مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۳۹۸، دوره ۲۱، صفحه ۳۸۹-۳۸۳

ارزیابی علل موثر بر شکست مکرر لانه گزینی جنین در درمانهای کمک باروری

زهرا بصیرت (MD)[۱]، مهدی کاشی فرد (MD)[۲]، زهرا آقایی (GP)[۳]، ترزا ماهوتی (BSc)[۱]، سید غلامعلی جورسرایی (PhD)[۱*]، معصومه گل سرخ تبار امیری (BSc)[۱]

۱-مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲- مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۳-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

دریافت: ۹۷/۹/۲۶، اصلاح: ۹۷/۱۱/۲۷، پذیرش: ۹۸/۳/۲۵

خلاصه

سابقه و هدف: علی رغم پیشرفتهای فراوان در زمینه روشهای کمک باروری، اما هنوز میزان لانه گزینی پس از انتقال جنین افزایش چشمگیری نداشته است. لذا این مطالعه به منظور بررسی برخی عوامل احتمالی موثر بر شکست مکرر لانه‌گزینی جنین (Recurrent Implantation Failure) در درمانهای کمک ناباروری انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه گذشته نگر بر روی ۸۰ بیمار نابارور با حداقل سابقه ۳ بار شکست در لانه گزینی جنین(RIF) پس از درمانهای کمک ناباروری، مراجعه کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بابل طی سالهای ۹۶-۱۳۹۲ انجام شد. ۸۰ نفر از خانمهایی که با انجام یک نوبت انتقال جنین در IVF باردار شدند نیز بعنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. متغیرهای مربوط به ناباروری، اختلالات اندوکرین و آندومتریوز ثبت و اثر آن بر شکست مکرر لانه‌گزینی جنین در دو گروه مقایسه شد.

یافته ها: میانگین BMI بیماران گروه مورد ۲۶/۳۹±۳/۶۳ و گروه شاهد ۲۶/۷۷±۴/۴۹ بوده است. شاخص توده بدنی (BMI) بالاتر از ۳۰ بطور معنی داری موجب افزایش خطر شکست مکرر لانه گزینی جنین شده است (p=۰/۰۰۱). بعد از تعدیل اثر سایر عوامل مداخله کننده احتمالی، احتمال خطر(Odds ratios) چاقی بر عدم لانه گزینی مکرر با CI-95% (۰/۹۱-۱/۱۹) ۱/۰۹ محاسبه شد، که معنی دار نبوده است (p=۰/۰۶). بین متغیرهای علت و نوع ناباروری، اختلالات اندوکرین، ناهنجاری‌های رحمی، آندومتریوز، تخمدان پلی کیستیک و عامل شکست مکرر لانه گزینی جنین در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که BMI، نوع و علت ناباروری، اختلالات اندوکرین، ناهنجاری‌های رحمی، آندومتریوز، تخمدان پلی کیستیک بر شکست مکرر لانه‌گزینی جنین موثر نبوده اند.

واژه های کلیدی: لانه گزینی جنین، چاقی، شاخص توده بدنی، ناباروری.

مقدمه

براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، نازایی به عدم باروری پس ازیک سال مقاربت بدون استفاده از وسایل جلوگیری از بارداری اطلاق می‌گردد(۱) در کشورهای در حال توسعه یک زوج از هر چهار زوج از مشکل ناباروری رنج می برند (۲). بر اساس علل ناباروری در دو جنس روشهای متعدد و متفاوتی از قبیل دارو درمانی و یا استفاده از تکنولوژی های کمک باروری نظیر In vitro fertilisation (IVF)، Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. IVF یکی از مرسوم ترین روشها در تکنیک کمک باروری به حساب می آید. در این روش با داروهای محرک تخمدانی، تخمدانها را تحریک به رشد تخمک می‌کنند. پس از آن تخمکهای کشیده شده از تخمدان در محیط آزمایشگاهی با اسپرمها بارور می‌شوند. تخمکهای بارور (تخمها) ۲ تا ۴ روز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری میشوند و سپس جنین ها از طریق سرویکس در رحم کاشته خواهند شد(۳). با وجود پیشرفت تکنولوژی در زمینه درمان ناباروری در روش IVF میزان موفقیت لانه گزینی بین ۲۶ تا ۴۵ درصد متغیر می‌باشد (۴). سالها پس از استفاده گسترده از تکنیک های کمک باروری و به خصوص IVF ، حالت پاتوفیزیولوژیک مهمی در ناباروری آزمایشگاهی شناسایی گردید که شامل شکست های پیاپی در ایجاد حاملگی پس از انتقال جنین است که این وضعیت تحت عنوان شکست مکرر لانه گزینی (RIF) نامیده می شود. علت های مختلفی می تواند موجب شکست مکرر لانه گزینی شود که از آن جمله می توان به فاکتورهای مادری مثل اختلالات رحمی، اختلالات هورمونی و متابولیک، عفونت ها، فاکتورهای ایمونولوژیک و ترومبوفیلیا، ناهنجاری جنینی، سن مادر، مصرف سیگار، بیماری تخمدان پلی کیستیک(Polycystic ovary syndrome (PCOs)، آندومتریوز و تکنیک انتقال جنین و فاکتور شدید مردانه اشاره کرد(۵و۶). به طور کلی هیچ تعریف عمومی پذیرفته شده ای برای شکست مکررلانه گزینی جنین (RIF) وجود ندارد. بسیار سخت است که بتوان یک تعریف

این مقاله حاصل پایان نامه زهرا آقایی دانشجوی رشته پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۷۰۵۹۱۸ دانشگاه می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر سید غلامعلی جورسرایی
آدرس: بابل، خیابان شهید صالحی، مرکز تحقیقات ناباروری فاطمه زهرا (س). تلفن: ۳۲۲۷۴۸۸۲-۰۱۱
E-mail: alijorsara@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]

علمی دقیقی از RIF ارائه کرد، زیرا نه تنها مراجع مختلف در زمینه ناباروری معیارهای متفاوتی برای RIF در نظر می گیرند، بلکه بیماران با شکست مکرر لانه گزینی جنین ممکن است پاتولوژی نازایی متفاوتی از دیگر بیماران داشته باشند (۶). آخرین تعاریف شکست مکررلانه گزینی را اینگونه تعریف کرده اند که پس از ۳ بار انتقال جنین با کیفیت بالا، حاملگی حاصل نشود (۸). شناسایی پاتوفیزیولوژیک بیماران با شکست‌های مکرر لانه‌گزینی می‌تواند درمان بیماران را هدایت کند و موجب افزایش میزان موفقیت لانه گزینی و افزایش شانس باروری زوجین گردد(۷). با توجه به اهمیت موضوع و افزایش تعداد مادران با لقاح آزمایشگاهی مکرر ناموفق و از طرفی وجود تحقیقات مشابه اندک در این منطقه، لذا این مطالعه به منظور بررسی برخی عوامل احتمالی موثر در شکست مکررلانه گزینی پس از ICSI درمرکز ناباروری فاطمه زهرا(س) بابل مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه گذشته نگر پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد برروی ۸۰ زن با سابقه شکست مکررلانه گزینی (RIF) که از فروردین سال ۹۲ تا اسفند سال ۹۶ در مرکز ناباروری فاطمه الزهرا(س) بابل تحت درمان قرار گرفتند انجام شد. این مقاله مصوب دانشگاه پزشکی بابل با شماره کد اخلاق آن IR.MUBABOL.HRI.REC.۱۳۹۷.۱۱۸ می‌باشد. زنان کاندید ICSI با سابقه ۳ بار انتقال جنین ناموفق (با کیفیت بالا) بدین معنی که پس از سه بار انتقال جنین بارداری رخ نداده است (۶). در گروه مورد و ۸۰ زن نیز با وقوع بارداری موفق (مشاهده جنین زنده در سونوگرافی واژینال) در اولین دوره درمان ICSI به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. جهت انتخاب تصادفی گروه کنترل، یک شماره تصادفی از یک تا ۱۰ انتخاب و K=2 نمونه ها در نظر گرفته شدند و ۸۰ پرونده جهت مقایسه وارد مطالعه شد و در صورت شامل ناقص بودن و عدم اطلاعات پرونده، از مطالعه خارج شدند(۹).

تمامی بیماران با روش LongGnRH agonist protocol وارد درمان شده بودند. داروهای بیماران از یک شرکت تهیه شده و یک نوع بود که دوز آن بر اساس سن و BMI بیماران متفاوت بوده است. همه بیماران، ۱-۲ جنین را در روز سوم بعد از پانکچر با کیفیت A , B دریافت کردند. انتقال جنین توسط یک جنین شناس و متخصص زنان مجرب بر اساس یک روش واحد و با نوع کاتتر یکسان انجام شد. بیماران از نظر شاخص های آنترو پومتریک، (وزن، BMI)، علت نازایی، نوع نازایی، وضعیت قاعدگی، وجود میوم و آنومالی رحمی و لوله ای، سابقه بارداری قبلی، سطح هورمونهای اندوکرین(FSH ، LH، PRL، TSH)، مصرف سیگار، بیماری آندومتریوز، سندرم تخمدان پلی کیستیک، فشارخون، دیابت، اختلالات تیرویید و سایر بیماری های زمینه ای مورد بررسی قرار گرفته و اطلاعات وارد پرسشنامه شد. علت نازایی بر اساس فاکتورهای دخیل در ناباروری به چهار دسته شامل زنانه، مردانه، زنانه- مردانه و نامعلوم تقسیم بندی شد. همچنین BMI بیماران بر اساس طبقه بندی WHO به سه گروه نرمال(کم تر از ۲۵)، اضافه وزن(۲۹/۹ -۲۵)، چاقی(۳۰ و بالاتر) طبقه بندی شد(۱۰). تمامی بیماران با میوم اینترامورال با اندازه بیشتر از ۵ سانتی متر که اثر فشاری بر آندومتر داشته در ابتدامیومکتومی شده و سپس وارد سیکل درمانی شدند(۱۱). اختلالات لوله ای و رحمی نیز بر اساس یافته های هیستروسالپنگوگرافی و وجود انسداد لوله ای و یا رحم قوسی شکل (Arcuate) تعریف شد و در صورت وجود سپتوم رحمی بیماران تحت عمل هیستروسکوپی قرار گرفته و آنومالی مورد نظر رفع گردید و سپس بیمار وارد سیکل درمانی شد.

در این مطالعه نوع نازایی براساس تعریف آن شامل نازایی اولیه و نازایی ثانویه در نظر گرفته شد. نازایی اولیه به نازایی گفته می شود که در آن پس از یک سال مقاربت بدون پیشگیری حاملگی رخ ندهد و نازایی ثانویه به مواردی اطلاق می شود که در آن زن حداقل یک بار سابقه حاملگی داشته ولی اکنون قادر به باروری نمی باشد (۱۲). اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS 18 و آزمون‌های تی تست، کای اسکوار و رگرسیون لجستیک آنالیز شدند و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۸۰ نفر از بیماران با سابقه شکست مکررلانه گزینی و ۸۰ نفر به عنوان گروه کنترل از بیمارانی که با اولین ICSI حاملگی موفق داشتند، شرکت کردند. میانگین سنی گروه مطالعه ۵/۲۷±۲۹/۴۲ سال و میانگین سنی بیماران گروه کنترل ۵/۵۴±۳۰/۵۲ سال بوده است که کم ترین سن ۲۰ سال و بیشترین آن ۴۳سال بوده است. میانگین BMI بیماران گروه مطالعه ۳/۶۳±۲۶/۳۹ و در گروه کنترل ۴/۴۹±۲۶/۷۷ بوده که کم‌ترین وزن ۴۵ کیلوگرم و بیشترین آن ۹۸ کیلوگرم بوده است. بعد از طبقه بندی BMI بیماران، احتمال بروز عدم موفقیت چندباره افراد چاق در درمان های کمک باروری بالاتر بوده است و این رابطه به لحاظ آماری معنی دار بوده است($p=۰/۰۰۱$). در مورد سایر متغیرها، اختلاف معنی داری بین گروه مطالعه و شاهد مشاهده نشد (جدول ۱). بین سطح FSH، LH، PRL و TSH در دو گروه مطالعه و کنترل هم تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۱. بررسی ویژگی های اولیه ی بیماران در دو گروه مورد مطالعه و کنترل

متغیر	گروه مطالعه تعداد(درصد)	کنترل تعداد(درصد)	P-value
طبقه بندی بیماران بر اساس BMI			
نرمال	۳۲(۴۰)	۲۵(۳۱/۲)	۰/۰۰۱
اضافه وزن	۲۶(۳۲/۵)	۴۴(۵۵)	
چاق	۲۲(۲۷/۵)	۱۱(۱۳/۸)	
علت ناباروری			
مرد	۳۸(۴۷/۵)	۴۰(۵۰)	۰/۹۲
زن	۱۳(۱۶/۲)	۱۵(۱۸/۸)	
نامعلوم	۷(۸/۸)	۶(۷/۵)	
هر دو	۲۲(۲۷/۵)	۱۹(۲۳/۷)	
نوع ناباروری			
اولیه	۵۸(۷۲/۵)	۵۹(۷۳/۸)	۰/۸۵
ثانویه	۲۲(۲۷/۵)	۲۱(۲۶/۳)	
الگوی قاعدگی			
منظم	۶۵(۸۱/۳)	۶۴(۸۰)	۰/۸۴
نامنظم	۱۵(۱۸/۷)	۱۶(۲۰)	

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]

جدول ۲. بررسی سطوح هورمونی به تفکیک دو گروه مورد مطالعه و کنترل

متغیر	گروه	مطالعه Mean±SD	کنترل Mean±SD	P-value
FSH(mIU/ml)		۶/۷۱± ۳	۶/۷۶±۲/۹۹	۰/۹۲
LH(mIU/ml)		۶/۶۹±۴/۶۸	۶/۴۳±۵/۲	۰/۷۴
PRL(mIU/L)		۸۴/۸۸±۱۴/۵	۸۱/۰۱±۱۵/۵	۰/۷۳
TSH(mIU/ml)		۳/۱۳±۸/۹۵	۳/۴۹±۸/۷۲	۰/۸

جدول ۳ نشان می دهد که بین میوم، اختلالات رحمی لوله ای، آندومتریوز، سندرم تخمدان پلی کیستیک، دیابت، فشارخون بالا و اختلال عملکرد تیروئید با شکست مکررلانه گزینی جنین رابطه آماری معنی داری مشاهده نشد.(جدول ۳). در آنالیز داده ها برای مقایسه میانگین شاخص توده بدنی در گروههای مختلف با استفاده از آزمون رگرشن باینری (Binary regression) با واردکردن مخدوش کننده‌های احتمالی (علت و نوع ناباروری، الگوی قاعدگی، میوم، اختلالات لوله ای و رحمی ، آندومتریوز ، سندرم تخمدان پلی کیستیک و دیابت و فشارخون بالا و اختلال عملکرد تیروئید) و حذف اثر آنها، میانگین وزن برحسب فوق تعدیل شد. نتایج نشان داد که با حذف مخدوش کننده ها احتمال خطر(Ratio Odds) توده بدنی بر شکست مکررلانه گزینی با محاسبه فاصله اطمینان ۹۵٪ (۱/۱۹-۰/۹۱) ۱/۰۹ می باشد که معنی دار نبوده است (p=۰/۰۶).

جدول ۳. مقایسه ویژگی های بیماران در دو گروه مطالعه و کنترل

متغیر	گروه	مطالعه تعداد(درصد)	کنترل تعداد(درصد)	P-value
میوم	دارد	۶(۷/۵)	۷(۸/۸)	۰/۷۷
	ندارد	۷۴(۹۲/۵)	۷۳(۹۱/۲)	
اختلالات لوله ای و رحمی	دارد	۱۶(۲۰)	۱۹(۲۳/۸)	۰/۷۰
	ندارد	۶۴(۸۰)	۶۱(۷۶/۲)	
آندومتریوز	دارد	۵(۶/۳)	۳(۳/۸)	۰/۴۷
	ندارد	۷۵(۹۳/۷)	۷۷(۹۶/۲)	
سندرم تخمدان پلی کیستیک	دارد	۱۸(۲۲/۵)	۲۶(۳۲/۵)	۰/۱۶
	ندارد	۶۲(۷۷/۵)	۵۴(۶۷/۵)	
دیابت	دارد	۲(۲/۵)	۳(۳/۸)	۰/۶۵
	ندارد	۷۸(۹۷/۵)	۷۷(۹۶/۲)	
فشارخون (≥۱۴۰/۹۰ mmHg)	دارد	۲(۲/۵)	۲(۲/۵)	۱
	ندارد	۷۸(۹۷/۵)	۷۸(۹۷/۵)	
اختلال عملکرد تیروئید	دارد	۱۰(۱۲/۵)	۹(۱۱/۳)	۰/۸
	ندارد	۷۰(۸۷/۵)	۷۱(۸۸/۷)	

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تحلیل آماری اولیه به وضوح نشان داد که چاقی بطور معنی داری موجب شکست مکرر سیکلهای ART می گردد، ولیکن بعد ازاصلاح اثر سایر متغیر های مداخله گر احتمالی رابطه ای بین BMI وعدم موفقیت بیماران با سابقه شکست مکررلانه گزینی وجود نداشت. نتایج مطالعه حاضر با نتایج چند مطالعه انجام شده همخوانی دارد که ارتباط معنی داری بین شاخص توده بدنی و شکست مکرر سیکلهای IVF مشاهده نکردند(۱۳). حتیKupka و همکاران بالاترین میزان موفقیت در انتقال جنین در دوره های ICSI را در زوج هایی یافتند که در آن شوهر و زن هر دو چاق بوده و کمترین میزان موفقیت وقتی بود که فقط زن چاق بوده است. تجزیه و تحلیل داده های آنها نشان می دهد که ترکیبی از یک مرد نسبتا"چاق و زن با وزن طبیعی با میزان موفقیت در IVF و ICSI رابطه مثبت دارد. این ترکیب بیشتر احتمال دارد در زوج هایی با وضعیت اجتماعی بالاتر یافت شود. بنابراین، میزان بارداری افزایش یافته در این گروه نیز ممکن است به عوامل دیگر مانند کیفیت زندگی مرتبط با وضعیت اجتماعی بالاتر مرتبط باشد(۱۴). یکی از محدودیت های این مطالعه عدم دسترسی به میزان سواد و درآمد اقتصادی شرکت کنندگان در پرونده هایشان بوده که به عنوان یک مداخله گر، مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

مطالعات زیر هم نتیجه مطالعات ما را تایید نمی کند. Luke و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که BMI بالاتر با میزان بروز کمتر حاملگی بالینی همراه بود. البته در مطالعه Luke و همکاران مخدوش کننده های دیگری مثل تنها نژاد و قومیت به عنوان مخدوش کننده اثر BMI بر شکست مکررلانه گزینی جنین در نظر گرفته شد (۱۵). در مطالعه Bellver و همکاران نشان داده شد، اگرچه از نظر تعداد اووسیت های بدست آمده، موفقیت لقاح و حتی تعداد امبریوهای منتقل شده، تفاوت معنی داری بین گروههای مورد بررسی وجود ندارد، ولی میزان بروز لانه گزینی، حاملگی و تولد نوزاد زنده در گروه با شاخص توده بدنی بالا بطور معنی داری کاهش می‌یابد(۱۶). عامل مهم دیگری که در بروز شکست مکرر لانه گزینی در مطالعات مختلف در مورد آن بحث می‌شود و بعنوان یک عامل همراه با شاخص توده بدنی بالا موجبات شکستهای پیاپی لانه گزینی را فراهم می‌کند، مصرف سیگار است. متاسفانه در مطالعه ما بیماران خانم احتمالا بخاطر فرهنگ شرم اجتماعی موجود، پاسخ درست و دقیقی به مصرف دخانیات ندادند.

ولی در مطالعات متعددی نشان داده است که ترک سیگار می تواند اثرات بسیار مفیدی بر موفقیت لانه گزینی در موارد شکستهای مکرر IVF داشته باشد. Waylen و همکاران در یک متاآنالیز با بررسی ۱۷ مطالعه نشان دادند که بروز تولد به ازای هرسیکل در زنان سیگاری به طور معنی داری پایین‌تر از زنان غیرسیگاری بوده و بروز شکست IVF به طور معنی داری در زنان سیگاری بالاتر بوده است (۱۷). نتایج این مطالعه نشان داد که هیچکدام از دو عامل نوع ناباروری و جنس(زن و مرد) نمی تواند نقش مهمی در بروز شکست مکرر در IVF داشته باشد. همچنین قاعدگی منظم یا نامنظم نیز تاثیری بر بروز شکست مکرر نداشته است. میوم های رحمی همواره منشا اختلالات ژنیکولوژیک در زنان بوده اند. در مطالعه حاضر ۷/۹٪ زنان گروه مطالعه و ۸/۸٪ زنان گروه کنترل دچار میومهای رحمی بوده اند که این اختلاف معنی دار نبوده است. Farhi و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که میومهای رحمی فقط وقتی می توانند بر نتایج IVF تاثیرگذار باشند که فضای رحم در اثر میوم به طور کامل تغییر شکل داده باشد(۱۸). در مطالعه حاضر میوم های بزرگ و یا میوم هایی که اثر فشاری بر آندومتر داشتند و یا موجب تغییر شکل فضای رحم می شدند، قبل از ورود افراد به سیکل درمانی میوم برداشته شد که احتمالا به همین دلیل اختلاف در دو گروه معنی دار نشده است. همچنین در این مطالعه ۲۵٪ افراد گروه کنترل و ۷/۵٪ افراد گروه مطالعه، اختلالات لوله ای و اختلال رحمی در حد رحم قوسی شکل(Arcuate) داشتند، ولی اختلاف آنها به

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]

لحاظ آماری معنی دار نبود. در مطالعه حاضر، بیمارانی که سپتوم رحمی در آنها توسط ارزیابی های قبل ازART تشخیص داده شده بود توسط هیستروسکوپی سپتوم رحمی برداشته شد. اکثر مطالعات انجام شده در مورد سپتوم رحمی کوچک بوده و بصورت کارآزمایی بالینی وسیع مطرح نشده است(۱۳). در یک مطالعه، Moini و همکاران نشان دادند که اختلالات ساختاری شامل رحم Arcuate، دوشاخ و رحم سپتوم دار در ۱۰/۹ درصد موارد شکست مکرر لانه گزینی یافت می‌شود(۱۹).

Mollo و همکاران نشان دادند که برداشتن سپتوم رحمی بطور معنی داری موجب بهبود نتایج باروری می شود که نشان از نقش مهم آنومالی رحمی در شکست مکرر لانه گزینی دارد(۲۰). در مطالعه ما ۳/۸٪ افراد گروه کنترل و ۶/۳٪ گروه مطالعه بیماران اندمتریوز بودند که دچار شکست سیکلهای IVF شدند. اگرچه میزان شکست در گروه آندومتریوز بالاتر بود ولی این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. Bukulmez و همکاران در مطالعه نشان دادند که هیچ اختلاف معنی داری در میزان عدم موفقیت سیکل هایIVF بین گروه آندومتریوز و گروه کنترل وجود ندارد. همچنین تعداد اووسیت های بدست آمده، میزان موفقیت لقاح، تعداد و کیفیت امبریوهای منتقل شده نیز بین دو گروه مطالعه و مقایسه مشابه بود و اختلاف معنی داری نداشت. آنها نتیجه گیری کردند که وجود و وسعت آندومتریوز بر میزان لانه گزینی و حاملگی بالینی در بیماران تحت IVF تاثیری ندارد(۲۱). Lutuc و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که برای موارد مقاوم آندومتریوز از IVF استفاده می شود ولی میزان شکست لانه گزینی بالاست (۲۲).

در این مطالعه دیابت، فشار خون بالاو بیماری تیروئیدی و هایپر پرولاکتینمی نیز بین گروه‌های کنترل و مطالعه تفاوت معنی داری نداشت. اگر چه بیشتر به این علت که بیماران هر دو گروه در طی ICSI مورد درمان اختلالات فوق قرار گرفته بودند. در مطالعه Baker و همکاران نیز نشان داده شد که غیرطبیعی بودن سطح TSH با احتمال بالاتر شکست باروری همراه است، اگرچه اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبوده است.مطالعات جدیدتر بر روی نقش AntiTPO Ab متمرکز شده اند(۲۳). همچنین در مطالعه ای که بر روی افراد با سقط مکرر انجام شد، هایپر پرولاکتینمی هم از علل موثر بر سقط مکرر بوده است(۲۴). در بررسی سندرم تخمدان پلی کیستیک و نقش آن بر شکست مکرر لانه گزینی جنین، نتایج مطالعه ما نشان داد که وجود PCOs به طور معنی داری موجب افزایش شکست مکرر IVF نمی‌گردد. Urman و همکاران در مطالعه ای خود نشان دادند که این بیماری تاثیر منفی معنی داری بر نتایج سیکل های IVF ندارد (۲۵). در مطالعه سطح هورمون های LH و FSH بین گروههای کنترل و مطالعه در مطالعه ما تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در مطالعه Zebitay و همکاران نشان داده شد که تعداد اووسیت‌های بدست آمده به صورت معکوس و معنی داری با سطح FSH و سن بیماران مرتبط است در حالیکه با سطح LH بیماران ارتباط معنی داری ندارد (۲۶). علت های مختلف دیگری از آن جمله می توان به فاکتورهای مادری از جمله بیماری های متابولیک، عفونت ها، فاکتورهای ایمونولوژیک و ترومبوفیلیا می تواند موجب شکست مکرر لانه گزینی شود (۶).

در مطالعات مختلفی به نقش مهم و تاثیرگذار ترومبوفیلیا بر شکست مکرر لانه گزینی تاکید شده است(۲۷). یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم دسترسی به تستهای ایمونولوژیکی و ترومبوفیلی بیماران بوده است. از آنجاییکه فاکتورهایی مانند کیفیت امبریوهای منتقل شده و کیفیت اسپرم و تخمک مورد استفاده می تواند تاثیر مستقیم و معنی داری بر موفقیت سیکل های IVF داشته باشند در مطالعه حاضر به تمام بیماران جنین های گرید Aو B انتقال داده شده بود تا تاثیر کیفیت جنین در هر دو گروه یکسان در نظر گرفته شود. در مطالعه ای که در رابطه با فاکتورهای مرتبط در وقوع بارداری توسط Basirat و همکاران انجام شد، مدت ناباروری هم در وقوع بارداری موثر بوده است(۲۸). نتیجه مطالعه حاضر حاکی از آن است که BMI، نوع و علت ناباروری, اختلالات اندوکرین، ناهنجاری‌های رحمی، آندومتریوز، تخمدان پلی کیستیک بر شکست مکرر لانه گزینی جنین موثر نیستند. حذف اثر مداخله کننده های بیشتر در مطالعات آینده می تواند در جهت تایید نتایج کمک کننده باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت حمایت مالی از این تحقیق و پرسنل مرکز تحقیقات ناباروری فاطمه زهرا(س) بابل، تقدیر و تشکر می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]

Assessment of Effective Factors In Recurrent Implantation Failure (RIF) Following Assisted Reproductive Technology (ART)

Z. Basirat (MD)[1], M. Kashifard (MD)[2], Z. Aghaei (MD)[3], T. Mahouti (BSc)[1], S.G.A. Jorsaraei (PhD)*[1], M. Golsorakhtabar amiri (PhD)[1]

1.Infertility and Reproductive Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
2.Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol I.R.Iran
3.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 21; 2019; PP: 383-89
Received: Dec 17th 2018, Revised: Feb 16th 2019, Accepted: June 15th 2019.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Despite many advances have been made in the assisted reproduction techniques (ART), implantation rate after embryo transfer has not increased significantly. Therefore, this study aims to determine the factors involved in recurrent implantation failure (RIF) following ART.

METHODS: In this retrospective study, 80 infertile patients with a history of at least 3 recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproductive technology (ART) were referred to Fatemezahra Infertility Center in Babol from March 2006 to March 2013 were selected. The control group also included 80 women who became pregnant following the first IVF. Associated factors of infertility, endocrine disorder and endometriosis were recorded and their effect on RIF was assessed in both groups.

FINDINGS: The mean BMI was 26.39±3.63 in the case group and 26.77±4.49 in the control group. Body mass index (BMI) >30 increased the risk of RIF significantly (p=0.001). After adjusting for the effects of other possible confounding factors, the odds ratio of obesity on RIF was 1.09(0.91-1.19) 95% CI which was not significant (p=0.06). There were no significant differences among type and cause of infertility, endocrine abnormalities, uterine malformations, endometriosis and polycystic ovary with RIF.

CONCLUSION: According to our findings, BMI, type and cause of infertility, endocrine disorders, uterine abnormalities, endometriosis, and polycystic ovary were not effective on recurrent implantation failure.

KEY WORDS: *Embryo Implantation, Obesity, Body Mass Index, Infertility.*

Please cite this article as follows:

Basirat Z, Kashifard M, Aghaei Z, Mahouti T, Jorsaraei SGA, Golsorakhtabar amiri M. Assessment of Effective Factors In Recurrent Implantation Failure (RIF) Following Assisted Reproductive Technology (ART). J Babol Univ Med Sci. 2019; 21:383-89.

***Corresonding Author: S.G.A. Jorsaraei (PhD)**
Address: Infertility and Reproductive Health Research Center, Shahid Salehi Ave., Babol, I.R.Iran
Tel: +98 11 32274882
E-mail: alijorsara@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]

References

1.Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. Fertil Steril. 2009;92(5):1520-4.

2.Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS medicine. 2012;9(12:(e1001356.

3.Eugster A, Vingerhoets A. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. Social science & medicine. 1999;48(5):575-89.

4.Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. Human Reproduction. 2001;16(7):1382-90.

5.Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand N, Akbarzadeh-Pasha Z, Savadi E, Zarnani AH, et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. J Assisted reproduction and genetics. 2014;31(1):121-4.

6.Timeva T, Shterev A, Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium. J Reprod Infertil. 2014;15(4):173-83.

7.Thornhill AR, deDie-Smulders C, Geraedts JP, Harper J, Harton G, Lavery S, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. Hum Reprod. 2005;20(1):35-48.

8.Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, Romero J, Remohi J, Simon C, et al. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients. Reprod Biomed Online. 2003;6(2):232-7.

9.Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schräder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2003;79(Suppl 3):1550-4.

10.Caplan EO, Kamble PS, Harvey RA ,Smolarz BG, Renda A, Bouchard JR, et al. Positive predictive value between medical-chart body-mass-index category and obesity versus codes in a claims-data warehouse. Curr Med Res Opin. 2018;34(1):117-21.

11.Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2009;25(2):418-29.

12.Larsen U. Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa. Int J Epidemiol. 2000; 29(2):285-91.

13.Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors. Fertil Steril. 2012;97(5):1033-8.

14.Kupka MS, Gnoth C, Buehler K, Dahncke W, Kruessel JS. Impact of female and male obesity on IVF/ICSI: results of 700,000 ART-cycles in Germany. Gynecol Endocrinol. 2011;27(3):144-9.

15.Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. Hum Reprod. 2011; 26(1):245-52.

16.Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. Fertil Steril. 2010;93(2):447-54.

17.Waylen A, Metwally M, Jones G, Wilkinson A, Ledger W. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2009;15(1):31-44.

18.Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. Hum Reprod. 1995;10(10):2576-8.

19.Moini A, Kiani K, Ghaffari F, Hosseini F. Hysteroscopic findings in patients with a history of two implantation failures following in vitro fertilization. Int J Fertil Steril. 2012;6(1):27-30.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]

20.Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. Fertil Steril. 2009;91(6):2628-31.

21.Bukulmez O, Yarali H, Gurgan T. The presence and extent of endometriosis do not effect clinical pregnancy and implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;96(1):102-7.

22.Lutuc MH, Nemescu D, Onofriescu A, Tarnovanu M, Moscalu M, Onofriescu M. Pregnancy and recurrence rates in infertile patients operated for ovarian endometriosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2015;119(1):127-34.

23.Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, Nelson HP, Gvakharia M, Adamson GD. Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level with pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(6):1668-74.

24.Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. Hum Reprod. 2006;21(10):2694-8.

25.Urman B, Fluker MR, Yuen BH, Fleige-Zahradka BG, Zouves CG, Moon YS. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome failing to conceive after ovulation induction with exogenous gonadotropins. Fertil Steril. 1992;57(6):1269-73.

26.Zebitay AG, Cetin O, Verit FF, Keskin S, Sakar MN, Karahuseyinoglu S, et al. The role of ovarian reserve markers in prediction of clinical pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2017;37(4):492–7.

27.Kamali M, Hantoushzadeh S, Borna S, Neamatzadeh H, Mazaheri M, Noori-Shadkam M, et al. Association between thrombophilic genes polymorphisms and recurrent pregnancy loss susceptibility in the iranian population: a systematic review and meta-analysis. Iran Biomed J. 2018; 22(2):78-89.

28.Basirat Z, Bijani A. Serum beta human chorionic gonadotropin levels at 16 days following embryo transfer in intra cytoplasmic sperm injection cycles to predict pregnancy outcome. Saudi Med J. 2010; 31(9):1015-20.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1398.21.1.58.3]
[DOI: 10.22088/jbums.21.1.383]