ارتباط بین سطح LH روز سوم سیکل و پاسخ تخمدان در سیکلهای لقاح خارج رحمی (IVF)

بتول حسین رشیدی (M.D.)[1]، لیلا آقا قزوینی (M.D.)[2]، رقیه مقیمی(M.D.)[1].

۱-استادیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بیمارستان ولیعصر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۲-کارورز، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بیمارستان ولیعصر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

سالهای اخیر اوج پیشرفت در درمان ناباروری بوده است بطوریکه ابداع روشهای جدید سهم بسزایی در این پیشرفت داشته‌اند. در این روشها، فاکتورهای بسیاری جهت ارزیابی و تشخیص در نظر گرفته می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط سطح LH روز سوم سیکل در سیکلهای لقاح خارج رحمی با میزان پاسخ تخمدان می‌باشد. مطالعه از نوع توصیفی (Case series) بوده و بنابراین ۷۸ بیمار کاندید IVF با شرایط ورود به مطالعه، انتخاب و بر اساس سطح LH روز سوم بدو دسته تقسیم شدند. گروه اول شامل ١٤ نفر با LH<۳*mIU/ml* و گروه دوم ٦٤ نفر، باLH>۳*mIU/ml* بودند. بیماران براساس برنامه درمانی رژیم طولانی ثابت با آگونیست گنادوتروپینها به همراه گنادوتروپین انسانی وارد سیکل درمانی شدند. در پایان دو گروه از نظر تعداد فولیکول، تعداد تخمک بدست آمده، طول مدت تحریک تخمدانی، تعداد آمپولهای گنادوتروپین مصرفی، تعداد جنین بدست آمده، میزان حذف سیکل و نهایتاً میزان بارداری با یکدیگر مقایسه شدند.

براساس نتایج بدست آمده و با توجه به P value < ۰/۰۵ ، هیچگونه ارتباطی بین سطح LH روز سوم و سن بیمار، نوع ناباروری، علت ناباروری و طول مدت ناباروری ملاحظه نگردید. از طرف دیگر دو گروه از نظر پاسخ تخمدان، میزان فولیکول و تخمک بدست آمده، طول مدت تحریک، تعداد آمپول مصرف شده، تعداد جنین بوجود آمده، میزان لغو شدن سیکلها و میزان بارداری کلینیکی، تفاوت آماری معنی‌داری نشان ندادند. این بدان معنی است که سطح LH روز سوم در سیکلهای لقاح خارج رحمی با میزان موفقیت ارتباطی ندارد.

گل واژگان : هورمون لوتئینیزه‌کننده، پاسخ تخمدانی، تحریک تخمدان، لقاح خارج رحمی و ناباروری.

آدرس مکاتبه: دکتر بتول حسین رشیدی، بخش بهداشت باروری، بیمارستان ولی عصر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بلوار کشاورز، ،تهران، ایران.

پست الکترونیک: brh17@hotmail.com

Downloaded from http://www.jri.ir

مقدمه

سالهای اخیر اوج پیشرفت در درمان ناباروری بوده و ابداع روشهای جدید کمک به درمان ناباروری سهم بسزائی در این پیشرفت ایفا نموده‌اند. در حال حاضر میزان موفقیت برای روش لقاح خارج رحمی (IVF) در مراکز مختلف بطور متوسط ۳۵-۱۵٪ گزارش می‌شود (۱).

یکی از اهداف اصلی مراکز درمان ناباروری بالابردن درصد موفقیت روشهای درمان ناباروری می‌باشد، خصوصاً با توجه به اینکه در روشهای کمک باروری با پروتوکلهای تحریک تخمک‌گذاری، هدف بدست آوردن تعداد متناسب تخمک با کیفیت خوب است(۲). بنابراین یکی از مشکلات فرا روی درمان ناباروری، بیمارانی می‌باشند که بطورکلی تحت عنوان پاسخ دهنده ضعیف[1] و یا پاسخ دهنده پایین[2] نامیده می‌شوند، یعنی بیمارانی که با وجود تمهیدات داروئی لازم، پاسخ مناسبی به تحریک تخمک‌گذاری نمی‌دهند(۳).

عوامل بسیاری جهت ارزیابی و تشخیص این قبیل بیماران مدنظر گرفته شده و محققین مختلف تحقیقات گسترده‌ای را در مورد آنها بیان کرده‌اند(۵-٤). به همین منظورجهت ارزیابی پاسخ تخمدانها به تحریک تخمک‌گذاری پارامترهای متعددی مورد بررسی قرار می‌گیرند، به این ترتیب می‌توان بیماران دارای پارامترهای غیرطبیعی را جزء گروهی دانست که شانس کمتری برای موفقیت درمان و باروری دارند.

سطح بالای FSH روز سوم توسطMuasher و همکاران (۷-۵)، تست تحریکی با کلومیفن سیترات توسط Navot و همکاران (٤)، تست تحریکی غیرطبیعی با آگونیست‌های گنادو تروپینها توسط Winslow و همکاران(٦) و تعداد دیگری از پارامترهای هورمونی امروزه بعنوان پیشگوئی کننده پاسخ تخمدان و میزان بارداری در بیماران تحت درمان با روشهای کمکی باروری، بکار می‌روند(۷). همچنین فاکتورهای سونوگرافیک نیز به عنوان مشخصه‌های ذخیره تخمدانی پیشنهاد شده‌اند که شامل اندازه‌گیری حجم تخمدان و اندازه‌گیری فولیکول‌های کوچک تخمدانی می‌باشد(۸). بررسی در مورد نقش هورمونLH به تنهایی و میزان پاسخ تخمدان محدودتر بوده است. تعدادی از مطالعات سطح سرمی LH را در مراحل اولیه فاز فولیکولی جهت رشد فولیکول لازم دانسته و در تعدادی هیچگونه ارتباطی بین سطوح LH روز سوم سیکل در پیش‌آگهی بارداری و مراحل فاز فولیکولی گزارش نکرده‌اند (۹).

با توجه به نظریات متعدد درباره نقش سطح هورمون LH در میزان پاسخ تخمدان، هدف از این مطالعه بررسی ارزیابی دقیقتر ارتباط سطح هورمون LH (بالا یا پایین) روز سوم سیکل با میزان پاسخ تخمدان در بیماران نابارور تحت درمان با لقاح خارج رحمی می‌باشد.

مواد و روشها

مطالعه از نوع مقطعی بوده که بر روی بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه ناباروی ولیعصر از تاریخ بهمن ماه ۱۳۷۸ تا اردیبهشت ماه ۱۳۷۹، انجام گرفت. در این بیماران با توجه به نوع مطالعه، FSH و LH روز سوم سیکل (پایه) جهت ورود به سیکل لقاح خارج رحمی اندازه‌گیری شد. تمامی بیماران به یک آزمایشگاه واحد ارجاع و میزان هورمون LH به روش RIA[3] اندازه‌گیری و نتیجه آزمایش در پرونده بیماران ثبت گردید. بعلاوه کلیه اطلاعات لازم از لحاظ شرایط ورود به مطالعه و متغیرهای لازم در فرمهای مربوطه در پرونده بیماران ثبت شد. به این ترتیب ۷۸ بیمار که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. این شرایط شامل سن کمتر از ٤۰ سال، نمایه

1-Poor responder
2-Low responder
3-Radioimmunoassay

Downloaded from http://www.jri.ir

جدول ۱- مشخصات ۷۸ بیمار مورد مطالعه

متغیرها	میانگین ± انحراف معیار	دامنه
سن بیماران (سال)	۳۰±٤/۸	۲۰-٤۰
LH روز سوم (*mIU/ml*)	٦/٥ ± ٥/۷	۱/۲-۲۰
نسبت $\frac{FSH}{LH}$ روز سوم	۱/٥ ± ۱	۰/٥-۳
طول مدت ناباروری (سال)	۷/۸ ± ٥/۷	۱/٥-۲۳
طول مدت درمان (روز)	۱۰ ± ۱/۹۲	٦-۱٤
تعداد آمپولهای HMG مورد استفاده	۳۰ ± ۱۱/۷	۱۰-٦۰
تعداد جنین‌های تشکیل شده	٤ ± ۳/٦	۰-۲۰

*** با احتساب۰/۰٥ >P برای محدودهٔ اختلاف معنی‌داری، هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین LH روز سوم و متغیرهای فوق وجود ندارد.**

توده‌بدنی(BMI)[1] طبیعی (۳۰-۲۰)، غلظت FSH سرم کمتر از ۱۰*mIU/ml* و سطوح پایه پرولاکتین و TSH در محدودهٔ طبیعی بود. رژیم درمانی بیماران شامل پروتکل بلندمدت با استفاده از آگونیست GnRH (بوسرلین) و گنادوتروپینهای انسان(HMG از شرکت ارگانون هلند) جهت تحریک تخمک‌گذاری بود. متغیرهای مربوطه شامل سن، نوع ناباروری، طول مدت ناباروری، سطح LH روز سوم، تعداد فولیکول، تعداد آمپول HMG مصرفی، طول مدت تحریک تخمک‌گذاری، تعداد تخمک بدست آمده، تعداد جنین انتقال یافته و میزان بارداری با پیشرفت مراحل تحقیق توسط محقق ثبت شد. سپس با کمک برنامه آماری SPSS نتایج حاصل تحت آنالیز قرار گرفتند. جهت مقایسه نتایج از آزمونهای آماری T- Test و Fisher's Test استفاده شد. مقادیر P value کمتر از ۰/۰٥ به عنوان موارد معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه میانگین سن ۷۸ بیمار،۳۰±٤/۷۷ سال بود. میانگین سطوح LH روز سوم ٥/٦۸± ٦/٥۷ *mIU/ml* بود. از کل افراد مورد مطالعه ۱٤ نفر دارای (۱۷/۹٪) LH کمتر از ۳ و ٦٤ نفر LH بیشتر یا مساوی ۳ داشتند.

میانگین سطوح استرادیول روز سوم سیکل ۳۸/۷±٥۷/۸ با حداقل استرادیول حدود ۱۰*mIU/ml* بود. میانگین طول مدت ناباروری ٥/٦±۷/۸ سال، میانگین تعداد فولیکولها ٥/۲۳±۱۲، میانگین تخمک‌های بدست آمده ٤/٦۳±٦ و میانگین تعداد جنین‌های تشکیل شده ۳/٥۹±٤ بود. نتایج فوق در جدول ۱ آمده است. افراد براساس سطح LH روز سوم بدو دسته تقسیم شدند، گروه اول دارای LH< ۳*mIU/ml* و گروه دوم LH>۳*mIU/ml* شدند.

این دو گروه از نظر کلیه متغیرها تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. در جدول ۲، دو گروه از نظر تعداد فولیکولها، تعداد تخمک بدست آمده، تعداد سیکلهای درمانی حذف شده و نهایتاً میزان بارداری براساس آزمون T-Test وFisher exact test مورد ارزیابی قرار گرفتند.

تعداد سیکل‌های حذف شده در دو گروه دارای LH کمتر از *mIU/ml* ۳ و بیشتر از *mIU/ml* ۳ به ترتیب صفر و یک (۱/٥٪) بود. تعداد بارداری در گروه اول ۳

1-Body Mass Index

Downloaded from http://www.jri.ir

مورد (۲۱٪) و در گروه دوم ۱۰ مورد (۱۵٪) بود که با توجه به نتایج حاصل بنظر می‌رسد که سطح LH

جدول ۲- نتایج حاصل از سیکلهای تکمیلی درمان در بیماران براساس سطح LH روز سوم

متغیر / گروه	LH < ۳*mIU/ml* (n= ۱۴)	LH ≥۳ *mIU/ml* (n= ۶۴)	* P.V
تعداد فولیکولهای بیش از ۱۰ عدد	۵ (٪۳۶)	۳۷ (٪۵۸)	N.S**
تعداد اووسیت بیش از ۴ عدد	۸ (٪۵۷)	۳۸ (٪۶۰)	N.S
تعداد سیکلهای حذف شده	۰	۱ (٪۱/۵)	N.S**
تعداد بارداری	۳ (٪۲۱)	۱۰ (٪۱۵)	N.S

*Fisher تست
** No Significant

اختلاف فوق از لحاظ آماری معنی دار و حائز اهمیت نبود.

بحث

در بررسی نتایج حاصله از این مطالعه و رابطه میزان LH روز سوم سیکل با سن، نوع ناباروری، علت و طول مدت ناباروری، تعداد آمپول HMG مصرفی و طول مدت تحریک هیچگونه ارتباط معنی‌داری بین سطح LH روز سوم و متغیرهای فوق وجود نداشت. این نتایج در حالی بدست آمد که مطالعات سایر محققین نیز در سالهای مختلف نتایج مختلفی داشت. در مطالعه سال ۱۹۹۸ توسط Ivonoci، LH روز سوم کمتر از ۳*mIU/ml* با پاسخ ناچیز تخمدان از جهت تعداد تخمک بدست آمده، همراه بود(۸). در مطالعهٔ دیگر که در سال ۱۹۹۹ توسط James و همکارانش صورت گرفت سطوح بالای LH در پیش‌آگهی ضعیف باروری و میزان بارداری مؤثرشناخته شد(۱۰).

Scott و همکارانش در سال ۱۹۸۹ سطوح LH و استرادیول روز سوم سیکل را در پیش‌آگهی بارداری غیرمؤثر دانستند(۱۱).

روز سوم سیکل در پیش‌آگهی پاسخ تخمدان نقشی نداشته و برخلاف میزان FSH نمی‌تواند به عنوان پارامتری در ارزیابی اولیه پاسخ تخمدان مطرح باشد. دلایل و شواهدی وجود دارد که نقش ویژه LH را قبل از لوتئینیزاسیون فولیکولهای تخمدان در سه مرحله رشد فولیکولی حمایت می‌کند. یکی از بارزترین و مشخص‌ترین آنها نقش مستقیم LH در سنتز هورمونهای جنسی استروئیدی است، ولی ممکن است LH روی دینامیک رشد فولیکولها هم تأثیر داشته باشد و نهایتاً رشد فولیکول غالب و جنین حاصل از لقاح آن تأثیر بگذارد. نقش LH در فولیکول در حال رشد با نظریه دو سلولی بیان می‌شود. براساس این نظریه LH باعث سنتز آندروژنها در سلولهای تکا می‌شود که این آندروژنها توسط سلولهای گرانولوزا تحت تأثیرFSH به استروژن تبدیل می‌شود (سیستم آروماتایز). در صورت عدم وجود LH (درحد قابل اندازه‌گیری)، تولید استروژن بسیار کم است حتی اگر FSH بتواند باعث رشد فولیکول شود. دلیل دیگر برای فعالیت LH در طی فاز فولیکولی و اثر آن برروی رشد اووسیتها و جنین مناسب بوسیله مطالعات انجام شده بر روی میمونها

Downloaded from http://www.jri.ir

بیـان شـده اسـت. در ایـن میمونهـا بـا اسـتفاده از آنتاگونیستهای GnRH منجر به فروکش سطح LH سرم شـده و سـپس بوسـیله rFSH تحریـک شـده رشـد فولیکولهای اووسیت مناسب برای درمان بدست می‌آید. این مطالعات نشان می‌دهـد کـه نقـش فیزیولـوژیکی LH دقیقاً بر روی رشد اووسیت و تکامل جنین شناخته شده نیست. در شرایط روشهای باروری کمکی از جمله لقـاح خارج رحمی سه عامل مهم شـامل تعـداد اووسـیت‌هـای بدست آمـده، قـدرت جنـین‌هـا جهـت بـاروری و ایجـاد بارداری است. به همین جهت مطالعات مختلف در صـدد بدست آوردن عوامل مؤثر می‌باشد که با ایجاد شـرایط مناسب بتواند میزان موفقیت این سیکلها را افزایش دهد. بـا تـوجه به نـتیجه این مـطالعه و چـندین مطـالعه دیگر میزان LH قابل انـدازه‌گیری (هرچند کمتر از ۳*mIU/ml*) تأثیر منفی بر سیکلهای لقاح خارج رحمی نخواهد داشت و بنظر میرسد این حداقل LH می‌توانـد همـراه بـا FSH باعث رشد فولیکولی و پاسخ مناسب تخمدانی شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از کلیه همکاران بخش اتاق عمـل و درمانگـاه مرکز درمان ناباروری ولیعصر خصوصاً سرکار خـانم بـاقری کـه در جمـع‌آوری اطلاعـات مطالعـه زحمـات فراوانی کشیده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1-Berek J.S., Adashi E.y. Infertility. Novak's gyneglogy, Williams and Wilkins, Baltimore. Philadelphia, London Paris. 1996.
2-Kenneth J.R., Ross S. Evaluation of the infertile couple, infertility treatment. Kistner's gynecology principles and practice. Mosby, St Louis, Baltimore, Boston, Philadelphia. 1995; PP 278-324.
3-Speroff l., Glass R.H., Kase N.G., et al. Clinical gynecologic endocrinology and infertility regulation of menstrual cycles. Female and male infertility. Assist Reprod. Williams and Wilkins, Baltimore. Margland. 1998; PP 809- 947.
4-Navot D., Rosen W. Z., Margalith E.J. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertil Steril. 1987; 58: 249- 56.
5-Muasher S. J. Controversies in assisted reproduction treatment of low responders. J Assist Reprod Genet. 1993; 10: 111- 2.
6-Winslow K.L., Toner J.P., Brzyski R.G. The gonadotropine agoinst stimulation test sensitive predictor of performance in the IVF cycle. Fertil Steril. 1991; 56 (1): 711.
7-Muasher S. J., Oehninger S., Simonettis S., et al. The value of basal and/or stimulate serum gonadotrophin levels in prediction of stimulation response and IVF outcome. Fertil Steril. 1988; 50: 298- 307.
8-Noci I., Biagiotti R., Maggi M., et al. Low day 3 LH values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. Hum Reprod. 1998; 13 (3): 531-4.
9-Loumaye E., Billion J. M. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. Fertil Steril. 1990; 53: 295- 301.
10-Stanger J. Reduced IVF of human oocyte from patient with raised LH level during the follicular phase. Br J Obs Gyn. 1985; 92: 385- 93.
11-Scott R.T., Hofmans G.G. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril.1995; 63: 1- 11.

Downloaded from http://www.jri.ir