی دیگر تایید شده است (۶-۵). فاکتور سیگار در یک جمعیت شهری مورد مطالعه قرار گرفت و از آن بعنوان یک عامل خطر وابسته به دوز برای EP نام برده شده است (۷). روشهای ART ^۴ نیز بعنوان فاکتور خطر EP مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۴). انتقال داخل رحمی مشکل در ART یک عامل خطر برای EP محسوب می‌شود، بخصوص در بیمارانی که دارای مشکل لوله یا سابقه EP می‌باشند (۸). در مبحث ART عوامل خطر EP می‌باشند (۸). استفاده از روشهای درمانی ART عوامل

خطر EP بطور جداگانه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۹-۱۱). در مطالعه حاضر نیز موارد EP بدنبال استفاده از روشهای درمانی ART در بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی شهر تهران مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

این مطالعه به شکل گذشته نگر انجام شد. نوع مطالعه موردی - شاهدهی ^۵ بود. در مرحله اول این مطالعه با بررسی دفاتر مربوط به ثبت حاملگی بیماران مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی موارد ابتلاء به EP مشخص و پرونده و برگه‌های ثبت اطلاعات مربوط به هر بیمار موجود در بخش درمان ناباروری جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفت. از بین بیمارانی که در این مرکز بدنبال ART حاملگی کلینیکی برای آنها اتفاق افتاده بود به شکل تصادفی (از روی دفاتر ثبت حاملگی) گروه کنترل انتخاب شد. اطلاعات این گروه نیز ثبت شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل سن، طول مدت ناباروری، علت ناباروری، داشتن عوامل خطر ساز EP در سابقه بیمار (شامل سابقه EP ژنتیکی، اعمال جراحی لگنی، دستکاریهای قبلی رحم، وجود فیبروئید رحمی و بیماریهای لوله‌ای) خصوصیات مربوط به سیکل تحریک تخم‌گذاری و روش ART انجام شده بود. پس از قرار دادن اطلاعات در فرمها و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تستهای آماری مناسب شامل student t- test، Chi-square جهت مقایسه دو گروه، تعیین اختلاف آماری و P Value مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

از بین بیماران مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری در فاصله سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹ که توسط

- 1- Ectopic Pregnancy
- 2- Diethylstil Bestrol
- 3- Induced abortion
- 4- Assisted Reproductive Technology

5- Case-control

یکی از روشهای درمان ART تحت درمان قرار گرفته بودند، ۴۷ نفر دچار حاملگی خارج از رحمی شدند. از بین بیمارانی که در این مدت حاملگی داخل رحمی داشتند ۸۰ نفر به شکل تصادفی بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. از ۴۷ بیمار مبتلا به EP یک مورد Cornual EP و بقیه موارد، EP لوله‌ای بود. در فاصله سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹، ۶۸۱ حاملگی بدنبال سیکل ART در بخش درمان ناباروری بیمارستان دکترشریعتی ثبت گردیده که شیوع EP یا EP ثبت شده ۶/۹٪ برآورد گردید. اطلاعات عمومی بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

گروه کنترل بین ۱۹-۱ سال بود. اگر مدت ناباروری را در بیماران به گروههای سنی ۵ ساله تقسیم کنیم بیشترین تعداد بیماران مبتلا به EP دارای سابقه ناباروری ۵-۱ سال قرار داشتند، ولی بیشترین تعداد بیماران گروه شاهد دارای سابقه ناباروری ۱۰-۶ سال بودند. اختلاف معنی‌داری بین میانگین مدت ناباروری در دو گروه مشاهده نگردید.

فراوانی عوامل خطر ساز در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲ ارائه شده است. بررسی آماری وجود ارتباط بین وقوع EP و عوامل

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک بیماران مبتلا به EP در مقایسه با بیماران دارای حاملگی طبیعی

P Value	حاملگی طبیعی	حاملگی خارج رحمی	گروه مورد مطالعه
			متغیرها
	۸۰	۴۷	تعداد بیماران
Not sig	۲۸/۵±۴/۶	۲۹/۹-۶/۶	سن (سال) ($\bar{X} \pm SD$)
Not sig	۸/۱±۴/۱	۷/۸±۴/۵	مدت ناباروری (سال) ($\bar{X} \pm SD$)
p<۰/۰۲	۶۸(٪۸۵)	۳۲(٪۶۸/۱)	شیوع ناباروری اولیه (٪)
	۱۲(٪۱۵)	۱۵(٪۳۱/۹)	شیوع ناباروری ثانویه (٪)
p<۰/۶۰	۵۴(٪۶۷/۵)	۱۸(٪۳۸/۳)	شیوع فاکتور مردانه (٪)
	۱۱(٪۱۳/۸)	۲۳(٪۴۸/۹)	شیوع فاکتور لوله‌ای (٪)
	۱۵(٪۱۸/۸)	۶(٪۱۲/۸)	شیوع سایر علل ناباروری (٪)
Not sig	۷/۹±۱/۸	۸/۳±۱/۲	تعداد تخمک بدست آمده ($\bar{X} \pm SD$)
Not sig	۵/۳±۱/۱	۴/۲±۰/۹	تعداد گامت یا رویان منتقل شده ($M \pm SD$)
Not sig	۴۳±۵/۸	۴۷±۶/۸	تعداد آمپولهای HMG و مترویدین تزریق شده
Not sig	۱۲/۲±۰/۴	۱۲/۸±۰/۶	روز تزریق HCG ($\bar{X} \pm SD$)
Not sig	۰/۷±۰/۲	۰/۸±۰/۲	دفعات انجام ART قبلی ($\bar{X} \pm SD$)

* افرادی که یا علت ناباروری آنها ناشناخته بوده یا علت زنانه غیر لوله‌ای داشتند.

خطر ساز نشان داد. این عوامل شامل وقوع سابقه EP وجود فیبروئید، سابقه مشکل لوله‌ای، سابقه جراحی لگنی و دستکاری رحمی می‌باشد. بطور کلی اگر یک بیمار دارای چند عامل خطر ساز در شرح حال و سابقه خود باشد، احتمال وقوع EP به دنبال درمان ART در وی بیشتر است. از سایر عوامل خطر سازی که در بیماران

بیماران مبتلا به EP در محدوده سنی ۲۱-۴۲ سال و گروه شاهد در محدوده ۲۰-۴۰ سال قرار داشتند. میانگین سنی و انحراف معیار دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نداشت. بیشترین فراوانی بیماران در دو گروه در محدوده سنی ۳۰-۲۶ سال قرار داشت. مدت ناباروری در گروه مبتلا به EP بین ۱-۱۸ سال و در

وجود شیوع ۰.۵٪ فاکتور لوله‌ای در بیماران این مطالعه، باز هم به نظر می‌رسد که آمار مطالعه ما کمی بالاتر از متوسط مقالات دیگر است. به نظر می‌رسد که بر اساس

ART ممکن است زمینه ساز نوع حاملگی ایجاد شده باشد، عوامل مربوط به خود سیکل تحریک تخمک‌گذاری و روشهای ART انجام شده، است (جدول ۳).

جدول ۲- مقایسه فراوانی عوامل خطر ساز در دو گروه EP و حاملگیهای طبیعی

P value	حاملگی طبیعی		حاملگی خارج رحمی		عوامل خطر ساز
	فراوانی (%)	تعداد	فراوانی (%)	تعداد	
p<۰/۰۰۴	۱/۲	۱	۱۴/۹	۷	حاملگی خارج رحمی قبلی (EP)
p<۰/۰۰۱	۲۱/۳	۱۷	۴۸/۹	۲۳	عمل جراحی لگنی *
p<۰/۰۰۱	۲۲/۸	۱۹	۵۳/۲	۲۵	سالپنژیت و هیدروسالیک
p<۰/۰۰۰	۳/۸	۳	۲۷/۷	۱۳	فیبروئید
p<۰/۰۱	۱۲/۷	۱۱	۴۸/۹	۲۳	چند عامل
p<۰/۰۱	۱۲/۵	۱۰	۲۹/۸	۱۴	سابقه دستکاری داخل رحمی **

* اعمال جراحی لگنی شامل اعمال جراحی روی لوله‌ها (سالپنژکتومی) تخمدانها و میومتومی بودند.
** دستکاری رحمی شامل D&C، کورتاژ و سقط است.

جدول ۳- فراوانی انواع روشهای ART در گروه EP در مقایسه با گروه دارای حاملگی طبیعی

P value	حاملگی طبیعی	حاملگی خارج رحمی	متغیرها
p<۰/۰۰۰	(۳۶/۳)۲۹	(۶۸/۱)۳۲	روش درمانی IVF یا ICSI
p<۰/۰۰۰	(۶۳/۸)۵۱	(۳۱/۹)۱۵	روش درمانی ZIFT یا GIFT
p<۰/۰۰۰	(۵)۴	(۴۰/۴)۱۹	انتقال رحمی دارای لوله مشکل دار - IVF
p<۰/۰۰۰	(۳۱/۳)۲۵	(۲۷/۷)۱۳	انتقال رحمی دارای لوله بدون مشکل - ICSI
p<۰/۰۰۰	(۶۳/۸)۵۱	(۳۱/۹)۱۵	انتقال لوله‌ای - ZIFT یا GIFT

مسائل فرهنگی بسیاری از افرادی که بدنبال ART، حامله می‌شوند به علت بعد مسافت یا مخفی نمودن مشکل ناباروری تا زمان بروز مشکل به مراکز درمانی مراجعه نمی‌کنند. در نتیجه بطور کلی ثبت حاملگی مشکل‌دار بسیار کامل‌تر از ثبت حاملگی‌های بدون مشکل است. بیماران دو گروه از نظر متغیرهای اصلی شامل سن، مدت ناباروری و خصوصیات سیکل ART که ممکن است به نحوی احتمال EP را افزایش دهند با هم یکسان بودند. در این مطالعه شیوع ناباروری ثانویه در گروه مبتلا به EP بطور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود. قوی‌ترین و مهمترین عامل خطر برای ایجاد EP

بحث

شیوع ۶/۹٪ EP در بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی کمی بیشتر از آمار متوسط ارائه شده توسط سایر مراکز دنیا است. آمار متوسط مقالات جدید در حدود ۴٪ است (۱۱). در مطالعه‌ای که بر روی ۳۰۰۰ مورد حاملگی کلینیکی محصول IVF انجام شده، آمار وقوع EP در ۱۳۰ مورد معادل ۴/۵٪ ارائه شده است (۱۰). اگر شیوع EP بر اساس خصوصیات بیمار تعیین شود در زیر گروههای مختلف، این شیوع مقادیر مختلفی را نشان می‌دهد. بعنوان مثال شیوع EP در ناباروری با علت لوله‌ای ۱۱-۷٪ گزارش شده است (۱۳-۱۲). البته با

سابقه بروز EP قبلی است (۱۵-۱۴). EP قبلی در واقع ناباروری فرد را بدون اینکه درمان شده باشد از شکل اولیه به ثانویه تبدیل می‌کند. فرد مجدداً برای درمان ART مراجعه کرده و در این مرحله یک فاکتور EP قبلی بعلاوه انجام ART دارد. پس هر گاه در بررسی نوع ناباروری این فاکتورهای مخدوش کننده در نظر گرفته شوند مسئله شکل دیگری پیدا خواهد کرد. بهر حال بررسی این موضوع که خود ناباروری ثانویه بطور جداگانه یک عامل خطر برای ناباروری است یا اینکه وابسته به سایر فاکتورهای خطر مانند EP قبلی است نیاز به بررسی بیشتر دارد. شاید اختلاف موجود در میانگین مدت ناباروری در دو گروه (در گروه شاهد بیشتر از گروه بیمار) نیز تاییدی بر این باشد که انجام درمان اگر منجر به EP شود احتمال EP بعدی را با درمان مجدد بالا می‌برد و در واقع وجود EP اولیه است که شکل و مدت ناباروری را تغییر می‌دهد. در این مطالعه مسئله بالا بودن شیوع فاکتور لوله‌ای بین بیماران مبتلا به EP نسبت به گروه کنترل نشان داده شده است که این یافته با سایر مطالعات هماهنگی دارد (۱۰). در مطالعه ما در گروه کنترل شیوع فاکتور مردانه بیشتر بود. از این یافته در بعضی مطالعات بعنوان فاکتور محافظ^۱ برای EP نام برده شده است (۱۱). البته به نظر نمی‌رسد خود عامل مردانه نقش محافظتی داشته باشد بلکه تنها نبود فاکتور لوله‌ای از وجود عامل خطر می‌کاهد. در این مطالعه فاکتورها به شکل کلی بررسی شدند. عمل جراحی لگنی در این مطالعه شامل موارد جراحی روی لوله‌ها، تخمدانها و میکومکتومی بود. در این شکل کلی اختلاف آماری معنی‌داری بین وجود عامل خطر در دو گروه پیدا شد. علت انتخاب کلی عوامل خطر کم بودن تعداد نمونه بود. در بسیاری از مطالعات این فاکتورها به تفکیک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مطمئناً این شکل مطالعه با ارزش‌تر بوده ولی برای آنکه تمام

1- Protective factor

متغیرها در یک مطالعه مورد بررسی قرار گیرند نیاز به حجم نمونه زیادتر می‌باشد که در حال حاضر دسترسی بدان ممکن نمی‌باشد. انتخاب عامل خطر وجود فیبروم رحمی بر اساس مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ انجام شد (۱۱). به نظر می‌رسد هر نوع پاتولوژی در رحم به علت ایجاد اختلال در روند انقباضات رحم می‌تواند باعث EP شود (۱۱). در مطالعه اخیر نیز وجود فیبروئید به عنوان عامل خطر EP شناخته شد.

از طرف دیگر ART خود یک فاکتور خطر برای EP است. ارتباط نوع روش درمانی ART با بروز EP بررسی شد. زمانیکه انتقال رحمی یا لوله‌ای بعنوان متغیر مورد بررسی قرار گیرد شیوع EP در بین بیماران تحت درمان با ART و انتقال لوله‌ای (مثل ZIFT, GIFT) کمتر از گروه با انتقال رحمی بود. این موضوع دو توجیه دارد: ممکن است خود انتقال رحمی عامل خطر باشد یا اینکه در گروه دارای انتقال رحمی پاتولوژی لوله وجود نداشته و فاکتور خطر اصلی پاتولوژی لوله‌ها می‌باشد، در نتیجه روش انتقال بر شیوع EP اثری ندارد. برای رد یا اثبات یکی از این دو فرضیه بیماران به سه گروه تقسیم شدند. نتایج نشان داد که حتی در گروهی که از نظر علت ناباروری مشکل لوله نداشتند ولی برای آنها انتقال رحمی انجام شده است مجدداً شیوع EP بیشتر است. بعبارت دیگر احتمالاً انتقال رحمی خود یک عامل خطر است. در مطالعات دیگر نیز به این موضوع اشاره شده است (۸). البته اثبات قطعی این موضوع نیاز به مطالعات آینده‌نگر و دقیق‌تری دارد.

تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر سیما گیتی و پرسنل محترم و زحمت کش بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی به خاطر همکاری در اجرای این مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1- Ectopic Pregnancy: United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990; 401-4. World collaborative reprod. Proceedings of the Xth world Congress on *In Vitro* Fertilization and Assisted Reproduction. J Assist Report Genet. 1997;14.
- 2- Strandell A., Bryman J., Janson P.O., et al. Background factors and scoring systems in relation to pregnancy outcome after Fertility Surgery. Acta Obs Gyn Scand. 1995; 74:281-7.
- 3- Ankum W., Mol J., Van der Veen F., et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril. 1996; 65:1093-9.
- 4- Skjeldestad F.E., Gargiullo P.M., Kendrick J.S. Multiple induced abortion as a risk factor for ectopic pregnancy, a prospective Study. Acta Obs Gyn Scand. 1997; 76:691-6.
- 5- Tharaux D.C., Bouyer J., Job spira N., et al. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. Am J Public Health. 1998; 88:401-5.
- 6- Saraiya M., Berg C.J., Kendrick J.S., et al. Cigarette Smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. Am J Obs Gyn. 1998;178:493-8.
- 7- Lesny P., Killick S.K., Robinson J., et al. Trans cervical embryo transfer as a risk factors for ectopic pregnancy. Fertil Steril. 1999; 72:305-9.
- 8- Verhulst G., Camus M., Bollen N., et al. Analysis of risk factors with regard to the occurrence of ectopic pregnancy after medically assisted procreation. Hum Reprod. 1993;8:1284-7.
- 9- Marcus S., Brinsden P., Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following *In vitro* fertilization and embryo transfer. Hum Reprod. 1995; 10:199-203.
- 10- Strandell A., Thorburn J., Hamerger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. Fertil Steril. 1999;282-6.
- 11- Dubuisson J., Aubriot F., Mathieu L., et al. Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after *In vitro* fertilization: implications for preventive management. Fertil Steril. 1991;56:686-90.
- 12- Herman A., Ron-EIR., Golan A., et al. The role of tubal pathology and other parameters in ectopic pregnancies occurring in *In vitro* fertilization and embryo transfer. Fertil Steril. 1990;54:864-8.
- 13- Skjeldestad E.F., Hadgu A., Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy population-based prospective cohort study. Obs Gyn. 1998;91:129-35.
- 14- Cohen C.R., Brunham. Pathogenesis of chlamydia induced pelvic inflammatory disease. Sex Trans Infect. 1999;75:21-4