

پیامدهای بالینی افزودن پردنیزولون در روش درمانی پروتکل طولانی مدت در میکرو اینجکشن

چکیده

فریبا نانبخش^{۱*}بهروز ایلخانی زاده^۲نوا مقدسیان نیایی^۳سیما اشنوئی^۴پویا مظلومی^۳

دریافت: ۱۳۹۳/۰۴/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۸ آنلاین: ۱۳۹۳/۱۲/۲۰

زمینه و هدف: با وجود پیشرفت‌های اخیر در بررسی و درمان ناباروری، افزایش میزان بارداری و کاهش سقط جنین چشمگیر نبوده است. در مطالعه حاضر اثربخشی این دارو بر نتایج تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم ارزیابی شد. **روش بررسی:** پژوهش نیمه تجربی حاضر در زنان نابارور کاندید تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در فاصله زمانی آغاز سال ۱۳۹۰ تا پایان شهریور ۱۳۹۲ انجام شد. تجویز پردنیزولون از یک روز پیش از انتقال جنین تا هفت روز با دوز ۲۰ mg در روز شروع و سپس با ۱۰ mg در روز تا هفت روز بعد ادامه یافته و سپس متوقف شد. پیگیری با انجام آزمایش هورمون بتای گنادوتروپین جفتی انسان در روز ۱۶ پس از انتقال جنین و سپس به وسیله سونوگرافی در هفته‌های شش، ۱۲ و ۲۰ انجام شد.

یافته‌ها: میانگین \pm انحراف معیار سن و طول مدت ناباروری ۱۸۱ بیمار مورد بررسی به ترتیب $30/42 \pm 6/07$ و $7/69 \pm 5/54$ سال بود. ۱۳۸ (۴۴/۷٪) از جنین‌های منتقل شده گرید A داشتند. پیامدهای باروری در انتقال جنین تازه یا فریز شده تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند ($P > 0/05$). رخداد حاملگی شیمیایی ۴۸/۱٪ (۸۷ نفر)، حاملگی کلینیکی ۴۴/۲٪ (۸۰ نفر)، فراوانی سقط پیش از شش هفته در زنان با حاملگی داخل رحمی، ۵/۹٪ (پنج نفر)، رخداد سقط پیش از هفته ۲۰ بارداری ۱۲/۹٪ (۱۱ نفر)، فراوان چندقلویی ۳۲/۵٪ (۲۶ نفر) و حاملگی خارج رحمی ۲/۳٪ (دو نفر) بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد استفاده از پردنیزولون با افزایش نسبی رخداد حاملگی و کاهش نسبی سقط بوده و استفاده از آنرا در پروتکل‌های درمانی تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم ممکن می‌نماید.

کلمات کلیدی: تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، پیامد بارداری، پردنیزولون، ناباروری.

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

۲- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

ارومیه، ارومیه، ایران.

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بهداشت

باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

۴- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم

پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

* نویسنده مسئول: ارومیه، خیابان کاشانی، مجتمع مراکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، مرکز تحقیقات بهداشت باروری
تلفن: ۰۴۴-۳۲۲۵۸۷۰
E-mail: faribanan@yahoo.com

مقدمه

ART می‌باشد.^۲ این فناوری شامل تمام روش‌هایی است که در آنها از دستکاری مستقیم اووسیت‌ها در خارج از بدن استفاده می‌شود. اولین و رایج‌ترین شکل از فناوری کمک باروری لقاح خارج رحمی (In vitro fertilization, IVF) است. تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (Intracytoplasmic sperm injection, ICSI) هم با استفاده از اسپرم‌های ایزوله‌شده از مایع انزالی و یا اسپرم‌های حاصل از آسپیراسیون میکروسرجیکال اسپرم از اپیدیدیم (Microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) یا خارج‌سازی اسپرم از بیضه (Testicular

تعداد ۱۰-۱۵٪ از زوج‌ها، مبتلا به ناباروری هستند. شیوع نسبی اتیلوژی ناباروری ۵۰-۴۰٪ وجود فاکتور زنانه، ۲۵-۴۰٪ مردانه، ۱۰٪ زنانه یا مردانه و ۱۰٪ علل نامعلوم را مطرح می‌کند.^۱ بررسی و درمان ناباروری در طول این سه دهه به‌طور چشمگیری تغییر کرده است و یکی از بارزترین این پیشرفت‌ها معرفی روش‌های باروری آزمایشگاهی و فناوری‌های کمک باروری (Assisted Reproductive Technologies, ART)

سابقه جایگزینی ناموفق مکرر افزایش در تعداد سلول‌های کشته طبیعی، هم در بیوپسی آندومتر و هم در خون محیطی دیده شود.^{۱۰،۹} به‌علاوه یک رابطه معکوس بین سطح آنتی‌بادی ضد اووسیت (Anti-Ovarian Antibodies, AOA) در نمونه سرمی بیماران تحت درمان به‌روش لقاح خارج رحمی و تعداد حاملگی موفق وجود دارد.^{۱۱}

IVF در واقع فرایندی است که در آن از جنین با لایه سطحی شکسته‌شده استفاده می‌شود، یک تئوری مطرح می‌کند که نفوذ به این لایه محافظ، می‌تواند جنین را در معرض تماس با عواملی مثل باکتری‌ها یا انفیلتراسیون سلول‌های ایمنی قرار دهد. در واقع اثر سرکوب‌کننده‌ی ایمنی گلوکوکورتیکواستروئیدها به‌احتمال زیاد با کاهش تعداد لئوسیت‌های رحمی و نیز سلول‌های ایمنی در گردش خون محیطی و به‌ویژه نوتروفیل‌های پیگمانته می‌باشد، که اینها می‌توانند باعث تخریب لایه سطحی تخم شوند.^{۱۲،۱۳} به‌علاوه پژوهش‌ها گزارش می‌کنند که پردنیزولون موفقیت فناوری‌های کمک باروری را با درگیر کردن سلول‌های کشته طبیعی و سایر سایتوکین‌های مختلف افزایش می‌دهد.^{۱۴،۱۵}

همچنین این نظریه نیز مطرح است که استفاده از گلوکوکورتیکواستروئیدها در زنان با میزان آندروژن طبیعی و تخم‌گذاری طبیعی در طی فرایند پراسترسی مانند IVF یا ICSI و انتقال جنین می‌تواند فعالیت غده‌ی آدرنال را کاهش و از افزایش آندروژن‌ها پیشگیری^{۱۶} و به بهبود نتایج بالینی را منجر گردد.^{۱۷} مکانیسم مفید احتمالی دیگر در مصرف گلوکوکورتیکواستروئیدها می‌تواند اثر ضد التهابی آن بر روی رحم یعنی محیطی که در پی روش‌هایی کمک باروری دچار پاسخ التهابی شده است.^{۱۷}

در این پژوهش که به‌صورت نیمه‌تجربی انجام شد تا با در نظر گرفتن مکانیسم عملکردی کورتیکواستروئیدها اثربخشی این درمان را در بهبود نتایج میکرواینجکشن نشان داده تا شاید این درمان به‌عنوان بخشی از یک پروتکل درمانی استاندارد در افزایش میزان موفقیت روش‌های کمک باروری قرار گیرد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک طرح نیمه‌تجربی بوده و بیماران مورد بررسی از

(sperm extraction, TESE) و تزریق داخل سیتوپلاسمی آن انجام می‌شود. میزان موفقیت این روش‌ها به‌صورت نسبت رخداد حاملگی و تولد زنده بیان می‌شود. اداره ثبت احوال امریکا در مجموع ۱۴۲۵۳۰ چرخه ART را در سراسر کشور ثبت نموده است که از میان آنها ۱۰۱۸۹۷ (۷۱/۵٪) مورد IVF و ICSI بوده است که در آنها از اووسیت‌های تازه و غیر اهدایی استفاده شده بود. میزان تولد زنده به‌ازای هر مورد برداشت اووسیت در چرخه IVF ۳۳/۳٪ و چرخه ICSI ۳۲/۵٪ بوده است.^۳

در بررسی علل ناکامی استفاده از فناوری‌های کمک باروری، در ابتدا به جایگزینی جنین انسان به‌عنوان یک قدم اولیه پیچیده که می‌تواند منجر به یک حاملگی موفق شود پرداخته می‌شود.^۴

جایگزینی جنین شامل سه مرحله است: جایگیری، چسبیدن، ته‌اجم که بین بلاستوسیت کارآمد و آندومتر پیوند پذیرنده در یک دوره زمانی کوتاه رخ می‌دهد. تنها زمانی که جایگزینی می‌تواند در آن اتفاق بیفتد^۵ این مسئله نشان می‌دهد تکرار جایگزینی ناموفق تخم را می‌توان به فاکتورهای جنینی، رحم دریافت‌کننده و یا هر دو عامل نسبت داد.^۶ بنابراین هر مداخله‌ای که هدف آن پذیرش رحمی یا ظرفیت رحمی کاهش یافته باشد، مثل درمان‌های ایمنی می‌تواند به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای بر روی نتایج IVF موثر واقع شود. به‌علاوه بعضی از گزارشات ناموفق بودن لقاح خارج رحمی پیشین را غیرقابل‌توجه و تئوری وجود یک مکانیسم اتوایمیون را نیز مطرح می‌کند.^{۷،۸}

دلایل منطقی در استفاده هم‌زمان از درمان‌های ایمنی برای افزایش میزان جایگزینی تخم، بر اساس داده‌های حاصل از تحقیقاتی شامل مدل‌های حیوانی و انسانی در آزمایشگاه و نیز داده‌های حاصل از مشاهده در زنان با نتایج لقاح خارج رحمی ناموفق می‌باشد. مطالعات پژوهش‌ها پیشنهاد می‌کند جایگزینی ناموفق ممکن است به‌علل اختلال در مولکول‌های چسبندگی سلولی باشد، مانند اینتگرین، سلکتین، کاده‌رین، ایمونوگلوبولین G و یا وجود سایتوکین‌هایی مثل مهارکننده‌ی گلوبول سفید و پروستاگلاندین و موسین‌ها که در هماهنگی با فاکتورهای فعال‌کننده رشد در ایجاد پاسخ‌های آندومتر پیوند و بلاست عمل می‌کند.^۷

همچنین در این پاسخ ایمنی سلول‌های کشته‌ی طبیعی (Natural killer cell, NKcell) می‌توانند دخیل باشند.^۸ به‌طوری در زنان با

جفتی تخمک‌ها با بی‌حسی نخاعی و یا بیهوشی خفیف و تحت گاید سونوگرافی واژینال استخراج شدند. مایع آسپیره شده تحویل آزمایشگاه داده شده و در آزمایشگاه در مرحله اول مایع تحت تخمک‌گیری قرار گرفت سپس توسط آنزیم هیالورونیداز سلول‌های گرانولوزا از تخمک جدا شد که به این عمل جداسازی گفته می‌شود. به تخمک‌های آماده، اسپرم زیر میکروسکوپ تزریق شد. سپس تخمک‌ها به محیط کشت سلولی استریل شامل هامز (Ham's F10) همراه مواد مغذی دیگر مانند آلبومین انسانی منتقل شدند. بعد از گذشت یک شب در داخل انکوباتور فیزیولوژیک که دارای رطوبت بالای ۹۰٪، فشار دی‌اکسیدکربن ۵٪ و دمای ۳۷ °C می‌باشد تخمک‌ها از نظر وجود پروتکلوس بررسی شدند.

جنین‌های تشکیل شده پس از ۴۸ ساعت مشخص می‌شود و حدود ۷۲ ساعت بعد، جنین در عمق ۱ cm مانده به فوندوس منتقل شد. انتقال جنین برای همه بیماران وقتی انجام گرفت که به‌طور حتم آندومتر سه خطی باشد و ضخامت بین ۸-۱۰ mm داشته باشد. در صورتی که آندومتر سه خطی و آماده نبود و یا مشکوک به سندرم هیپر استیمولیشن تخمدان‌ها شدیم انتقال جنین‌ها صورت نگرفت و جنین‌ها فریز شدند.

از روز قبل از ترانسفر، ۲۰ mg پردنیزولون خوراکی شروع شد که به مقدار ۵ mg صبح، ۱۰ mg ظهر و ۵ mg شب‌ها و در وسط غذا مصرف شد و به مدت یک هفته ادامه یافته و سپس تا یک هفته پس از آن با دوز ۱۰ mg و دو روز آخر ۵ mg و سپس به‌طور کامل قطع شد. صبح‌ها ناشتا یک عدد قرص رانیتیدین جهت پیشگیری از ناراحتی گوارشی داده شد. روز ۱۶ پس از انتقال آزمایش‌های β HCG از نظر بارداری انجام گرفت.

کاتتر نرم مورد استفاده از نوع کوک و فرد انجام‌دهنده برای تمامی بیماران مشابه بود. درجه‌بندی جنین‌ها توسط جنین‌شناس و بر اساس ضخامت لایه جنینی و شکنندگی سیتوپلاسمی و نیز از نظر شکلی و تعداد بلاستومرها انجام گرفت. به تمام بیماران تحت حمایت فاز لوتال به مقدار ۱۰۰ mg آمپول پروژسترون روغنی روزانه از زمان جمع‌آوری تخمک‌ها تجویز شد. با مثبت شدن آزمایش β HCG (Beta human chorionic gonadotropin, β HCG) و سپس مشاهده قلب جنین آمپول پروژسترون ۱۰۰ mg روزانه تا هفته ۱۲ از بارداری ادامه یافت. لازم به توضیح است که هدف و روند مطالعه برای

بین زنان نابارور تحت درمان به روش ICSI مراجعه‌کننده به مرکز نازایی کوثر دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در فاصله زمانی آغاز سال ۱۳۹۰ تا پایان شهریور ۱۳۹۲ انتخاب گردیدند.

پس از دریافت رضایت آگاهانه از بیماران با داشتن نازایی بیش از یک سال و سن حداکثر ۴۲ سال و سطح سرمی هورمون محرکه فولیکولی (Follicle-stimulating hormone, FSH) کمتر از ۱۰ به‌عنوان معیار ورود و سابقه ابتلا به آسم، بیماری سیستمیک و ناراحتی گوارشی از معیارهای خروج از مطالعه بودند. داده‌های مرتبط با سن مادر، علت نازایی و تعداد جنین در پرسشنامه‌های تهیه‌شده با هدف جمع‌آوری داده‌ها مرتبط با اهداف طرح پژوهش ثبت گردیدند.

بیماران با روش پروتکل طولانی مدت تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفتند. از بیماران در شروع سیکل عمق رحمی گرفته شد. بیماران از ابتدای سیکل پیشین تحت درمان با آسپرین ۸۰ mg و فولیک اسید ۱ mg بودند و به‌علاوه در طی آن نیز کپسول داکسی‌سایکلین ۱۰۰ mg به مدت ۱۰ روز و هر ۱۲ ساعت دریافت کرده بودند و با شروع عادت ماهیانه بیماران تحت دریافت روزانه یک عدد قرص ضد حاملگی قرار گرفتند. آگونیست‌های هورمون محرک گونادوتروپین (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) سوپرفکت (Superfact, Sanofi, Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, German) به مقدار ۵۰ خط از سرنگ انسولین، از شش روز مانده به عادت ماهیانه شروع شد. وقتی قرص ضد حاملگی به ۲۱ عدد رسید، قرص قطع شد و با شروع عادت ماهیانه در روز دوم عادت، دوز سوپرفکت نصف شد و ابتدا با گنادوتروپین نوترکیب معادل گنال F (Gonal F, Serono, Germany) زیرجلدی و هفته بعدی با گنادوتروپین انسانی منوپزال معادل منوگون (Menogon, Ferring, Germany) تحت درمان برای ایجاد فولیکول‌های مناسب قرار گرفتند.

دوز شروع گنادوتروپین بر اساس سن، هورمون محرکه فولیکولی، سابقه قبلی لقاح خارج رحمی و تعداد فولیکول‌های آنترال تعیین می‌شود که از دو تا حداکثر شش عدد تنظیم می‌شود. فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر در روزهای مناسب تحت سنجش قرار گرفت. وقتی حداقل سه فولیکول بیش از ۱۸ mm داشتیم آمپول گنادوتروپین کوریونی انسانی (H.C.G, Choragon, Ferring, Germany) به میزان ۱۰,۰۰۰ واحد تزریق و ۳۴ ساعت بعد از تزریق هورمون گنادوتروپین

version 18 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد. $P \leq 0/05$ به منظور تایید معنادار بودن داده‌ها از نظر آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۱۹۲ بیمار تحت درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)، ۱۱ نفر سن بالای ۴۲ سال داشتند و از مطالعه خارج شدند و در مجموع ۱۸۱ نفر باقی ماند. در ۶۴ نفر به دلیل عدم پاسخ به درمان و بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انتقال فریز بوده و ۱۱۷ نفر انتقال غیر فریز بودند. جدول ۱ ویژگی‌های جمعیت‌شناختی بیماران شامل توزیع سنی، سابقه لقاح خارج رحمی پیشین، سال‌های نازایی، نوع و علت ناباروری و تعداد جنین منتقل شده را نشان می‌دهد.

توزیع فراوانی رخداد شیمیایی حاملگی (مثبت شدن β HCG)، حاملگی بالینی (مشاهده قلب جنین در سونوگرافی)، حاملگی خارج رحمی (Ectopic pregnancy, EP) (بر کل موارد β HCG مثبت)، سقط تا زمان پیدایش قلب جنین در شش هفته (موارد سقط بر موارد β HCG مثبت با حاملگی داخل رحم)، سقط تا ۲۰ هفته (موارد سقط

بیماران به‌طور کامل توضیح داده شد. تمام شرکت‌کنندگان پس از دریافت رضایت وارد طرح شدند. بر اساس قانون همه یا هیچ مصرف پردنیزولون از زمان لقاح تا هفته دو بارداری تأثیری بر جنین ندارد.^{۲۴}

طرح حاضر با کد اخلاقی ۹۲۹۸ در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تصویب و با کد IRCT2014111213421N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت گردید. پیگیری پیامدهای حاملگی از جمله رخداد حاملگی، پیدایش قلب جنین و سقط، در فرم‌های مورد بررسی نگارینه گردید. پس از آن به‌منظور بررسی تأثیر پردنیزولون بر پیامدهای بارداری، ابتدا رخداد (بروز) هر یک از پیامدها محاسبه شده به‌منظور اطمینان از عدم تفاوت موجود بر اساس نوع انتقال جنین رخداد پیامدهای مورد بررسی در گروه انتقال جنین به‌شکل تازه و فریز نیز با یکدیگر مقایسه شد.

در ارایه ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی از جداول، نمودارهای فراوانی و آماره‌های توصیفی (میانگین و انحراف معیار) استفاده شده و در مقایسه پیامدهای مورد بررسی در گروه انتقال جنین به‌شکل تازه و فریز از Chi-square test و در صورت نیاز از Fisher's exact test استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS software

جدول ۱: توزیع ویژگی‌های بیماران کاندید درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم دریافت‌کننده پردنیزولون

| متغیر | میانگین \pm انحراف معیار | متغیر | فراوانی (درصد) |
|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------|
| سن | ۳۰/۴۲ \pm ۶/۰۷ | علت ناباروری (%) | |
| مدت ناباروری | ۷/۶۹ \pm ۵/۵۴ | مردانه | ۹۱ (۵۴/۹) |
| سابقه IVF پیشین | ۰/۵۷ \pm ۰/۹۲ | زنانه | ۳۶ (۲۱) |
| تعداد جنین منتقل شده | ۴/۶۰ \pm ۱/۱۰ | مردانه و زنانه | ۱۲ (۶/۶) |
| | | فراوانی (درصد) | |
| سن | کمتر از ۲۰ | نوع ناباروری | اولیه |
| | ۲۰-۲۹ | | ۱۵۳ (۸۴/۵) |
| | ۳۰-۳۹ | | ۲۸ (۱۵/۵) |
| | ۴۰-۴۲ | سابقه IVF پیشین | بدون سابقه |
| | | | ۱۷ (۶۶/۶) |
| درجه جنین منتقل شده | | | یک بار |
| گرید A | ۱۳۸ (۴۴/۷) | | ۳۷ (۲۰/۴) |
| گرید B | ۱۲۴ (۴۰/۱) | تعداد جنین منتقل شده | دو بار و بیشتر |
| گرید C | ۴۷ (۱۵/۲) | | ۲۷ (۱۴/۹) |
| | | | ۱-۲ جنین |
| | | | سه جنین |
| | | | چهار |
| | | | ۸۷ (۴۸/۱) |
| | | | ۶۲ (۳۴/۳) |

جدول ۲: توزیع فراوانی پیامدهای باروری در کل بیماران و زنان زیر ۴۰ سال دریافت کننده پردنیزولون

| زنان زیر ۴۰ سال | | مجموع بیماران | |
|-----------------|------------------------|----------------|------------------------|
| فراوانی (درصد) | پیامد مورد بررسی | فراوانی (درصد) | پیامد مورد بررسی |
| ۸۳(۵۰/۳) | حاملگی شیمیایی (%) | ۸۷(۴۸/۱) | حاملگی شیمیایی (%) |
| ۷۶(۴۶/۱) | حاملگی کلینیکی (%) | ۸۰(۴۴/۲) | حاملگی کلینیکی (%) |
| ۲(۲/۴) | حاملگی خارج رحمی (%) | ۲(۲/۳) | حاملگی خارج رحمی (%) |
| ۵(۶/۲) | سقط پیش از شش هفته (%) | ۵(۵/۹) | سقط پیش از شش هفته (%) |
| ۱۰(۱۲/۳) | سقط پیش از ۲۰ هفته (%) | ۱۱(۱۲/۹) | سقط پیش از ۲۰ هفته (%) |
| ۲۵(۳۲/۹) | چندقلویی (%) | ۲۶(۳۲/۵) | چندقلویی (%) |

جدول ۳: مقایسه پیامدهای باروری بر اساس نوع جنین در بیماران دریافت کننده پردنیزولون تحت درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم

| P | نوع جنین | | پیامد مورد بررسی |
|-------|----------|----------|------------------------|
| | غیر فریز | فریز | |
| ۰/۱۸ | ۵۲(۴۴/۴) | ۳۵(۵۴/۷) | حاملگی شیمیایی (%) |
| ۰/۵۹ | ۵۰(۴۲/۷) | ۳۰(۴۶/۹) | حاملگی کلینیکی (%) |
| *۰/۱۵ | ۰(۰) | ۲(۵/۷) | حاملگی خارج رحمی (%) |
| *۰/۱۱ | ۵۰(۹۶/۲) | ۳۰(۸۵/۷) | سقط پیش از شش هفته (%) |
| *۰/۷۴ | ۴۶(۸۸/۵) | ۲۸(۸۴/۸) | سقط پیش از ۲۰ هفته (%) |
| ۰/۳۸ | ۱۸(۳۶) | ۸(۲۶/۷) | چندقلویی (%) |
| | ۱۱۷ | ۶۴ | کل |

* بر اساس Fisher's exact test. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

معناداری با یکدیگر نداشتند (در مقایسه درصد حاملگی شیمیایی $P=0/18$ ، درصد حاملگی کلینیکی $P=0/59$ ، حاملگی خارج رحمی $P=0/15$ ، بروز سقط پیش از شش هفته $P=0/11$ ، بروز سقط پیش از ۲۰ هفته $P=0/74$ و حاملگی چندقلویی $P=0/38$).

بحث

پژوهش حاضر با در نظر گرفتن مکانیسم عملکردی کورتیکواستروئیدها

عنوان شده بر موارد β HCG مثبت با حاملگی داخل رحم) و چندقلویی (تعداد قل مشاهده شده بر تعداد حاملگی داخل رحم) و تعداد جنین در زنان با حاملگی داخل رحمی در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۳ کلیه پیامدهای بارداری را پس از خارج کردن گروه سنی بالای ۴۰ سال و در زنان زیر ۴۰ سال بیان می کند. جدول ۴ مقایسه پیامدهای باروری بر اساس نوع جنین در بیماران دریافت کننده پردنیزولون تحت درمان به روش ICSI نشان می دهد. پیامدهای باروری بر اساس نوع جنین منتقل شده و فریز یا غیر فریز بودن آن تفاوت

در مراحل مختلف جایگزینی جنین، پذیرش رحمی و درجات پاسخ سیستم ایمنی بدن و با هدف بررسی اثربخشی این درمان بر پیامدهای باروری در زنان نازای تحت ICSI انجام شد.

در این مطالعه فراوانی رخداد حاملگی شیمیایی که به صورت β HCG مثبت نشان داده شده عدد $48/1\%$ در بیماران دریافت‌کننده پردنیزولون می‌باشد. میزان رخداد حاملگی در آمار گزارش‌شده توسط سازمان ثبت احوال آمریکا، $35/4\%$ بوده است^۳ و همچنین در مطالعه‌ای توصیفی-تحلیلی انجام شده در مرکز ناباروری کوثر ارومیه و توسط Hajshafiha در همین مرکز ناباروری، میزان رخداد حاملگی $31/7\%$ گزارش شده است که البته $2/7\%$ افراد بالای ۴۰ سال دارند.^{۱۹} این اعداد نشان می‌دهد میزان رخداد حاملگی شیمیایی با اضافه شدن پردنیزولون نسبت به آمار پیشین داخلی و خارج کشور افزایش به‌طور تقریبی 13% داشته است. هرچند باید اضافه کرد که در آمار پژوهش‌های گفته‌شده، تمامی گروه‌های سنی در محاسبات آماری لحاظ شده‌اند که البته ریت حاملگی در گروه‌های سنی بالای ۴۰ سال جداگانه گزارش نشده، ولی در بررسی حاضر گروه سنی زیر ۴۰ سال و در کل تا ۴۲ سال به تفکیک گزارش شده است.

پژوهش‌های مداخله‌ای مشابه با اضافه شدن پردنیزولون شامل مطالعه Hasegawa و Ubaldi که هر دو با دوز پردنیزولون 10 mg/kg در روز و در زنان زیر ۴۰ سال بود. بنابراین کلیه مقایسه‌ها با نتایج این پژوهش در افراد زیر ۴۰ سال انجام شد که در جدول ۳ آمده است. رخداد حاملگی شیمیایی در گروه پردنیزولون، در مطالعه Hasegawa $59/5\%$ و در مطالعه Ubaldi 49% بود. درصد حاملگی شیمیایی با اضافه شدن پردنیزولون به درمان نسبت به مطالعه Hasegawa 9% کمتر و با Ubaldi به‌طور تقریبی مشابه بود. باید اضافه کرد بیماران نازا، سن زیر ۴۰ سال و دوز پردنیزولون در این دو مطالعه بالاتر از پژوهش حاضر است، که شاید علت بالاتر بودن درصدها در این مطالعات باشند.^{۲۱،۲۰}

در این مطالعه رخداد حاملگی کلینیکی که با مشاهده قلب جنین می‌باشد $44/2\%$ بود و در پژوهش پیشین انجام‌شده توسط Hajshafiha و همکاران، میزان رخداد حاملگی کلینیکی 26% گزارش شده بود^{۱۹} که بهبود رخداد حاملگی کلینیکی مشهود است، که مطرح‌کننده افزایش تجربه در اقدامات درمانی و نیز لزوم تحقیقات آماری تازه است.

پژوهش‌های مداخله‌ای که در آنها اضافه شدن پردنیزولون روی پیامدهای باروری بررسی شدند شامل مطالعه Hasegawa، Ubaldi و Revelli به‌ترتیب با دوز پردنیزولون 10 ، 10 ، 10 و $0/5 \text{ mg/kg}$ در روز بود به‌علاوه همان‌طور که از پیش گفته شد گروه‌های سنی بالای ۳۹ سال از مطالعه Ubaldi و بالای ۴۰ سال از مطالعه Revelli، Hasegawa و Forges خارج شده‌اند بنابراین مقایسه پیامدها با نتایج این پژوهش، در محدوده سنی مشابه انجام می‌شود که در جدول ۳ آمده است که با نتایج این پژوهش به‌صورت مقابل قابل مقایسه است. عدد $46/1\%$ در بیماران تحت تاثیر پردنیزولون از مطالعه حاضر است و قابل مقایسه با اعداد $50/5\%$ در مطالعه Revelli، $40/6\%$ در مطالعه Hasegawa، $46/5\%$ در مطالعه Ubaldi، $38/8\%$ در مطالعه Forges می‌باشد. درصد حاملگی کلینیکی با اضافه شدن پردنیزولون به درمان نسبت به مطالعه Hasegawa و Forges بالاتر بود ولی از درصد حاملگی در مطالعه Ubaldi و Revelli کمتر بود. لازم به توضیح است که دوز پردنیزولون مصرفی در این چهار مطالعه بیشتر از مقدار دریافتی مطالعه حاضر است که وجود نتایج بهتر را در مطالعه Ubaldi و Revelli نسبت به پژوهش ما می‌تواند تا حدودی توجیه کند. به هر صورت نتایج تمامی پژوهش‌های بالا نشان‌دهنده بهبود ریت حاملگی شیمیایی و کلینیکی با افزودن پردنیزولون بود.^{۲۲-۲۰}

در مطالعه حاضر فراوانی حاملگی خارج رحمی در بیماران β HCG مثبت با دریافت پردنیزولون $2/3\%$ بود. بر اساس متون علمی، حاملگی خارج رحمی در حاملگی‌های طبیعی $0/5\%$ الی 1% است و در حاملگی‌های حاصل از فناوری‌های کمک باروری $5-2\%$ گزارش شده است.^{۲۳} در مطالعه Ubaldi و همکارانش میزان حاملگی خارج رحمی در گروه پردنیزولون $2/6\%$ است که نتایج این پژوهش نیز با آمار پیشین مطابق است و بیان می‌کند مصرف پردنیزولون اثر معناداری در افزایش یا کاهش حاملگی خارج رحمی ندارد.^{۲۱}

گفتنی است که در پژوهش‌های پیشین انجام‌شده، بررسی تداوم حاملگی تا زمان پیدایش قلب جنین به‌صورت یک متغیر جداگانه کمتر مورد بررسی قرار گرفته است و این مطالعه با تفکیک تداوم حاملگی تا زمان شش هفته و پس از شش هفته گامی نو در بررسی تاثیرگذاری پردنیزولون روی نحوه تداوم بارداری برداشته است. به‌علاوه در آمار گزارش‌شده داخل کشور و مرکز ناباروری کوثر هم در جایی اشاره به درصد سقط پیش از پیدایش قلب جنین نشده است

سقط پس از شش هفته لازم است مطالعات بیشتری انجام گیرد. این مسئله نشان می‌دهد در افراد دریافت‌کننده پردنیزولون تداوم بارداری تا شش هفته اثر پیشگویی‌کننده قابل‌اعتمادی در بیان تداوم حاملگی تا ۱۲ هفته نخواهد داشت.

فراوانی رخداد چندقلویی در زنان دریافت‌کننده پردنیزولون ۳۲/۵٪ است. مطالعه انجام‌گرفته توسط Hajshafiha درصد بروز چندقلویی ۳۳/۴٪ بوده همچنین در نتایج گزارش‌شده توسط Revelli و همکارانش نیز رخداد، دوقلویی در زنانی که تحت دریافت پردنیزولون بودند، ۲۶/۵٪ بوده است و بیشتر از دوقلویی ذکر نشده بود.^{۲۲} اعداد فوق اختلاف قابل‌توجهی را نشان نمی‌دهد که در واقع مطرح‌کننده این احتمال است که تاثیر پردنیزولون در افزایش بقای حاملگی تا شش هفته، مربوط به اثربخشی این دارو در بهبود بقای حاملگی‌های دو یا چندقلویی نبوده است. نتایج حاصل از این پژوهش بیان می‌کند، پردنیزولون با افزایش درصد رخداد حاملگی و کاهش سقط قابل‌استفاده در پروتکل‌های درمانی تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم می‌باشد.

یافته‌های مثبت این مطالعه با توجه به ناشناخته‌های فراوان در فناوری‌های کمک باروری، لزوم انجام پژوهش‌های گسترده‌تر و با حجم نمونه بیشتر را مطرح می‌کند.

سپاسگزاری: نتایج عنوان‌شده در مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی مقطع پزشکی عمومی، خانم دکتر نوا مقدسیان نیایکی تحت عنوان "بررسی اثر پردنیزولون در موفقیت نتایج تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در زنان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری کوثر ارومیه" مقطع انترنی در سال ۱۳۹۲ با شماره ثبت ۹۶-۹۶-۰۳-۹۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی/ مرکز تحقیقات بهداشت باروری اجرا شده است. بدون تردید انجام پژوهش حاضر بدون همکاری بیمارارن مراجعه‌کننده به بخش ناباروری کوثر، همکاران محترم این بخش، آقای یعقوب دلدار، خانم نازیلا کیارنگ و خانم ناهید اسدی و مرکز تحقیقات بهداشت باروری قابل اجرا نبوده، همکاران این طرح پژوهشی نهایت تشکر و قدردانی خود را از نامبردگان اعلام می‌دارند.

و تداوم بارداری را به‌صورت یک متغیر کلی تا زمان ۲۰ هفته نشان داده است. فراوانی رخداد سقط هفته شش بارداری در افراد با حاملگی داخل رحمی، در زنان دریافت‌کننده پردنیزولون ۵/۹٪ است که آماری برای مقایسه موجود نیست. فراوانی رخداد سقط تا ۲۰ هفته در افراد با حاملگی داخل رحمی، به‌میزان ۱۲/۹٪ است. همان‌طور که می‌دانید ۱۵-۱۲٪ از حاملگی‌های طبیعی و ۱۸٪ از حاملگی‌های انجام‌شده به‌روش کمک باروری تا پیش از ۲۰ هفته به سقط منجر می‌شود.^۳

در مطالعه انجام‌شده در ایران، سقط ART ۲۰٪ و در مطالعه Hajshafiha ۳۰/۱٪ است.^{۲۴،۱۹} درصدهای به‌دست‌آمده نسبت به آمار داخلی و خارجی بهبودی ۱۷-۵٪ را نشان داد که نشان‌دهنده لزوم انجام مطالعات آماری جدیدتر در مراکز ناباروری و نیز افزایش فرهنگ پذیرش و پیگیری درمانی در بیمارارن است. در مقایسه این پژوهش با انواع بررسی‌های مداخله‌ای مشابه با دریافت پردنیزولون و با لحاظ کردن محدوده سنی تا ۴۰ سال (جدول ۳) ۱۲/۳٪ از مطالعه حاضر، در مقابل ۱۶/۳٪ در مطالعه Revelli، ۱۶/۷٪ در Ubaldi، ۱۲٪ در Forges قرار می‌گیرد که نتایج اضافه شدن پردنیزولون در مطالعه ما با نتایج Forges به‌طور تقریبی مشابه است و از درصد سقط در مطالعه Revelli و Ubaldi ۴٪ بهتر بود^{۲۲،۲۱،۱۸} این نتایج مطرح‌کننده کاهش رخداد سقط نسبت به سایر تحقیقات مشابه است هرچند دوز داروی کمتری دریافت کرده‌اند.

در این مطالعه تفکیک تداوم حاملگی تا زمان پدیدار شدن قلب جنین (شش هفته) و سپس از شش هفته تا ۱۲ هفته انجام شد. با بررسی نتایج آماری مشخص می‌شود که در زنان دریافت‌کننده پردنیزولون، ۶۰٪ آمار سقط پس از شش هفته حاملگی رخ می‌دهد. در واقع این مساله نشان می‌دهد قسمت بیشتر تاثیرگذاری پردنیزولون در کاهش درصدی سقط یا در واقع مرحله تعیین‌کننده تاثیرگذاری پردنیزولون در کاهش سقط مربوط به پیش از شش هفته می‌باشد که این هم از جمله نتایج مهم این مطالعه است، بنابراین برای کاهش

References

1. Berek JS, Rinehart RD, Adams Hillard PJ, Adashi EY, editors. Berek and Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 1089-92.
2. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 865-6.

3. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 1369-71.
4. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod* 2006;21(12):3036-43.
5. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(3):494-500.
6. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70(1):1-15.
7. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):731-46.
8. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 2004;25(3):341-73.
9. Ledee-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat G. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure. *Fertil Steril* 2005;83(3):598-605.
10. Miko E, Manfai Z, Meggyes M, Barakonyi A, Wilhelm F, Vamagy A, et al. Possible role of natural killer and natural killer T-like cells in implantation failure after IVF. *Reprod Biomed Online* 2010;21(6):750-6.
11. Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-Rosso F, Bene MC, Faure GC. Ovary antibodies after IVF. *Lancet* 1990;335(8691):723.
12. Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-May F, Béné MC, Faure GC. Anti-ovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation. *J Reprod Fertil* 1992;96(1):213-8.
13. Cohen J, Malter H, Elsner C, Kort H, Massey J, Mayer MP. Immunosuppression supports implantation of zona pellucida dissected human embryos. *Fertil Steril* 1990;53(4):662-5.
14. Forges T, Monnier-Barbarino P, Guillet-May F, Faure GC, Bene MC. Corticosteroids in patients with antiovarian antibodies undergoing in vitro fertilization: a prospective pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(9):699-705.
15. Polak de Fried E, Blanco L, Lancuba S, Asch RH. Improvement of clinical pregnancy rate and implantation rate of in-vitro fertilization-embryo transfer patients by using methylprednisone. *Hum Reprod* 1993;8(3):393-5.
16. Hill JA. Immunological mechanisms of pregnancy maintenance and failure: a critique of theories and therapy. *Am J Reprod Immunol* 1990;22(1-2):33-41.
17. Kemeter P, Feichtinger W. Prednisolone supplementation to Clomid and/or gonadotrophin stimulation for in-vitro fertilization: A prospective randomized trial. *Hum Reprod* 1986;1(7):441-4.
18. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York, NY McGraw-Hill; 2010. p. 312-4.
19. Hajshafiha M, Salarilac SH, Rafie S, Kiarang N, Ketabati F. Investigation the association between age, cause of infertility, and number of embryo transferred with ectopic pregnancy and multiple pregnancy in infertile couples under intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment. *J Guilan Univ Med Sci* 2011;20(78):8-15.
20. Hasegawa I, Yamamoto Y, Suzuki M, Murakawa H, Kurabayashi T, Takakuwa K, et al. Prednisolone plus low-dose aspirin improves the implantation rate in women with autoimmune conditions who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;70(6):1044-8.
21. Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Anniballo R, Iacobelli M, Cobellis L, et al. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod* 2002;17(6):1544-7.
22. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Massobrio M, Holte JG, et al. Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2008;90(5):1685-91.
23. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 236-1135.
24. Boozari ZA, Yusefnia R. Early abortions of ICSI. *Cell J (Yakhteh)* 2009;11(1):61. [Persian].

Clinical results of microinjection with long protocol and prednisolone addition

Fariba Nanbakhsh M.D.^{1*}
Behrooz Ilkhanizadeh M.D.²
Nava Moghadasian Niaki M.D.³
Sima Oshnouei M.Sc.⁴
Pooya Mazloomi M.D.³

1- Reproductive Health Research Center, Department of Obstetric and Gynecology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

2- Department of Pathology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

3- General Practitioner, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

4- Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

* Corresponding author: Kashani St., Research center Institute of Urmia University of Medical Sciences, Reproductive Health Research Center, Urmia, Iran.
Tel: +98-44-32258770
E-mail: faribanan@yahoo.com

Abstract

Received: 01 Jul. 2014 Accepted: 07 Feb. 2015 Available online: 11 Mar. 2015

Background: Last decades, we have observed major improvements in treating infertility by using microinjection. However, reduction in abortion or increase in fertility has not been significant. It seems use of corticosteroids improves clinical outcomes during assisted reproductive technology (ART) techniques. Therefore, this study tried to show how corticosteroids therapy improves the results of intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Methods: This semi clinical trial study without control group was included infertile women with more than one year's infertility and were candidate to ICSI which were referred to Kosar Infertility Center, Urmia University of Medical Sciences from April 2011 to September 2013. Patients received prednisolone which was started 20 mg/day from one day before embryo transfer to 7 days, then for 2 days more 1 tablet and stopped. Pregnancy outcomes were chemical and clinical pregnancy, ectopic pregnancy, multiple pregnancy and rate of abortion before 20 weeks. Beta human chorionic gonadotropin (β HCG) test was performed. Patients with positive pregnancy test were followed by sonography in 6, 12 weeks and 20 weeks of pregnancy.

Results: One hundred and eighty one patients entered to the study. The mean \pm SD of age and fertility duration were 30.42 \pm 6.07 and 7.69 \pm 5.54 years. The mean \pm SD of transferred embryo was 4.60 \pm 1.10 and embryo grading was 138 (44.7%) grade A, 124 (40.1%) grade B, 47 (15.2%) grade C, respectively. There were no significant difference between fresh/frozen embryo transfer in pregnancy outcomes ($P > 0.05$ in all of outcomes comparison). The incidence rate of biochemical pregnancy was 48.1% (87), clinical pregnancy rate with appearance of fetal heart was 44.2% (80), incidence rate of abortion before appearance of fetal heart (6 weeks) in women with intra-uterine pregnancy was 5.9% (5), incidence rate of abortion before 20 weeks was 12.9% (11). Incidence rate of ectopic pregnancy was 2.3% (2) and rate of multiple pregnancies was 32.5% (26).

Conclusion: Our study suggests that the infertile patients who receive prednisolone in ICSI cycle, had improved pregnancy outcomes. Additional confirmatory studies are needed.

Keywords: infertility, intracytoplasmic sperm injections, prednisolone, pregnancy outcomes.