● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ٤ (پی‌درپی ٢٠)، صفحه ٢٢ الی ٢٦، پاییز ١٣٨٢
دریافت: ٨٠/١٢/١١، پذیرش: ٨١/١٢/٢٧

تأثیر سن زن روی میزان باروری در سیکلهای IVF

دکترصدیقه اسماعیل زاده[1*]، دکتر سیدغلامعلی جورسرایی[2]، دکترمهرداد فارسی[2]، دکترمحمودحاجی احمدی[3]، دکترنازیلا رضایی[4]

١- استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی بابل ٢- استادیار گروه آناتومی و تشریح دانشگاه علوم پزشکی بابل ٣- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۴- پزشک عمومی

سابقه و هدف: افزایش سن زن نقش مهمی در کاهش باروری دارد، زوج های با محدوده سنی ٤٥-٣٥ سال، حدود ٣٠٪ نازائی دارند. همچنین افزایش سطح سرمی FSH با افزایش سن می تواند نشانگر کاهش جواب تخمدان و کاهش باروری در سیکلهای A.R.T باشد. این مطالعه به منظور یافتن ارتباط سن زن و سطح FSH، با تعداد اووسیت و میزان اووسیت بارور شده، انجام گرفت تا بتوان برنامه ریزی درستی جهت پیش بینی وضعیت پاسخ این بیماران در سیکلهای درمانی داشته باشیم.

مواد و روشها: این مطالعه توصیفی ـ تحلیلی، مقطعی طی سالهای ٨٠-١٣٧٥ در مرکز ناباروری فاطمه زهرا (س) بابل بر روی ١١١ زوج که در سیکل I.V.F قرار گرفتند، انجام شد. بیماران در ٤ گروه سنی قرار گرفته و سطح سرمی FSH LH, در روز سوم سیکل بررسی شد. تعداد اووسیت و تعداد تخم بارورشده و کیفیت تخم ارزیابی و اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در مطالعه انجام شده میانگین سن زنان ٦/٤±٣٠/٢ سال و تعداد اووسیت٤/٥±٧/٢ بوده است. همچنین میانگین تعداد اووسیت بارورشده ٣/١±٢/٨ بدست آمد. میانگین سطح سرمیFSH، ٣/٩±٩/٢ و سطح سرمی LH ٤/١ ±١٠ بوده است . تعداد اووسیت به دست آمده و تعداد اووسیت های بارور شده با سن زن همبستگی معنی داری داشتند. میزان باروری ٧٠/٣٪ می باشد. میزان باروری در بین گروههای سنی اختلاف معنی داری نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه انجام شده، می توان گفت که سن زن به تنهایی فاکتور پیش بینی کننده نتایج (I.V.F)A.R.T بوده و راهنمای خوبی در انتخاب زوجین که احتمال بهره گیری از روشهای ART در آنها باارزش تر است، می باشد .

واژه‌های کلیدی: *سن، نازایی، IVF، میزان باروری.*

مقدمه

افزایش سن نقش مهمی در کاهش باروری و عوارض حین حاملگی دارد، در حالیکه IVF (Invitro Fertilization) می تواند بر تعدادی از موانع باروری غلبه نماید متحمل همان محدودیتی می شود که در باروری طبیعی هنگام رسیدن به سن خاصی دیده می شود(٢و١) کاهش باروری در اوایل دهه سوم شروع می شود و در اواخر دهه سوم و اوایل دهه چهارم بیشتر می شود. در یک مطالعه در سوئد باروری بعد از ٣٠ سالگی هر سال٣/٥٪ کاهش می یابد(١). ٣٠٪ زوجهایی که خانمها در سنین ۴۴-٣٥ سال هستند نازا می باشند(٣). بررسیهای انجام شده نشان می دهد که در خانمهای با همسر آزوسپرم که از اسپرم دهنده استفاده کردند با

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.4.4.3]

افزایش سن زن، میزان باروری با کاهش واضحی همراه بود. میزان حاملگی در خانم کمتر یا مساوی۳۰ سال، ۷۴٪، بین ۳۵-۳۰ سال ۶۲٪ و در خانمهای بیشتر از ۳۵سال ۵۴٪ می باشد(۴و۳). تغییرات در سیستم اندوکرین در خانمها از سن ۴۰ سالگی شروع و موجب کاهش واضح باروری می گردد(۶و۵). در یک خانم بیشتر از ۴۰ سال در مقایسه با خانم جوان سطح استرادیول در میانه سیکل فاز فولیکولی و فاز لوتئال پایین تر می باشد ولی سطح FSH در اوایل فاز فولیکولار و فاز لوتئال پایین تر است(۸و۷). با افزایش سن شیوع سیکلهای تخمک گذاری کمتر و متعاقب آن، سیکلهای قاعدگی طولانی و نامنظم می شود(۹و۶و۴و۲) که این می تواند به علت تغییرات نوروترانسمیترها و اختلال محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ تخمدان با افزایش سن باشد(۸). حداقل ۱۵-۱۰ سال قبل از منوپوز، میزان ذخیره فولیکولی بشدت کاهش می یابد(۱).

ذخیره تخمدانی به تعداد اووسیت های بالغ و سالم و کیفیت آنها طی تحریک گنادوتروپین اطلاق می شود که با افزایش سن به طور واضحی کاهش می یابد(۲). این کاهش به حدی است که تعداد کلی فولیکول تقریبا به بیست و پنج هزار فولیکول در خانم ۳۸-۳۷ سال می رسد (از سیصد هزار فولیکول در سن کمتر از ۳۵ سال) که این کاهش با افزایش FSH و کاهش Inhibin مرتبط است که این تغییرات ناشی از کاهش کیفیت و ظرفیت فولیکولهای مسن است (۱۰و۱). اندازه گیری سطوح پایه هورمونها و آزمون ذخیره تخمدانی در پیش بینی پاسخ تخمدان به تحریک گنادوتروپین و در پیش گویی نتیجه درمان کمک کننده است از آنجا که سطح FSH با بالا رفتن سن افزایش می یابد، اندازه گیری سطح FSH در روز سوم سیکل بیشتر از۱۲Iu/L خصوصا اگر بیشتر از۲۰Iu/L باشد نشانگر پاسخ ضعیف درمان با IVF است و در افراد با سن بیشتر یا مساوی ۴۴ سال یا با FSH>۲۵Iu/L شانس حاملگی با انجام ART (Assisted Reproductive Technology) نزدیک به صفر است (۱۱و۲).

با جدیدترین روشهای اندازه گیری میزان FSH>۱۵Iu/L در روز سوم غیرطبیعی است و این مقدار با مقادیر ۲۰Iu/L> در اندازه گیریهای قدیمی قابل مقایسه است(۱۰). هدف از این مقاله ارزیابی ارتباط سن زن و سطح FSH با تعداد اووسیت و میزان اووسیت بارور شده در ۱۱۱ زوج نابارور مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری فاطمه زهرا (س) می باشد.

مواد و روشها

این مطالعه توصیفی ـ تحلیلی ـ مقطعی در طی سالهای ۸۰-۱۳۷۵ در مرکز ناباروری فاطمه زهرا (س) بابل انجام گرفت. ۱۱۱ زوج که در سیکل IVF (In vitro fertilization) قرار گرفتند، بررسی شدند.

بیماران با توجه به سن در چهار گروه قرار گرفتند. در گروه اول افراد کمتر از ۳۰ سال، گروه دوم افراد ۳۴-۳۰ سال، گروه سوم افراد ۳۹-۳۵ سال و در گروه چهارم افراد ۴۰ < سال قرار گرفتند. طول مدت ناباروری ثبت و سطح سرمی FSH و LH در روز سوم قاعدگی بررسی شد. در روز دوم سیکل جهت بررسی تخمدان سونوگرافی واژینال با دستگاه ISOATE پروپ 5 MHZ توسط یک متخصص زنان و زایمان انجام شد. با استفاده از Human Menopausal Gonadotropin (HMG) تحریک تخمک گذاری (۳-۲ آمپول ۱۵۰ واحد) در روز دوم سیکل شروع شد که با توجه به اندازه و تعداد فولیکولها، تعداد آمپول تنظیم گردید. زمانی که اندازه فولیکول به ۱۸-۱۶ میلیمتر رسید تحریک تخمک گذاری قطع شد و آمپول Human chorionic Gonadotropin (HCG) تزریق گردید. ۳۶ ساعت بعد از تزریق HCG، فولیکولها تخلیه شدند و برداشت اووسیت انجام شد. تعداد تخمکها در این فاصله با توجه به سن ارزیابی شد.

سپس اووسیتها در مجاورت اسپرم در آزمایشگاه قرار گرفتند و پس از ۴۸ ساعت تعداد تخم بارور شده، ارزیابی گشت. کیفیت تخم بارور شده در این مطالعه در حد A (بلاستومرهای مساوی بدون فرگمنت) و B (بلاستومرهای نامساوی بدون فرگمنت(۲و۱)،C (بلاستومرهای نامساوی کمتر از۱۰٪ فرگمنت) (۲)،D(بلاستومرهای نامساوی در حد۱۰٪ فرگمنت)(۳و۲) بود.

اطلاعات با استفاده از نرم افزارآماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید. جهت تعیین همبستگی متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون و همبستگی ناپارامتری اسپیرمن و جهت مقایسه متغیرها در گروههای سنی از آزمون Kruskal - Wallis استفاده گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.4.4.3]

یافته‌ها

در مطالعه انجام شده میانگین سن زنان ۶/۴± ۳۰/۲سال و میانگین مدت نازائی۶/۰۲±۸ سال بود. همبستگی معنی دار مستقیمی بین سن زنان و مدت نازائی آنها وجود داشت(p= ۰/۰۰۰ , r=۰/۵۴۷). بطور کلی میانگین تعداد اووسیت ها ۷/۲±۴/۸ و بیشترین تعداد اووسیت آزاد شده ۲۸ بود و در یک مورد نیز اووسیتی آزاد نشد. همبستگی معنی دار معکوسی بین سن زنان و تعداد اووسیت ها وجود داشت(p=۰/۰۰۳ , r=۰/۲۸). در این مطالعه تفاوت معنی داری در تعداد اووسیت آزاد شده در گروههای سنی چهارگانه وجود داشت (p<۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین سطح سرمی LH و FSH و متوسط اووسیت، اووسیت بارور شده و فراوانی نسبی باروری در افراد مراجعه کننده به بیمارستان فاطمه زهرا (س) بابل به تفکیک گروههای سنی(mean±SD)

	۳۰ < سال	۳۱-۳۵ سال	۳۶-٤۰ سال	٤۱ > سال
تعداد افراد	۵۸	۳٤	۱۲	۷
سطح FSH	۵/٤±٤	۱۸/۲±۷	٤/۵±٤/٤	۳/٤±۲/۶
سطح LH	۶/۲±۵/۲	۱۹/۵±۷/٤	٤/۷±۸	۵/۹±۵/۸
متوسط اووست	۹±۵/۳	۵/۷±۳/۸	٤/۵±۲/۵	٤/۷±۲/۹
متوسط اووست بارور شده	۳/۵±۳/۶	۲/٤±۲/۶	۱/٤±۱/۶	۰/۹±۰/۷

میانگین تعداد اووسیت های بارور شده ۳/۱±۲/۸ بوده و همبستگی معنی دار معکوسی بین سن زنان و اووسیت بارور شده وجود داشت (p<۰/۰۵ , r=۰/۲۳). اختلاف میانگین اووسیت های بارور شده در گروههای سنی معنی دار نبود. میزان باروری در این بررسی ۷۰/۳٪ می باشد. اختلاف معنی داری در میزان باروری نیز در گروههای سنی دیده نشد. میانگین سطح سرمی FSH, ۹IU/ml ۳/ ± ۹/۲ و LH,IU/ml۱±۴/۱۰ می باشد. همبستگی مستقیم سن زنان با سطح سرمی FSH , LH معنی دار نمی باشد. همچنین تفاوت معنی داری در سطح سرمی FSH , LH در گروههای سنی چهارگانه مشاهده نگردید.همچنین کیفیت تخمک بارورشده در سنین بالای ۴۰ سال ۲۰٪ در مرحله B و ۴۰٪ در مرحله C بوده است که این یافته در سنین زیر ۳۰ سال بصورت تقریبا ۴۸٪ در مرحله B و ۲۹٪ در مرحله C بوده اند(جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی نسبی کیفیت تخمک بارورشده در ۱۱۱ زوج تحت درمانی با NF در بیمارستان فاطمه زهرا (س) به تفکیک سن زن

کیفیت تخمک / گروه سنی	A	B	C	D
<۳۰	٪ ۲۱/۸	٪ ٤۸/٤	٪ ۲۹/۸	٪۰
۳۱-۳۵	٪۲٤	٪۵۱	٪۲۰/۰۲	٪٤/۰۸
۳٦-٤۰	٪۲۵	٪۵۵	٪۲۰	٪۰
>٤۱	٪٤۰	٪۲۰	٪٤۰	٪۰

A: بلاستومرهای مساوی بدون فرگمنت
B: بلاستومرهای نامساوی بدون فرگمنت
C: بلاستومرهای نامساوی کمتر از ۱۰٪ فرگمنت
D: بلاستومرهای نامساوی در حد ۱۰٪ فرگمنت

بحث

طی مطالعه Paulson در سال ۲۰۰۰ میزان اووسیت به دست آمده و میزان لانه گزینی در خانمهای بالای ۴۰ سال بطور واضحی کمتر از خانمهای زیر ۴۰ سال بود(۱۲). همچنین طی بررسی moon و همکاران در سال ۲۰۰۰، میزان باروری اختلاف واضحی در بین گروههای سنی مختلف (زیر ۳۰ سال، بین ۳۵-۳۰ سال، ۳۹-۳۵ سال، مساوی و بزرگتر از ۴۰ سال) وجود نداشت و بین سن زن و تعداد اووسیتهای برداشته شده و تعداد جنین های منتقل شده ارتباط خطی معکوسی وجود داشت(۱۳)، در این مطالعه نیز با افزایش سن زن تعداد اووسیت به دست آمده، اووسیت بارور شده وکیفیت تخم بارور و میزان باروری کاهش یافته است.

در مطالعه اسپیروف در سال ۱۹۹۹ برنامه های IVF میزان برداشت اووسیت و حاملگی در خانمهای مساوی یا کمتر از ۳۵ سال بیش از ۳۰٪ بود اما در خانمهای بزرگتر یا مساوی ۴۰ سال کمتر از ۱۰٪ بود(۱) که طی مطالعه حاضر تعداد اووسیتهای برداشته شده و بارور شده با افزایش سن کاهش داشته است پس سن زن در برنامه ART می تواند بعنوان یک فاکتور پیشگویی کننده باشد. همچنین بررسی انجام شده در بیمارستان شریعتی در سال۸۰-۷۹ روی ۱۵۲

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.4.4.3]

سیکل ART در خانمهای زیر ۳۰ سال، متوسط اووسیت بدست آمده ۸/۲، اووسیت بارورشده ۱/۸±۳ و باروری ۷۶٪ بوده است که با افزایش سن این ارقام کاهش یافته بود(۱۴)، در این مطالعه نیز متوسط اووسیت بدست آمده ۷/۲، اووسیت بارور شده ۲/۸ و باروری ۷۱٪ که تقریبا مشابه با مطالعه انجام شده در بیمارستان شریعتی می باشد.

در مطالعه اسپیروف در مقادیر FSH<۱۵Iu/ml میزان باروری۴۴٪ گزارش شده است در حالیکه میزان باروری در مقادیر FSH = ۱۵–۲۴/ ۹Iu/ml به ۱۳/۶٪ و در FSH=۲۵ Iu/ml میزان باروری به ۱۰/۷٪ کاهش می یابد(۱). افزایش FSH در هر سنی با کاهش تعداد اووسیت و کاهش کیفیت تخمک همراه است(۱) ولی در مطالعه انجام شده علیرغم ارتباط معکوس تعداد اووسیت به دست آمده و اووسیت بارور شده سطح سرمی FSH با افزایش سن ارتباط معنی داری نداشته است همچنین باروری اگر چه با افزایش سن کاهش پیدا کرده، تفاوت معنی داری را نشان نداده است، که می تواند به علت توزیع نامتناسب افراد در گروههای سنی مختلف بوده و یا بدلیل اندازه گیری سطح سرمی FSH فقط در یک سیکل باشد که طی مطالعه پالسون بعلت متغییر بودن سطح سرمی FSH در سیکل های مختلف تعداد دفعات نمونه گیری را حداقل ۳–۲ بار توصیه نموده است(۱۲). افزایش سن زن بتنهایی می تواند فاکتور پیش بینی کننده نتایج ART و راهنمای خوبی در انتخاب زوجی که احتمال بهره گیری از روشهای ART در آنها بیشتر است، باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاران محترم شورای ناباروری و سرکار خانم امیرصالحی قدردانی و تشکر می گردد.

****

References

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 6th ed, Baltimore Lippincott 1999; PP: 1013-19 ,1134.

2. Ryan KJ, Berkowttz RS, Barbier RL. Kistner's gynecology,7th ed, Mosby Year Book Inc 1999; PP: 330-40.

3. Berek JS. Novak's gynecology, 12th ed, Baltimore, Willims & Wilkins 1996; PP: 915-52.

4. Federation C, Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age : results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azospermic husbands. N Engl J Med 1982; 306: 404-6.

5. Seibel MM. Infertility, A comprehensive text, 2nd ed, London, Appelton & Lange 1997; PP: 10-11.

6. Sherman B, Korenman S. Hormonal characteristics of the menstural cycle throughout reproductive life. J Clin Invest 1975; 55: 699.

7. Metcalf MG, Livesay JH. Gonadotropin excretion infertile women: effect of age and the onset of menopausal transition. J Endocrinol 1985; 105: 357.

8. Klein NA, Ballaglia DE, Fujimoto VY, et al. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with monotropic follicle stimulating hormone rise in normal older women, J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1038.

9. Cooper R, Mc Namara C, Linnoila M. Catecholamiergic serotonergic balance in the CNS and reproductive cycling in aging rates. Neurobial Aging 1986; 7: 9.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.4.4.3]

10. Faddy MJ, Gosden RG, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause, Hum Rep 1992; 7:1342.

11. Burger HG, Cahir N, Robertson DM, et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women, Clin Endocrinol 1998; 48: 809.

12. Paulson R. Human in vitro fertilization. Up to Date 2000; 9: (1).

13. Moon SY, Kim SH, Jung BJ, et al. Influence of female age on pregnancy outcome in in vitro fertilization and embryo transfer patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. J Obstet Gynaecol Res 2000; 26(1): 49-54.

14. Al Yasin A, Agha Hosini M. Evaluation of age a predictive factor in determinating of success of ICSI, J Tehran Univ Med Sci 2000; (4): 46-51.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، دفتر گروه زنان، تلفن: ۷-۲۲۲۳۵۹٤-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.4.4.3]