

# پیشگیری پاسخ شدید تخمدانی در بیماران سندرم پلی کیستیک تخمدانی با اندازه گیری $\frac{FSH}{LH}$ و شمارش تعداد فولیکول ها در فاز میدفولیکولار

دکتر فیروزه اکبری اسبق، دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Prevention of Ovarian Hyper Stimulation Syndrome in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome by Using Midfollicular $\frac{FSH}{LH}$ ratio and Counting Number(s) of Ovarian Follicles

### ABSTRACT

The objective of this study was to examine the correlation between both midfollicular FSH/LH ratio and number(s) of follicles with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

This was carried out in IVF Unit at Mirzakouchak Khan Hospital. To induce ovulation, PCOS patients were stimulated with gonadotropines.

Fifty four PCOS patients with normal basal level of FSH, LH were studied prospectively. 22 patients did not receive HCG and stimulation cycle was canceled due to OHSS. 32 patients received HCG and stimulation cycle was completed. In all patients mid-follicular (day 8 of stimulation protocol) serum FSH/LH ratio was measured. On the same day number of ovarian follicles were also counted using vaginal sonography.

In canceled cycles, LH on day 8 was shown to be low along with increased number of follicles. The risk of cycle cancelation raised twice with one increment of FSH/LH ratio. Also, with increase of one follicle the risk of cycle cancelation increased 1.3 times.

To induce ovulation by gonadotropine stimulation in PCOS patients, the dose should be carefully monitored. Measuring FSH/LH ratio and number of follicles on day 8 of stimulation protocol are reliable guides in order to predict those patients prone to develop OHSS.

**Key Words:** Ovarian Hyperstimulation Syndrom, Polycystic Ovarian Syndrom, Ovarian Follicles, FSH/RH Ratio

## چکیده

۵۴ بیمار مبتلا به سندرم PCO که سطح FSH و LH بازال طبیعی داشتند بطور آینده نگر تحت مطالعه قرار گرفتند. در ۲۲ بیمار بعلت پاسخ شدید تخمدانی HCG تزریق نشده و سیکل کنسل شد. به ۳۲ بیمار HCG تزریق شده و سیکل کامل گردید. در تمام بیماران روز هشتم سیکل نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  سرم اندازه گیری و تعداد فولیکول های تخمدان توسط سونوگرافی

این مطالعه جهت بررسی ارتباط بین تعداد فولیکول ها و نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  در فاز میدفولیکولار (روز هشتم سیکل) با پاسخ شدید تخمدانی در بیماران مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدانی (PCO) در بخش IVF بیمارستان میرزا کوچک خان که با گونادوتروپین ها تحریک تخمک گذاری شده بودند انجام گرفته است.

واژینال تعیین گردید.

در این مطالعه نشان داده شد که در سیکل‌های کنسل شده میزان LH روز هشتم پایین و تعداد فولیکول‌ها بیشتر بود و با افزایش هر یک واحد نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  خطر ابطال سیکل (Cancelling the cycle) دو برابر می‌شود و با افزایش هر یک عدد فولیکول ریسک کنسل شدن ۱/۲ برابر می‌شود.

هنگام تحریک تخمک‌گذاری با گونادوتروپین‌ها در بیماران مبتلا به PCO دقت در استفاده از دوز مناسب دارو مورد توجه می‌باشد. استفاده از نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  و تعداد فولیکول‌های روز هشتم می‌تواند راهنمای خوبی در پیشگویی بیماران که مستعد به سندرم هیپر استیمولیشن Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) هستند، باشد.

## مقدمه

سندرم پلی‌کیستیک تخمدان (PCOS) یکی از تشخیص‌های شایع در بین زوج‌هایی است که به علت ناباروری در صدد درمان هستند. تعداد قابل توجهی از این بیماران نیاز به تحریک تخمک‌گذاری توسط گونادوتروپین‌ها دارند. شیوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) هنگام تحریک تخمک‌گذاری با گونادوتروپین‌ها بیشتر می‌باشد (۱). بیماران PCO بیشترین خطر را برای ابتلا به این سندرم را دارند (۲) از آنجا که این عارضه (OHSS) و پاتوژنز آن بطور کامل و قطعی شناخته نشده است، بهترین راه کاهش بروز OHSS پیشگیری و تشخیص زودرس این عارضه می‌باشد، زیرا OHSS عارضه‌ای خطرناک است و مس‌تواند حتی باعث مرگ بیمار گردد. سالهاست از اندازه‌گیری سطح E2 (استرادیول) سرم توسط رادیوایمونواسی برای پیش‌بینی پاسخ شدید تخمدانی استفاده می‌شود. گرچه محققین در صدد بر آمدند تا سطحی از E2 را پیدا کنند که در مقادیر بیش از حد آن HCG تزریق نمایند، تا کنون آستانه ثابتی برای میزان سطح E2 جهت عدم تزریق HCG پیدا نشده است (۳) البته بعضی از محققین اظهار می‌کنند، در مواردی که سطح E2 سرم کمتر از ۴۰۰۰ pg/ml باشد خطر پیشرفت

هیپر استیمولیشن کاهش می‌یابد (۴) لکن همگی متفق‌القول نیستند. همچنین بعضی از محققین تعداد فولیکول‌های موجود و قطر آنها را در موقع تجویز HCG مورد توجه قرار داده و در مواردی که تعداد بیش از ۵-۳ فولیکول ۱۵ میلی‌متری یا بزرگتر وجود داشته باشد یا در مواردی که تعداد فولیکول کوچکتر از ۹ میلی‌متر، ۱۱ عدد یا بیشتر باشد از تزریق HCG بایستی اجتناب کرد (۵).

در یک بررسی گزارش شده که اگر تعداد فولیکول‌های میدفولیکولار (روز هشتم سیکل) ۷ عدد یا بیشتر و نسبت  $\frac{FSH}{LH} \geq 1/6$  باشد برای پیش‌بینی زودرس پاسخ شدید تخمدانی Sensitivity = ۹۲٪ و Specificity = ۹۷٪ خواهد داشت (۶). هدف ما در این بررسی یعنی ارتباط بین نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  و تعداد فولیکول‌های فاز میدفولیکولار (روز هشتم سیکل) هر یک به تنهایی و هر دو با هم با پاسخ شدید تخمدانی در بیماران PCO هنگام تحریک تخمک‌گذاری با گونادوتروپین‌ها می‌باشد و تعیین ارتباط بین میزان داروی استفاده شده با سندرم OHSS است.

## روش و مواد

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی (Clinical - Trial) از ۱۵ فروردین سال ۱۳۷۷ تا مهر سال ۱۳۷۸ بروی بیماران مراجعه کننده به بخش IVF بیمارستان میرزا کوچک خان انجام گرفت. در این مطالعه ۱۰۰۰ بیمار PCO مورد مطالعه واقع شدند. از این عده ۵۴ بیمار که جهت تحریک تخمک‌گذاری آنها از HMG استفاده شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران در گروه سنی ۱۹-۳۵ سال قرار داشتند و سطح FSH و LH بازال در آنها طبیعی بود. در ۲۲ بیمار در موعد مقرر تجویز HCG، بعلت پاسخ شدید تخمدانی تزریق مربوطه انجام نشد. در ۳۲ بیمار سیکل کامل شد و (HCG) تزریق گردید. در تمام بیماران LH و FSH فاز میدفولیکولار (روز هشتم سیکل) اندازه‌گیری شد و تعداد فولیکول‌های تخمدان‌ها توسط سونوگرافی واژینال تعیین گردید. اطلاعات بیماران جمع‌آوری و از طریق آزمون Fisher's exact test ارتباط هر یک از متغیرها بررسی شد و توسط مدل‌های

رگرسیون رابطه متغیرهایی که با هم ارتباط دارند مورد بررسی قرار گرفت.

### یافته‌ها

میانگین متوسط سنی، طول مدت نازایی، میزان FSH روز هشتم در سیکل‌های کامل شده و کنسل شده مشابه بود. تعداد فولیکول‌های روز هشتم در سیکل‌های کنسل شده بیشتر و میزان LH روز هشتم نسبت به سیکل‌های کامل شده کمتر شد. همچنین نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  در گروه کنسل شده بیشتر از گروه کامل شده بود (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع میانگین و انحراف معیار متغیرهای موجود در بیماران

| متغیرهای موجود               | PCO مورد مطالعه بر حسب نوع سیکل |               |               |                |
|------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------|----------------|
|                              | تعداد                           |               | نوع سیکل      |                |
| در دو گروه بیماران           | تعداد                           | سیکل کامل شده | سیکل کنسل شده | انحراف میانگین |
| سن                           | ۲۲                              | ۳۲            | ۲۶/۵          | ۲۶/۴           |
| طول مدت نازایی               | ۲۲                              | ۳۲            | ۲/۹           | ۵/۵            |
| میزان LH روز هشتم (mIU/ml)   | ۲۲                              | ۳۲            | ۴/۲           | ۶/۹            |
| میزان FSH روز هشتم (mIU/ml)  | ۲۲                              | ۳۲            | ۷/۶           | ۷/۸            |
| نسبت $\frac{FSH}{LH}$        | ۲۲                              | ۳۲            | ۱/۹           | ۱/۴            |
| تعداد فولیکول‌های روز هشتم   | ۲۲                              | ۳۲            | ۹/۹           | ۲/۸            |
| تعداد آمیول‌های مورد استفاده | ۲۲                              | ۳۲            | ۲۳/۱          | ۲۵/۹           |

\* P < 0.05

در این مطالعه نوع نازایی (اولیه یا ثانویه) ارتباطی با پاسخ شدید تخمدانی نداشت (جدول ۲).

جدول ۲- تعیین ارتباط بین سیکل‌های کنسل شده و کامل شده با نوع نازایی

| نوع نازایی | نوع سیکل | سیکل کامل شده | سیکل کنسل شده |
|------------|----------|---------------|---------------|
| اولیه      | ۲۸       | ۲۰            |               |
| ثانویه     | ۴        | ۲             |               |
| جمع        | ۳۲       | ۲۲            |               |

Fisher's Exact test P = 0.5

در ۱۵٪ سیکل‌های کامل شده تعداد فولیکول‌ها بیشتر از ۸ عدد بود در حالیکه این میزان در سیکل‌های کنسل شده ۵۰٪ مشاهده گردید. هیچکدام از بیماران که سیکل آنها کامل شده بود تعداد فولیکول بیشتر از ۱۹ عدد نداشتند. (جدول ۳).

جدول ۳- توزیع فراوانی تعداد فولیکول‌ها در فاز میدفولیکولار در بیماران

| نوع سیکل                                      | PCO مورد مطالعه بر حسب سیکل |       |
|---|-----------------------------|-------|
|   | تعداد                       | درصد  |
| سیکل کامل شده                                 | ۲۷                          | ۸۴/۳۸ |
| سیکل کنسل شده                                 | ۴                           | ۱۲/۵۰ |
| تعداد فولیکول‌های فاز میدفولیکولار (روز هشتم) | تعداد                       | درصد  |
| ۴-۸   | ۲۷                          | ۸۴/۳۸ |
| ۹-۱۳  | ۴                           | ۱۲/۵۰ |
| ۱۴-۱۸   | ۱                           | ۳/۱۳  |
| بیشتر از ۱۹                                   | ۰                           | ۰     |
| جمع   | ۳۲                          | ۱۰۰   |

ارتباط پاسخ شدید تخمدانی با تعداد فولیکول‌های روز هشتم بررسی شد به ازای افزایش هر یک عدد فولیکول ریسک کنسل شدن ۱/۳ برابر گردید.

ارتباط پاسخ شدید تخمدانی با نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  در روز هشتم بررسی شد به ازای افزایش هر یک واحد نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  ریسک کنسل شدن دو برابر گردید.

ارتباط بین پاسخ شدید تخمدانی با نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  و تعداد فولیکول‌های روز هشتم هر دو با هم بررسی شد. ریسک کنسل شدن سیکل با افزایش هر یک واحد  $\frac{FSH}{LH}$  و افزایش هر یک فولیکول بیشتر از افزایش هر یک از آنها به تنهایی خواهد بود. ریسک کنسل شدن سیکل با استفاده از معادله زیر به این صورت تعیین می‌گردد.

$$\rho(X) = \frac{e^{g(x)}}{(1+e)^{g(x)}}$$

$$g(X) = -3.43 + (0.50 \times RA_t) + (0.27 \times NF_8)$$

$$RA_t = FSH/LH$$

$$NF_8 = \text{تعداد فولیکول‌های روز هشتم}$$

جدول ۴- مقایسه قدرت پیشگویی  $\frac{FSH}{LH}$  روز هشتم و تعداد فولیکول‌های روز هشتم و استفاده از هر دو معیار برای پیشگویی پاسخ شدید تخمدانی در تحریک تخمک‌گذاری به‌ارمان PCO با گنادوتروپین‌ها

| Criterion      | Cutoff Point | Sensitivity % | Specificity % | PPV % | NPV % |
|----------------|--------------|---------------|---------------|-------|-------|
| FSH/LH         | $\geq 1/7$   | ۵۹            | ۶۸            | ۵۶    | ۷۰    |
| No. follicles  | $\geq 11$    | ۵۵            | ۸۵            | ۶۹    | ۷۲    |
| No. follicles+ | $\geq 11+$   | ۵۰            | ۸۷            | ۷۷    | ۷۵    |

FSH/LH

PPV = Positive Predictive value

NPV = Negative Predictive value

در این مطالعه Cutoff point برای تعدادی فولیکول‌های روز هشتم ۱۱ عدد و برای نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  ۱/۷ می‌باشد. با توجه به Sensitivity و Specificity تعیین شده در جدول ۴ برای هر یک از معیاره، متوجه می‌شویم که تعداد فولیکول‌های روز هشتم باز هم مهمترین عامل جهت پیشگویی در این مطالعه می‌باشد.

## بحث

سالهاست برای تشخیص پاسخ شدید تخمدان از سطح E2 سرم که توسط رادیوایمونواسی اندازه‌گیری می‌شود، استفاده می‌گردد. ولی هنوز یک آستانه ثابت و مشخصی از E2 برای عدم تجویز HCG وجود ندارد (۳). در عین حال تعداد فولیکول‌ها در موعد مقرر تجویز HCG هم کمک‌کننده می‌باشد به طوری که در مواقعی که تعداد فولیکول‌های ۱۵ میلی‌متری ۳-۵ عدد یا بیشتر و یا فولیکول‌های کوچک ۱۱ عدد یا بیشتر داشته باشیم HCG تزریق نمی‌شود (۵).

اندازه‌گیری افزایش E2 و بررسی سونوگرافیک رشد فولیکول‌ها فاکتورهای مهمی هستند که برای کاهش بروز این عارضه (OHSS) باید مورد توجه قرار گیرند (۵).

بسیاری از محققین سعی دارند تا با پیش‌بینی زودتر پاسخ شدید تخمدانی از بروز آن جلوگیری کنند. در یک مطالعه ذکر شده که حجم اولیه تخمدانی در بیماران PCO قبل از تحریک

تخمک‌گذاری ارتباط مشخصی با بروز OHSS دارد (۷). عده‌ای ارتباط بین حجم تخمدان در موعد مقرر تجویز HCG را با پاسخ شدید تخمدانی بیان کرده‌اند (۸). در این مطالعه مشخص شد که پاسخ شدید تخمدانی در بیماران PCO هنگام تحریک تخمک‌گذاری با HMG با تعداد فولیکول‌های روز هشتم سیکل و نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  ارتباط داشته و به ازای هر افزایش هر یک واحد نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  به تنهایی ریسک کنسل شدن دو برابر خواهد شد. از آنجایی که در یک سیکل طبیعی قاعدگی بیشترین نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  درست قبل از بروز قاعدگی ظاهر می‌شود و تا زمانی که یک فولیکول غالب رشد می‌کند باقی می‌ماند، نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  بطور متوسط ۱/۳۳ می‌باشد. این نسبت بستگی به مقادیر بالای  $\frac{FSH}{LH}$  دارد که از روز ۱۰-۸ سیکل به وجود می‌آید. در مطالعات مختلف ارتباط بین نسبت‌های مختلف  $\frac{FSH}{LH}$  در فاز فولیکولار و پاسخ شدید تخمدانی ذکر شده است.

در انسان افزایش  $\frac{FSH}{LH}$  از  $\frac{1}{7}$  به  $\frac{2}{7}$  و به  $\frac{3}{7}$  نشان دهنده نقش FSH در رشد فولیکول و بلوغ آن می‌باشد که این اثر وابسته به دوز درمانی است.

بالا بودن نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  برای بیشتر از ۸ روز در طول فاز فولیکولی همراه با هیپراستیمولیشن تخمدانی خواهد بود. افزایش شدید میزان FSH و در نتیجه افزایش نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  مانند  $\frac{2}{1}$ ،  $\frac{1}{6}$  و  $\frac{3}{7}$  نشان‌دهنده این است که میزان متوسط داروی تجویز شده کمتر و میزان تخمک‌گذاری بیشتر و میزان بروز OHSS بیشتر بوده است و این مسأله نشان می‌دهد که نسبت‌های مختلف FSH/LH اثرات متفاوتی روی رشد فولیکول دارند. برعکس میزان  $\frac{FSH}{LH}$  کمتر از ۱/۳۴ همراه با افزایش فاز فولیکولی و کاهش میزان تخمک‌گذاری همراه بوده است. بعلاوه نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  پایین در طول فاز فولیکولر نشان‌دهنده عدم موفقیت در سیکل‌هایی که با HMG تحریک می‌شوند می‌باشد (۶).

در یک مطالعه بر روی ۶۶ سیکل در بیماران PCO در صورتی که تعداد فولیکول‌های ۷ عدد یا بیشتر در فاز میدفولیکولار باشند و نسبت  $\frac{FSH}{LH} > 1/6$  باشد، می‌توان پاسخ شدید تخمدانی را پیش‌بینی کرد (Sensitivity %۹۲، Specificity %۹۷) در حالیکه هر یک از این عوامل به تنهایی کمک کمتری برای تشخیص زودرس خواهد نمود (۶).

علت سنتز بیشتر آندروژن تسریع خواهد کرد و سطح مختلف LH می‌تواند پاسخ‌های متفاوت تخمدانی به صورت عدم پاسخ تا پاسخ شدید تخمدانی را ایجاد کند. با توجه به جدول ۴ و میزان Sensitivity و Specificity که برای هر یک از معیارها، مشخص شده است معلوم می‌گردد که باز هم مهمترین عامل، جهت پیشگویی، تعداد فولیکول‌های روز هشتم می‌باشد، در صورتی که استفاده از نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  و تعداد فولیکول‌ها یعنی انجام هر دو با هم Sensitivity را افزایش نمی‌دهد و هزینه یک آزمایش را هم به بیمار تحمیل می‌نماید.

### تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر ناهید زهدی اقدم و آقای دکتر توری که نهایت سعی و اهتمام را در به نمر رسیدن این مقاله به عمل آورده‌اند سپاسگزاری می‌شود.

### منابع

- 1- Koyama T, Kamatas, Kubotat et al. Ovarian response and induction of ovulation with HMG of different ratio of FSH to LH content in women with ovarian insufficiency. Acta obstet gynecol jpn 1988. 40: 445.
- 2- Jewelewiczr... Ovarian hyperstimulation syndrome in Rosenberg E, Elitor. Gonadotropin therapy in female infertility. Amsterdam: Excerpta Medica. 1973. 217.
- 3- Mcardle C, Seibel M, ... et al the diagnosis of ovarian hyperstimulation: The impact of ultrasound, fertil steril 1983. 39; 464.
- 4- Hanning RV, Austin CW, Carlson IH et al: plasma estradiol is superior to ultrasound and urinary estriol glucuronide as a predictor of ovarian hyperstimulation during induction of ovulation with menotropins fertil steril 1983. 40:31.
- 5- Blankstein J, Shalev J. Ovarian hyperstimulation syndrome prediction by number and size of pre-ovulatory follicles fertil steril 1987. 47: 597.
- 6- Jacob Farhi, Howard S Jacob; Early prediction of ovarian multigollucular response during ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 1997-Vol 67, No. 3, March 1997.
- 7- Danninger B, Brunner M, Obruca A Feichtinger W, Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome of baseline ovarian volume prior to stimulation. Hum Reproductive 1996 Aug. 11(8): 1597-9.
- 8- Oyesanya OA, Parsons GH, Collins WP, Campbell S. Total ovarian volume before human chorionic gonadotropin administration for ovulation induction may predict the hyperstimulation syndrome. Hum Reproductive 1995: Dec, 10(12), 3211-12.

در این مطالعه میزان FSH روز هشتم در سیکل‌های کنسل شده و کامل شده مشابه ولی میزان LH روز هشتم در سیکل‌های کنسل شده پایین‌تر بود. این موضوع نشان‌دهنده این است که علاوه بر اینکه افزایش FSH در طول فاز فولیکولر مسؤول افزایش نسبت  $\frac{FSH}{LH}$  می‌باشد، LH هم نقش مهمی در افزایش این نسبت دارد. افزایش LH باعث افزایش تولید آندروژن توسط سلول‌های تکا شده و محیط آندروژنی باعث آترزی فولیکول خواهد شد و پرولیفراسیون سلول‌های گرانولوزا کاهش می‌یابد. برعکس این حالت در مطالعه روی حیوانات، پایین آمدن سطح LH و آندروژن‌ها، آترزی فولیکول‌ها را در تخمک‌های Pre-ovulatory کاهش می‌دهد و می‌توان نتیجه گرفت که پایین افتادن سطح FSH بعنوان عامل زمینه‌ای موجب آترزی فولیکول‌های غیرغالب Nondominant خواهد شد ولی افزایش LH این دوره را به