

گزارش نتایج ۸۸ سیکل IUI در ۷۵ زوج نازا در بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) سمنان مهر ماه ۸۰ لغایت مرداد ماه ۸۲

اعظم آذرگون*^۱ (M.D.)، بهپور یوسفی^۲ (Ph.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمؤمنین، گروه زنان و زایمان

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح

چکیده

سابقه و هدف: تزریق داخل رحمی اسپرم با یا بدون تحریک تخمک‌گذاری، برای درمان علل مشخصی از نازایی‌ها از جمله فاکتور مردانه، موکوز بد سرویکس، وجود آنتی‌بادی‌های ضداسپرم، موارد خفیف اندومتریوز، اختلالات مربوط به تخمک‌گذاری مقاوم به درمان‌های اولیه نازایی ناشناخته استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی نتایج IUI در مرکز بیمارستان امیرالمؤمنین و مقایسه آن با آمار مراکز دیگر بوده است.

مواد و روش‌ها: نوع تحقیق، توصیفی است که بیماران کاندید IUI از مهرماه ۸۰ لغایت مرداد ماه ۸۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. در ۲۱ سیکل از کلومیفن (CC) و ۶۷ سیکل از گنادوتروپین‌ها به همراه کلومیفن (HMG+CC) برای تحریک تخمک‌گذاری استفاده شد و از HCG یا Super fact به جای سرچ LH استفاده شد و بیماران بر اساس شرح حال، معاینه، انجام PCT، TSH، Prolactin و هیستروسالپینگوگرافی و آنالیز سمن به چهار گروه اصلی به ترتیب: ۱- اختلال در تخمک‌گذاری ۲- مردانه ۳- عدم تخمک‌گذاری و مردانه ۴- ناشناخته تقسیم شدند.

یافته‌ها: ۱۶ درصد حاملگی به ازای بیمار و ۱۳/۶ درصد به ازای سیکل داشتیم. ۳ مورد حاملگی در سیکل CC و ۹ مورد حاملگی در سیکل HMG+CC بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P>0.85$). شایع‌ترین علت نازایی به ترتیب اختلال در عدم تخمک‌گذاری (۳۲٪) و مردانه (۳۰/۷٪) بود. از ۱۲ مورد حاملگی ۶ مورد حاملگی ترم زنده، ۲ مورد حاملگی در جریان، ۲ مورد سقط، ۱ مورد زایمان پره‌ترم، ۱ مورد مرگ داخل رحمی و ۱ مورد دوقلوئی بودند. درصد حاملگی به ازای سیکل در علل مختلف نازایی از نظر آماری معنی‌دار نبود ($0.1<P<0.2$).

واژه‌های کلیدی: IUI، گنادوتروپین‌ها، نازایی مردانه، اختلال در تخمک‌گذاری.

مقدمه

تزریق داخل رحمی اسپرم با یا بدون تحریک تخمک‌گذاری برای درمان علل مشخصی از نازایی‌ها از جمله فاکتور مردانه، موکوز بد سرویکس، وجود آنتی‌بادی‌های ضداسپرم، موارد خفیف اندومتریوز، اختلالات مربوط به تخمک‌گذاری مقاوم به درمان‌های اولیه و نازایی ناشناخته استفاده می‌شود.

اگر چه این درمان همراه با تحریک تخمک‌گذاری ممکن است بهبودی در میزان حاملگی ندهد، اما زمان حاملگی را تسریع می‌کند [۱، ۲، ۶].
در تمام روش‌های تهیه اسپرم سعی می‌شود تا اسپرم‌های با حرکت بیشتر و مرفولوژی نرمال و یک‌دست تزریق شود.
حداقل یک میلیون اسپرم متحرک باید تزریق شود، به علت این که تعداد کمتر از این به ندرت با موفقیت همراه است.

برای همه خانم‌ها درخواست شد و حداقل ۲ آنالیز سمن برای آقایان درخواست گردید.

علل نازائی بر اساس فاکتورهای بالا به علل عدم تخمک‌گذاری، مردانه، اختلال در تخمک‌گذاری و مردانه، علت سرویکال و ناشناخته تقسیم شد.

آنالیز مایع سمن بر اساس معیار WHO تفسیر شد [۸] در صورت اختلال در حداقل یکی از پارامترهای ذکر شده در معیار WHO در دو آنالیز سمن علل مردانه و در صورتی که همه بررسی‌های ذکر شده طبیعی بودند، جزء عامل ناشناخته محسوب می‌شد.

روش تحریک تخمک‌گذاری. در ۲۱ سیکل از کلومیفن (CC یا Clomiphene Citrate) ۱۵۰ mg روزانه از روز سوم سیکل و در ۶۷ سیکل از گنادوتروپین‌ها به همراه کلومیفن (HMG+CC) که ۱۰۰ mg کلومیفن از روز سوم تا هفتم سیکل داده می‌شد و از روز هشتم دو آمپول HMG روزانه استفاده می‌شد.

در سیکل‌های فقط کلومیفن روز دوازدهم و در سیکل‌های کلومیفن به همراه HMG از روز دهم سونوگرافی واژینال انجام می‌شد و وقتی حداقل ۲ فولیکول غالب ۱۸-۲۰ میلی‌متر در سیکل CC و ۱۷-۱۹ mm در سیکل CC+HMG داشتیم ۱۰۰۰ واحد HCG تزریق و ۳۶ ساعت بعد IUI (به روش Swim یا Percoll) به وسیله کاتتر Wallace با CC 0.5 انجام می‌گرفت. انتخاب CC و یا CC+HMG بر اساس مشخصات بیمار و پاسخ قبلی به CC و علل نازایی بود. در بیمارانی که قبلاً پاسخ خوبی به CC نداشتند از CC+HMG استفاده نمودیم.

در تمام سیکل‌های CC+HMG، ۳ روز بعد از IUI، پروژسترون تزریقی (Proginoil) ۵۰ mg روزانه برای حمایت فاز لوتال داده می‌شد. حاملگی توسط اندازه‌گیری HCG β ، ۱۶ روز بعد از IUI و سپس سونوگرافی واژینال در هفته پنجم جنینی با وجود ساک حاملگی و سپس وجود یل جنینی و ضربان قلب در هفته هفتم اثبات می‌شد.

وقتی بیشتر از ۱۵ میلیون اسپرم متحرک تزریق می‌شود، میزان حاملگی افزایش نمی‌یابد ولی احتمال چندقلویی بالا می‌رود. از طرفی بعضی از مطالعات ذکر کرده‌اند که تزریق بیشتر از ۱۰ میلیون اسپرم متحرک، حاملگی بالاتری نسبت به اسپرم‌های متحرک کمتر از این تعداد دارد [۸] و در اکثر مطالعات حداکثر حاملگی با تزریق اسپرم متحرک ۵ میلیون بوده است [۷]. فاکتورهای مهم در تعیین تعداد اسپرم متحرک نهایی تعداد اسپرم اولیه و حرکت اسپرم می‌باشد.

بیشتر مطالعات، تزریق داخل رحمی اسپرم به همراه گنادوتروپین‌ها را پیشنهاد می‌کنند، چرا که با این دو روش شمار اووسیت‌ها و شمار اسپرم‌های متحرک هر دو افزایش می‌یابد و این بیشتر در گروهی منظور است که گنادوتروپین‌ها و HCG را برای تحریک تخمک‌گذاری استفاده کرده‌اند. در بیماران با نازائی ناشناخته نیز بهترین نتایج با استفاده از IUI و گنادوتروپین‌ها بوده است و IUI و گنادوتروپین‌ها هر کدام به تنهایی مؤثر نبوده است [۷، ۸، ۴].

از عوارض IUI به عفونت اشاره شده است که نادر و ۱/۵۰۰ تزریق می‌باشد. احتمال سقط، ۲۰ درصد و احتمال دوقلویی در سیکل‌های با مصرف HMG، ۲۰ درصد است. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان عارضه دیگری است که به علت مصرف هم‌زمان گنادوتروپین‌ها روی می‌دهد و تا حدودی با مانیتورینگ دقیق از طریق سونوگرافی واژینال کم می‌شود [۸].

با توجه به این‌که در علل مختلف نازایی، IUI به همراه تحریک تخمک‌گذاری درمان مناسبی می‌باشد تصمیم گرفتیم نتایج IUI در این مرکز (بیمارستان امیرالمؤمنین) را با مراکز دیگر مقایسه کنیم و از طرفی مقایسه‌ای بین میزان حاملگی در موارد مختلف علل نازایی انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ۸۸ سیکل IUI در ۷۵ زوج نابارور بررسی شدند. از همه زوجین شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی کامل انجام و TSH، Prolactin، PCT و هیستروسالپینگوگرافی

در ۶۸ سیکل (۷۷/۳ درصد) از HCG و در ۲۰ سیکل (۲۲/۷ درصد) از Superfact ۱ CC به جای HCG در موارد تهدید به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) یا Ovarian hyperstimulation syndrome استفاده شد. میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان خفیف ۴/۴ درصد بود که همه در بیماران حامله و با استفاده از HCG بود. متوسط روز تزریق hCG یا Superfact، S.D. $۱۲/۸۵ \pm ۰/۹۵$ بوده است. میانگین تعداد فولیکول غالب S.D. $۳/۱ \pm ۰/۷۳$ بوده است که البته این میانگین در سیکل با CC $۲/۹۵ \pm ۰/۷۴$ و در Clomide+HMG $۳/۱۵ \pm ۰/۷۲$ بوده است. میانگین مصرف HMG $۲/۱۶ \pm ۱۰/۲$ آمپول در سیکل‌های CC+HMG بوده است. ۳ حاملگی در ۲۱ سیکل کلومیفن و ۹ حاملگی در ۶۷ سیکل CC+HMG بود، که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نداشت ($P > ۰/۸۵$).

میزان حاملگی ۱۶ درصد به ازای بیمار و ۱۳/۶ درصد به ازای سیکل بود. شایع‌ترین علت نازایی به ترتیب عدم تخمک‌گذاری ۳۲ درصد و مردانه ۳۰/۷ درصد بودند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی علل نازایی و درصد حاملگی در آن‌ها

علل نازایی	تعداد بیمار	درصد	تعداد سیکل	تعداد حاملگی	درصد حاملگی / سیکل
عدم تخمک‌گذاری	۲۴	۳۲	۲۶	۵	۱۹/۲
مردانه	۲۳	۳۰/۷	۲۶	۲	۷/۶
مردانه و عدم تخمک‌گذاری	۱۷	۲۲/۶	۲۳	۲	۸/۶
ناشناخته	۱۱	۱۴/۷	۱۳	۳	۲۳
جمع	۷۵	۱۰۰	۸۸	۱۲	

جدول ۲. توزیع فراوانی پیامد حاملگی در افراد مطالعه

پیامد حاملگی	تعداد	درصد
نوزاد ترم زنده	۶	۵۰
حاملگی در جریان	۲	۱۶/۶
سقط	۲	۱۶/۶
پره ترم	۱	۸/۳
مرگ داخل رحمی	۱	۸/۳
دوقلویی	۱	۸/۳

روش آماری. مطالعه، به روش توصیفی انجام شده است که بیماران در طول سال‌های ۸۲-۸۰ (مرداد - مهر) بررسی شدند و از روش‌های آماری نسبت و Chi-Square برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

نتایج

میانگین سن خانم‌ها، S.D. $۲۸/۹۶ \pm ۴/۹$ و میانگین سن آقایان، S.D. $۳۳/۸۴ \pm ۵/۳۸$ با میانگین طول نازایی، S.D. $۶/۶ \pm ۴/۵$ سال بود.

۵۵ زوج (۷۳/۳ درصد) با نازایی اولیه و ۲۰ زوج با نازایی ثانویه (۲۶/۷ درصد) بودند. در (۷۴ نفر) ۹۸/۷ درصد TSH طبیعی و (۱ نفر) ۱/۳ درصد TSH بالا و هیپوتیروئید گزارش شد. ۶۹ نفر (۹۲٪) پرولاکتین طبیعی و ۶ نفر (۸٪) پرولاکتین بالا داشتند. هیستروسالپینگوگرافی (HSG)، در همه موارد به جز دو نفر طبیعی بود که Laparoscopy در آن دو نفر هم طبیعی بود. در ۶۷ سیکل از ترکیب HMG+CC (کلومیفن سیترات CC) استفاده شد و در ۲۱ سیکل از CC به تنهایی استفاده شد.

درصد حاملگی به ازای سیکل اختلاف معنی‌داری در علل مختلف نداشت ($0.1 < P < 0.2$).

از ۵ مورد علت نازایی سرویکال ۳ مورد همراه با علت مردانه، ۱ مورد همراه با عدم تخمک‌گذاری و ۱ مورد به همراه علت مردانه و عدم تخمک‌گذاری بودند، به همین علت این فاکتور با توجه به تعداد کم و همراهی با علل دیگر به طور جداگانه بررسی نشد. پیامد حاملگی این افراد در جدول ۲ آمده است.

معنی‌داری بین سیکل CC و CC+HMG در میزان حاملگی نبود. در این مطالعه ۴۹ زوج، CC و ۳۴ زوج، HMG استفاده نمودند. میزان حاملگی در گروه CC ۷/۳٪ و در گروه HMG ۱۴/۸٪ بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود [۶]. در یک مطالعه دیگر در نازایی ناشناخته، اختلافی بین CC و HMG مشاهده نشد. در این مطالعه، حاملگی ۶٪ در گروه CC و ۲۰٪ در گروه HMG مشاهده شد [۹].

در مطالعه دیگر حاملگی، ۱۱/۵ درصد به ازای سیکل در علل مردانه (در این مطالعه درصد حاملگی در علل مردانه ۷/۶ درصد) و در نازایی ناشناخته ۲۰/۰۴ (در این مطالعه ۲۳ درصد) بوده است [۷]. در مطالعه‌ای که اشاره شده درصد حاملگی در علل ناشناخته بالاتر از علل مردانه بود. در مطالعه شیراز نیز اختلاف معنی‌داری بین علل مختلف نازایی در حاملگی نبود. اگر چه در گروه با علت سرویکال، حاملگی بالاتر بود ($P < 0.05$). در این مطالعه هم میزان حاملگی در علل ناشناخته و اختلال در تخمک‌گذاری بیشتر از مردانه بود (۲۳ و ۱۹/۲ درصد در مقایسه با ۷/۶ درصد؛ ولی شاید به دلیل حجم کمتر نمونه و حذف علل مردانه خیلی شدید از IUI که این گونه افراد بیشتر مناسب روش‌های دیگر مانند IVF و ICSI می‌باشند از نظر آماری معنی‌دار نبود. بهتر است مطالعه‌ای با تعداد بیشتر نمونه انجام شود تا این موضوع دقیق‌تر مشخص شود. میزان سقط در این مطالعه ۱۶/۶٪ بود. در مطالعات دیگر، میزان سقط ۲۹-۲۰٪ گزارش شده است. در مطالعه شیراز این میزان، ۱۹٪ بوده است [۱]؛ در مطالعه Paul میزان سقط ۱۱/۸٪ و حاملگی خارج از رحم ۰٪ بوده است. میزان دوقلویی در مطالعات دیگر بین ۳۰-۱/۵٪ متغیر بوده است. این میزان در مطالعه شیراز ۴/۸٪ و در این بررسی ۸/۳٪ بوده است.

شایع‌ترین علت نازایی در این مطالعه به ترتیب عدم تخمک‌گذاری و مردانه بوده است. با توجه به این‌که در این مطالعه در ۶۷ سیکل از ترکیب HMG+CC برای تحریک تخمک‌گذاری استفاده شده، که میانگین مصرف آمپول HMG ۱۰ عدد بوده است، می‌توان از این متد در افرادی که با CC

از ۱۲ مورد حاملگی ۶ مورد حاملگی ترم زنده، ۲ مورد حاملگی در جریان، ۲ مورد سقط (در ۲۰ و ۲۱ هفته)، ۱ مورد مرگ داخل رحمی (IUF) در ۳۰ هفته، ۱ مورد زایمان پره‌ترم (۳۱ هفته) و ۱ مورد دوقلویی بودند. نوزادان زنده متولد شده در کل ۸ نفر بودند.

بحث

در این مطالعه درصد حاملگی به ازای سیکل ۱۳/۶ درصد و به ازای بیمار ۱۶ درصد بوده است که تقریباً قابل مقایسه با آمار مطالعات دیگر است. در مطالعه‌ای در ۳۲۲ بیمار که تحت ۱۶۷۷ سیکل IUI قرار گرفتند، میزان حاملگی ۲۲٪ به ازای بیمار و ۴/۳٪ به ازای سیکل بود.

در همین مطالعه میزان تولد زنده ۶۲/۵٪ بود و افراد با سن کمتر از ۳۰ سال، دیامتر فولیکول بین ۱۹/۹-۱۵ میلی‌متر و با سابقه حاملگی، شانس بیشتری برای حاملگی نسبت به افراد بالای ۳۰ سال، فولیکول‌های ۲۰ میلی‌متر و بزرگ‌تر و افراد بدون سابقه حاملگی داشتند [۳].

در نازایی ناشناخته، میزان حاملگی ۱۵-۵٪ گزارش شده است [۵]؛ در مطالعه‌ای که در شیراز در ۱۱۰ بیمار با علل نازایی ناشناخته، مردانه و سرویکال در ۴۸۶ سیکل IUI به همراه CC+HMG انجام شد، میزان حاملگی به ازای بیمار ۳۸/۲٪ و به ازای سیکل ۸/۶٪ بود و تفاوتی بین یک بار IUI در سیکل با دو بار IUI در سیکل از نظر میزان حاملگی نبود [۱]. در مطالعه دیگری که در ۶۲ زوج نازا با علت مردانه انجام شد یک گروه با IUI+HMG و گروه دیگر با HMG به همراه نزدیکی معمولی مقایسه شدند؛ میزان حاملگی در گروه اول ۱۱/۵٪ و در گروه دوم ۳/۹٪ به ازای سیکل بود که از نظر آماری معنی‌دار بود [۴].

مطالعه دیگری که در بیماران با نازایی ناشناخته IUI، با نزدیکی معمولی مقایسه شد حاملگی در گروه IUI ۲۰/۴٪ ولی در گروه دوم ۱۱/۳۷٪ بود که اختلاف، معنی‌دار بود [۱۱]. در مطالعه‌ای دیگر نیز به این مطلب اشاره شده است [۷]، در این مطالعه اختلافی بین میزان حاملگی در گروه HMG+CC و CC به تنهایی نبود. در مطالعه Paul هم اختلاف

treatment of male subfertility. *Euro J Obst & Gyn and Reprod Biol*, 1996; 64: 231- 216.

[5] Macklon NS, Pieters MHEC, Fauser BCJM. Indications for IVF treatment. In: Gardner D, Weissman A. Assisted reproductive techniques. 1th ed., United Kingdom: Martin Dunitz; 2001. p.397.

[6] Manganiello PD, Stern JE, Stukel TA, Crow H, Brinck-Johnsen T, Weiss JE. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 1997 Sep; 68(3): 405-12.

[7] Novak E, Hillard PA, Berek JS. Novak's Gynecology. In: Berek JS, editor. Infertility. 13th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2002. p.937-1046.

[8] Speroff L, Robert HG, Nathan GK. Clinical gynecologic – endocrinology and infertility. In: Mitchel C, editor. Male infertility. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 1999. p. 1079- 1093.

[9] Stewart JA. Stimulated IUI is not a natural choice for the treatment of unexplained infertility. *Human Repro*, 2003; 18(5): 903-914.

[10] Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*, 1997 Jul; 68(1): 8-12.

[11] Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of IUI timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: A meta analysis. *Fertil Steril*, 1998 Mar; 69(3): 486-91.

به تنهایی پاسخ مناسبی ندارند و جاهایی که به علت OHSS ترس از مصرف HMG به تنهایی است، استفاده کرد و میزان مصرف HMG را پایین آورد. برای مقایسه میزان حاملگی بین CC و HMG و همچنین مقایسه حاملگی در علل مختلف نازایی بهتر است، مطالعه‌ای با تعداد بیشتری نمونه انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات جناب آقای دکتر راهب قربانی که در زمینه آماری و سرکار خانم امجدجانی مامای مسئول و وظیفه‌شناس بخش IUI این مرکز که صمیمانه با ما همکاری داشتند قدردانی می‌نماییم.

منابع

[1] Alborzi Motazedian Sh, Parsanezhad M. Comparison of the effectiveness of single IUI versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fer and Ster*, 2003; 80(3): 595-9

[2] Bry GH, Coulondre S, Cedrin DI, Hugues JN. Benefits and risks of ovarian stimulation before IUI. *Gyn Obs Fert*, 2000; 28(11): 820-31.

[3] Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktafski-Wende J, Severino M. Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and IUI. *Fertil Steril*, 2003 Aug; 80(2): 328-35.

[4] Gregoriou D, Vitoratos N, Papadias S, Konidari A, Gargaropoulos DR. Pregnancy rate in gonadotropin stimulated cycles with timed intercourse or intrauterine insemination for the