عنوان:بررسی عوامل موثر در موفقیت لقاح آزمایشگاهی

نویسندگان : کبری صالحی(دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) ـ طاهره مومنی (دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)ـ زهرا صالحی (دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)

چکیده : اولین حاملگی آزمایشگاهی واولین تولد نوزاد زنده حاصل ازآن درسالهای 1976 و 1978 گزارش شده است .پس ازآن بیش ازمیلیون ها حاملگی درسراسردنیا با این روش رخ میدهد . حاملگی آزمایشگاهی با افزایش بروزعوارض مامایی وپری ناتال همراه است .اکثراین عوارض مربوط به بروزبیشترحاملگی چندقلویی است، اگرچه حاملگیهای تک قلویی راهم تحت تاثیرقرارمیدهد.این مقاله به عوامل شکست و عوارض نامطلوب پس ازلقاح آزمایشگاهی می پردازد.

روش:کتابخانه ای –اینترنتی –مروری

یافته ها: عوامل اصلی افزایش عوارض هنوزبه درستی مشخص نشده اند،اما عوامل احتمالی عبارتنداز:

- وضعیت پزشکی فرددرارتباط با نازایی
- فاکتورهای مربوط به اسپرم
- استفاده از داروهای باروری برای تحریک تحت کنترل تخمدان
- شرایط آزمایشگاهی در طی کشت رویان
- تفاوت دراداره ومدیریت مامایی یا ترکیبی ازعوامل فوق .
- سن مادر
- ازدست رفتن خود به خودی حاملگی
- سقط خود به خودی

دربررسی سقط پس ازلقاح آزمایشگاهی مهمترین علل درمطالعات صورت گرفته به شرح زیرمیباشد: *سبک زندگی زنان در کشورهای غربی توسعه یافته :

*سقط راجعه

*شکست مکرردرلانه گزینی

*افزایش میزان آنوپلوئیدی دراسپرماتوزوای اپیدیدیم به علت آزواسپرمی انسدادی وغیر انسدادی

* افزایش آنوپلوئیدی و موزائیسم درروبانهای مردان مبتلابه آزواسپرمی انسدادی

* آنومالی های شدید ساختمانی در اسپرم

*موزائیسم

*مصرف سیگار وتوده بدنی بالابرموفقیت لقاح آزمایشگاهی

*جهش درژن کدینگ فاکتورمهارکننده لوکمی

*افزایش سیتوکین تی .هلپر1درپاسخ به افزایش تی . سلهای درگردش

*تریپلوئیدی

*وجود آنتی بادی انتی فسفو لیپیدی موثردر شکست لانه گزینی پس ازلقاح آزمایشگاهی

*حاملگی نابجا

نتایج: تفاوت درپیامدحاملگی به کمک فناوری باحاملگیهای طبیعی دراثرعوامل زیراست: - فرایند فن آوری کمک باروری :داروها - دستکاری گامت / رویان ، کشت - اختلالات کروموزومی وژنتیکی :این احتمال وجودداردکه استفاده ازاسپرم یک شخص نابارورو انجام تزریق داخل سیتوپلاسمی ، به تنهایی خطرناهنجاریهای کروموزومی / ژنی را درجنینهای حاصله افزایش میدهد .

کلمات کلیدی: لقاح آزمایشگاهی، فناوری کمک باروری، پیامد

مقدمه : اولین حاملگی آزمایشگاهی و اولین تولد نوزاد زنده حاصل از آن در 1976 و 1978 گزارش شده است .از آن پس بیش از میلیون ها حاملگی در سراسر دنیا با این روش رخ می دهد .

این فرایند با عنوان کلی فن آوری کمک باروری شناخته می شود و شامل انتقال گامت درون لوله فالوپ و یا انتقال تخم لقاح یافته درون لوله فالوپ می باشد.

با افزایش تجربه و دانش بشری ، میزان موفقیت این روش افزایش یافته است و اندیکاسیون های استفاده از فن آوری کمک باروری افزایش یافته است . اطلاعات ثبت شده ایالت متحده در سال 2005 ،38910 زایمان با 52041 نوزاد حاصل از این روش را گزارش می کند که این امار 1٪کل زایمان ها و 18٪کل زایمان های چند قلویی در ایالت متحده را دربر می گیرد. دانمارک که بیشترین درصد زایمان های حاصل از فن آوری کمک باروری را دارد ،4/2٪تمام نوزادان متولد شده در سال 2002نتیجه فن آوری کمک باروری بوده اند.حاملگی آزمایشگاهی با افزایش بروز عوارض مامایی و پری ناتال همراه است .این مقاله به بررسی عوامل تأثیرگذاربر موفقیت باروری پس از لقاح آزمایشگاهی می پردازد.

روش کار: مروری برمقالات،منابع و متون علمی موجود در این زمینه

یافته ها:اکثر عوارض به بروز بیشتر حاملگی چند قلویی برمی گردد، اگر چه حاملگی های تک قلویی را هم تحت تاثیر قرار می دهد. دلایل اصلی افزایش عوارض هنوز به درستی مشخص نشده اند اما عوامل احتمالی شامل:

- وضعیت پزشکی و فرد در ارتباط با نازایی و نازایی نسبی
- فاکتورهای مربوط به اسپرم
- استفاده از داروهای باروری برای رسیدن به تحریک تحت کنترل تخمدان
- شرایط آزمایشگاهی در طی کشت رویان
- تفاوت در اداره و مدیریت مامایی یا ترکیب این عوامل می باشد.تاثیر سن مادر نیز مورد بررسی و توجه قرار گرفته است ، از آنجا که اکثر زنانی که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار می گیرند سن بالایی دارند یا پیر هستند، احتمالا مشکلات بارداری بیشتری هم دارند.

از دست رفتن خود به خودی حاملگی (مثل ناپدید شدن یک قل در بارداری دو قلویی) یک یافته شایع در لقاح آزمایشگاهی می باشد. میزان از دست رفتن بسیار زودرس جنین پس از لقاح آزمایشگاهی در مطالعات زیر آورده شده است:

* یک پژوهش سونوگرافی واژینال سریال را به مدت 4 تا 5 هفته پس از جایگذاری تخم انجام داد و دوباره در ترایمستر دوم این سونوگرافی را پس از تشخیص بیوشیمیایی حاملگی تکرار کرد . از دست رفتن جنین به صورت از دست رفتن فعالیت قلبی جنینی تعریف می شود که قبلا دیده شده بود . حداقل سقط خود به خودی یک رویان در 26٪حاملگی های تک قلویی، 35٪حاملگی های دو قلویی ، 59٪حاملگی های سه قلویی و 47٪حاملگی های چهار قلویی دیده شد .

*مطالعه دیگری ، یافته های مشابهی را گزارش کرد: کاهش خود به خودی یک ساک حاملگی یا بیشتر و یا رویان قبل از هفته 12 حاملگی در 36٪ دو قلویی ، 53٪ سه قلویی ، 65٪ چهار قلویی ها دیده شد.

*سقط خود به خودی : در سال 2005 ، نتایج حاصله از مرکز کنترل بیماریها نشان داد که سقط خود به خودی در 15/8٪ از حاملگی ها رخ می دهد . این مطالعات نشان داده که سقط خود به خود پس از لقاح آزمایشگاهی در صورتی که رویان های بارور شده سریعا مورد استفاده واقع شوند و از نظر سن و تعداد حاملگی تعدیل سازی صورت گرفته باشد، مشابه جمعیت کلی در ایالت متحده است، اما میزان سقط تا حدی در رویان های فریز شده که بعدا استفاده شده اند، بیشتر است.(1)

ظهور لقاح آزمایشگاهی در درمان ناباروری فرصتی برای مطالعه ساختار کروموزومی رویان انسان در مرحله قبل از لانه گزینی ایجاد کرده است . حجم انبوه و در حال افزایش شواهد نشان می دهد که بروز ناهنجاریهای کروموزومی در رویان ها به مراتب بیشتر است و مورفولوژی خوب رویان لزوما ناهنجاری در ساختار کروموزومی رویان را رد نمی کند. از زمانی که آنوپلوییدی ها به عنوان علت اصلی از دست رفتن رویان در نظر گرفته شد ، این پدیده به عنوان عامل اصلی در پیش آگهی ضعیف بارداری چه در لقاح آزمایشگاهی و چه در لقاح و باروری طبیعی میباشد (2)

در بررسی سقط پس از لقاح آزمایشگاهی علل مختلفی ذکر کرده اند که مهم ترین آنها در مطالعات صورت گرفته به شرح زیر می باشد:

*سبک زندگی زنان در کشورهای غربی توسعه یافته :

سبک زندگی زنان در کشورهای غربی توسعه یافته به این صورت می باشد که زنان اغلب تصمیم به تاخیر در حاملگی دارند که منجر به شیوع اختلالات باروری وابسته به سن می شود. یافته های موجود مبنی بر بروز بالای آنوپلوئیدی در رویان های زنان مسن (80-40٪)بدون توجه به مورفولوژی رویان، باعث لانه گزینی کمتر و میزان بالاتر سقط پس از لقاح آزمایشگاهی می شود. بنا بر این توصیه می شود که انتخاب رویان بر اساس کنار گذاشتن ناهنجاریهای کروموزومی، می تواند باعث بهبود میزان تداوم حاملگی و کاهش احتمال توارث تریزومی در این بیماران می شود . انتقال رویان های کمتر باعث کاهش خطر حاملگی چند قلویی می شود. (3)

سقط راجعه :

سقط راجعه زمانی که 3 سقط پشت سرهم رخ دهد که شیوعی معادل 1٪دارد. در50٪موارد علت مشخصی ندارد .اگرچه پیش آگهی حتی بدون درمان هم خوب است (70٪تولد زنده)اما استراتژی های درمانی متعددی توصیه شده است که ازمهمترین آنها، انجام لقاح آزمایشگاهی باغربالگری پیش از لانه گزینی در موارد سقط عادتی به علت وجود تریزومی های اتوزومال (22،21،16،15،14،13)می باشد. (3)

شکست مکرر در لانه گزینی :

لانه گزینی فرآیند پیچیده ای است که نیاز به عوامل مختلفی دارد که باید با هم کار کنند :

- کیفیت رویان
- قدرت پذیرش آندومتر و سیستم ایمنی .

شکست مکرر در لانه گزینی به صورت سه مورد یا بیشتر لقاح آزمایشگاهی نا موفق یا شکست در لقاح پس از جایگزینی 10 رویان با کیفیت عالی یا بیشتر تعریف می شود .(3)

اتیولوژی های مختلفی پیشنهاد شده است :شیوع بالای ناهنجاریهای عددی کروموزومال ،اختلال در پذیرش اندومتر ،پاتولوژی رحمی یا تکنیک های انتقال نادرست از جمله این عوامل میباشند. شانس موفقیت پس از سه بار شکست لانه گزینی به:

- سن مادر
- تعداد اووسیت های گرفته شده
- کیفیت رویان ها قبل از انتقال بستگی دارد.

در بیماران مسن تر به علت اختلال در عملکرد سیتوپلاسم کیفیت اووسیت کاهش یافته که باعث جدایی کوروموزوم ها از همدیگر می شود ودر نتیجه میزان آنوپلوئیدی را افزایش و میزان لانه گزینی را کاهش می دهد.یک همبستگی بین تعداد موارد شکست لقاح آزمایشگاهی و ناهنجاریهای کروموزومی وجود دارد(50٪ با سه بار و 67٪ با بیش از پنج بار)(3)

- افزایش میزان آنوپلوئیدی دراسپرماتوزوای اپیدیدیم به علت آزواسپرمی انسدادی وغیر انسدادی در مقایسه با نرموزوسپرمی دیده شده است. این آنوپلوئیدی باعث اختلال در دوک تقسیم به علت اختلال در محیط درون بیضه یا وجود موتاسیون در ژن می شود .
- افزایش آنوپلوئیدی و میزان موزائیسم در رویانهایی که از مردان آزواسپرمی انسدادی گرفته شده نسبت به رویان های مردان بارور دیده شده است. این شواهد نشان می دهد که غربالگری آنوپلوئیدی در مردان هم باید انجام شود

- آنومالی هـای شـدید سـاختمانی در اسـپرم :مطالعـات انجـام شـده فراوانـی بـالای ناهنجـاری هـای کرومـوزومی در اسـپرم در مـردان تراتوزواسپرمیا وجود دارد. در این موارد میزان باروری و حاملگی گزارش شده پس از تزریق داخل سیتوپلاسمی کاهش می یابد.(3)

موزائیسم :

موزائیسم به وجود سلول های یوپلوئید وآنوپلوئید یا آنوپلوئیدی های مشخص در بلاستومرهای مختلف گفته می شود. در 57٪ رویان های بیوپسی شده در روز سوم دیده می شود.این رویانها نتیجه خطاهای میوزی در زیگوت های دیپلوئید ثانویه به علت عدم جـدایی کرومـوزوم ها در آنافاز هستند.

خطا های فاز آنافاز مسئول 56٪ موارد موزائیسم دیده شده در مرحله بلاستوسیستی است.

انواع مختلف موزائیسم، دیده شده است که فراوانترین نوع ،ترکیب سلول های بی نظم و سلول های دیپلوئیـدی اسـت کـه در تریزومـی یـا مونوزومی همراه بوده اند. (67٪)با درنظر گرفتن بلاستوسیست دیده شده که موزائیسم پیچیده شایع ترین شکل اسـت،اما برخـی محققـان عقیده دارند که ترکیب دیپلوئی- پلی پلوئید شایع ترین شکل است .(67٪)

موزائیسم حتی ممکن است درغربالگری ژنتیکی قبل از لانه گزینی به علت نتایج مثبت و منفی کـاذب از تشـخیص دور بمانـد(60٪) . بـه خصوص در مواردی که تنها یک سلول آنالیز می شود و منشا آنومالی میوزی در رویان موزائیسم یافت نمی شود. حتی گفته مـی شـود کـه ماهیت رویان های موزائیسم هنوز به درستی شناخته نشده است ، قدرت تکاملی این سلولها به سهم و نوع سلول هـای آنوپلوئیـد بسـتگی دارد . مشخص شده است اگردر رویانهای موزائیسم پلی پلوئیدی،کمتر از 38٪سلولها غیر طبیعی باشد ،افزایش چشمگیر در تعداد رویانهای در حال رشد در مرحله بلاستوسیستی وجود دارد.با در نظر گرفتن انواع رویان های موزائیسم ، رویان های بی نظم بـه مـواردی گفتـه مـی شود که آنومالی های متعدد کوروموزومی درسلول های مختلف وجود دارد و توقف تکامل در آنها نشان داده شده است .بر خـلاف ایـن ، در موزائیسم های پلی پلوئیدی احتمال توقف تکامل کمتـر اسـت. بـر اسـاس شـیوع کـم موزائیسـم (5٪)در سـقط هـای خـود بـه خـودی و حاملگی های قابل حیات ، پس این احتمال وجود دارد که رویان های موزائیسم قبل از اولین تقسیم از بین بروند. این عارضه پـس از فعـال سازی ژنوم رویان 8 سلولی آغاز می شود و منجر به توقف رشد فعلی رویان های موزائیسم و هم توقف در رشـد بیشـتر سـلول هـای غیـر طبیعی می شود . 3 مکانیسم پیشنهاد شده است:

1) اختلال در آنافاز

2)عدم جداشدن کوروموزوم ها از همدیگر

3) تخریب کوروموزومی

علاوه بر متغیرهای بیولوژیکی فوق ، باید مسائل تکنیکال هم بررسی شوند. به علت اینکه بیوپسی به صورت راندوم انجام می شـود وقتـی 2 بلاستومر ، بیرون کشیده می شود، 25٪ احتمال دارد هر دو سلول دختری معیوب باشد که در نتیجه تغییر شکل رویان های موزائیسم به وضعیت یوپلوئیدی ایجاد شده باشد. (3)

پیش آگهی :

وقتی در اولین سیکل درمانی لقاح آزمایشگاهی،هیچ رویان یوپلوئیدی یافت نشود ،پس این امکان وجـود دارد کـه در سـیکل هـای بعـدی درمان هم رویان طبیعی از نظر کوروموزومی وجود نداشته باشد.در این زنان میزان تولد زنده کمتر است .

اگر یک رویان یوپلوئیدی برای انتقال داشته باشیم ،بهتر است به زوجین پیشنهاد شود که از تخمک اهدایی استفاده کنند.(3)

تاثیر سیگار وتوده بدنی بر موفقیت لقاح آزمایشگاهی :

در برسی تاثیرات ترکیبی و جداگانه سیگار وتوده بدنی بر موفقیت میزان لقاح آزمایشگاهی در زوج های نابارور به علل مختلف ،مطالعه ای روی 8457 زن انجام شد که تمامی کلینیک های لقاح آزمایشگاهی در هلند در این مطالعه شرکت کردند.

معیار اصلی مورد نظر،میزان تولد زنده در اولین سیکل پس از درمان بود.نتیجه حاصل برای باروری مردانه ،میزان زایمان در هرسـیکل بـه وضوح کمتر از ناباروری توجیه نشده بود.برای ناباروری لوله ای میزان زایمان کمتر بود.

زنان با نمایه توده بدنی بالاتر از 27 به وضوح میزان زایمان کمتر داشتند. چاقی یک ریسک فاکتور مستقل برای از دست رفتن زودرس حاملگی است. این خطر تا حدودی به تعداد کمتراووسیت گرفته شده در زنان چاق بستگی دارد.

سیگار در ارتباط با میزان کمترزایمان با اختلاف کمتری بود ومیزان بالاتر سقط در مقایسه با غیر سیگاری ها گزارش شد.زنان با نمایه توده بدنی 27به وضوح میزان کمتر زایمان داشتند.هم سیگار و هم افزایش وزن تاثیر نامطلوبی بر تولد زنده پس از لقاح آزمایشگاهی دارند. اثر تخریبی سیگار بر میزان تولد زنده در لقاح آزمایشگاهی با اثر افزایش سن مادر به اندازه 10 سال (از 30-20سالگی) مشابه است . (4)

فاکتور مهار کننده لوکمی :

فاکتور مهارکننده لوکمی نقش مهمی در کنترل لانه گزینی دارد . مطالعه ای در مورد شیوع تغییرات ژن فاکتور مهار کننده لوکمی در زنان مبتلا به ناباروری توجیه نشده یا شکست راجعه در لانه گزینی پس از لقاح آزمایشگاهی و انتقال رویان انجام شده است.در این مطالعه ، 45 زن مبتلا به شکست راجعه لانه گزینی پس از لقاح آزمایشگاهی (گروه الف) ، 50 مورد با حاملگی توجیه نشده (گروه ب) و 105 زن بارور (گروه کنترل)برای جهشهای ژن کد کننده فاکتور مهار کننده لوکمی بررسی شدند.استخراج استاندارد دی .ان .ای ژنومی و پی .سی .ار ژن کد کننده فاکتور مهار کننده لوکمی صورت گرفت و آنالیزهای لازم جهت جستجوی موتاسیون های موجود در توالی دی .ان .ای انجام شد . در گروه الف : یک زن پلی مورفیسم ژن طبیعی کد کننده فاکتور مهار کننده لوکمی را در اگزون 3 بدون تاثیر بر پروتئین های مرتبط داشت ، در گروه ب ، یک زن با موتاسیون هتروزیگوت و یک مورد با پلی مورفیسم طبیعی ژن کد کننده فاکتور مهار کننده لوکمی وجود داشت . در گروه کنترل ، تنها یک زن با پلی مورفیسم بین اینترون 2 و 3 وجود داشت . یک زن با جهش عملکردی ژن کد کننده فاکتور مهار کننده لوکمی در گروه ب پس از تحریک تخمدان به حاملگی پایدار رسیده بود .(5)

نتیجه :جهش عملکردی بالقوه در در ژن مهار کننده لوکمی به طور نادردر زنان با نازایی توجیه نشده رخ می دهد و در اتیولوژی ناباروری نقش دارد. با این وجود،غربالگری روتین این جهش یا پلی مورفیسم های آن در زنان نازا به علت شیوع کم توصیه نمی شود.(5)

سقط خودبخودی و آنالیز کروموزومی پس از لقاح آزمایشگاهی :

جهت تایید این فرضیه که بروز ناهنجاری های کروموزومی بوضوح در محصولات حاملگی مردان نابارور درمان شده با تکنیک های کمک باروری افزایش می یابد، مطالعه ای انجام شده است که تمامی محصولات حاملگی دفع شده مورد آنالیز با تکنیک های سیتوژنیک استاندارد قرار گرفت .

کاریوتایپ نمونه ها در 35 مورد لقاح آزمایشگاهی و29 مورد تزریق داخل سیتوپلاسمی به د ست آمد که ناهنجاری های کروموزومی را نشان می داد .بیشترین ناهنجاری مونوزومی ایکس (سندروم ترنر)بود.تفاوت چشمگیری بین ناهنجاری های کروموزومی در گروه لقاح آزمایشگاهی و تزریق داخل سیتو پلاسمی وجود نداشت،با وجود این هم در لقاح آزمایشگاهی وهم در تزریق داخل سیتوپلاسمی ،تشخیص قبل از لانه گزینی و ارزیابی کرومو زومی رویان باید قبل از انتقال در نظر گرفته شو د. مشاوره ژنتیکی و ارزیابی پره ناتال به عنوان بخش های استراتژی درمان برای زوج های پرخطر توصیه می شود(6)

تغییرات ژنتیکی در جنین های انسان در سقط های خودبخودی پس از لقاح آزمایشگاهی یا تزریق داخل سیتوپلاسمی :

حدود 30٪حاملگی های حاصل از لقاح آزمایشگاهی در اولین تقسیم، خودبخود سقط می شوند.اعتقاد بر این است که ناهنجاری کروموزومی علت اصلی سقط خودبخودی باشد . اگر چه برخی تحقیقات نشان داده است که تغییرات سیتوژنتیکی در سقط های خودبخود پس از لقاح آزمایشگاهی به درستی شناخته نشده است .با استفاده از تکنیک هیبریداسیون مقایسه ای ژنوم جهت آنالیز تغییرات ژنتیکی در 41 مورد سقط خودبخود پس از لقاح آزمایشگاهی ،25 مورد(61٪)تغییرات کروموزومی داشته اند. در بین این تغییرات کروموزوم های اتوزوم وجنسی هم وجود داشت که 16 مورد اتوزومال و 11 مورد جنسی بود . این اطلاعات از این عقیده حمایت می کند که اختلالات کروموزومی علت عمده سقط زودرس خودبخودی پس از لقاح آزمایشگاهی می باشد. (7)

لقاح آزمایشگاهی همراه با تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی در بیماران مبتلا به سقط راجعه:

جهت آنالیز بروز ناهنجاری در تعداد کروموزوم ها در مرحله قبل از لانه گزینی رویانها در زنان مبتلا بـه سـقط عـادتی توجیـه نشـده بـرای بررسی علت و اینکه آیا لقاح خارج رحمی می تواند در این زنان سودمند باشد یا نه ،مطالعه ای به صورت آینده نگر انجام شد .

جمعیت مورد مطالعه: 9 زن با میانگین 3/9 سقط که تحت لقاح آزمایشگاهی و تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی قرار گرفتنـد و گـروه کنترل متشکل از 10 زن جوان و 6 زن مسن که تحت تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی جهت بیماریهای وابسته به جنس قـرار گرفتـه بودند .

مداخلات:لقاح آزمایشگاهی ، کشت رویانها به مدت 72 ساعت ، بیوپسی بلاستومر و آنالیز کروموزومهای 13 ، 16، 18 ، 21، 22، ایکـس و ایگرگ با استفاده ازهیبریداسیون فلورسانت درجا . انتقال رویان ها دارای کروموزوم های نرمال به رحم انجام گرفت.

نتیجه :66 رویان از بیمارانی با سقط راجعه و 62 رویان از زنان جوان و 41 رویان از زنان مسن مقایسه شد .افزایش میزان قابـل ملاحظـه ای در رویان های غیر طبیعی در زنان با سقط عادتی و زنان مسن تر در مقایسه با گروه کنترل دیده شد . ناهنجاریها در اکثر کروموزوم هـا بررسی شد ، که در زنان با سقط راجعه بیشتر از گروه کنترل بود به ویژه در کروموزوم های 13.

افزایش غیر طبیعی تعداد کروموزوم ها در رویان های قبل از لانه گزینی در زنان مبتلا به سـقط راجعـه مـی توانـد باعـث ایجـاد نـازایی در زوجهای مبتلا به سقط مکرر شود . استفاده از لقاح آزمایشگاهی به همراه تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی در این مـوارد توصـیه شـده است.(8)

افزایش سیتوکین تی . هلپر 1 در پاسخ به افزایش تی . سل های در گردش ، در زنان مبتلا به سقط راجعه یا زنان نابارور مبتلا به شکسـت مکرر لانه گزینی پس از لقاح آزمایشگاهی :

در مطالعه ای روی 26 زن با 3 مورد یا بیشتر سقط راجعه و 23 زن با 2 مورد یا بیشتر شکست لقاح آزمایشگاهی داشـتند (14 مـورد بدون سابقه سقط خود بخودی و 9 مورد با سابقه بیش از 1بار سقط)،21زن غیر حامله سالم مولتی پار به عنوان گـروه کنتـرل قـرار داده شد.

درصـد لنفوسـیتهای حـاوی IL10 _IL4 _TNF _IFN _TNF/IL10_TNF/IL4_IFN/IL10_IFN/IL4_TH1/TH2 در سی.دی 3 ها و نیز نسبت CD8-CD3(Ts)_CD3-CD8(T helper)_CD3/CD8_CD3/CD8(T helper) با سیتومتری رنگی انجام شد. شیوع پاسخ ایمنی به واسطه تی. هلپر 1 در لنفوسیتهای خون محیطی ، نقش سیستمیک تی . هلپر 1 را در سقط راجعه یا شکست لقاح آزمایشگاهی انعکاس می دهد . (9)

چاقی یک ریسک فاکتور از دست رفتن زودرس حاملگی پس از لقاح آزمایشگاهی یا تزریق داخل سیتوپلاسمی است:

تجربیات موجود در رابطه با سندرم تخمدان پلی کیستیک نشان می دهد که مقاومت به انسولین با از دست رفتن زودرس حاملگی همـراه است این ارتباط با مقایسه پیامد حاملگی در زنان چاق و لاغر به دست آمد .

روش مطالعه : یک مطالعه کوهورت از 383 بیمار پس از لقاح آزمایشگاهی یا تزریق داخل سیتوپلاسمی انجام شد . تحریک تخمـدانی بـا هورمون محرک گنادوتروپین و هورمون محرک رشد فولیکول یا هورمون گنادوتروپین انسانی یائسـگی (تعـداد 362) و هورمـون محـرک رشد فولیکول یا هورمون گنادوتروپین انسانی یائسگی به تنهایی (تعداد 16)و یا کلومیفن و هورمون محـرک رشـد فولیکـول یـا هورمـون گنادوتروپین انسانی یائسگی(تعداد 5)انجام شد . فاز لوتئال با پروژسترون تقویـت شـد . حـاملگی بـه صـورت غلظـت پلاسـمایی هورمـون گنادوتروپیک جفتی بالاتر از 10 یونیت در لیتر در روز 14 تعریف شد . اسکن اولترا سوند در هفته 6 و هفته 12 حیـات جنـین را تاییـد کرد . گروه زنان لاغر با شاخص توده بدنی کمتر از 25 به تعداد 304 نفر و گروه زنان چاق با شاخص توده بدنی 25 و بالاتر به تعداد 79 نفر بودند . در زنان چاق اووسیت کمتری جمع اوری شد .(میانه =8در مقابل 10) . آنها سقط بیشتری در طی 6 هفته اول داشـتند (22٪ و 12٪) و میزان کمتر تولد زنده (63 ٪ در مقابل 75٪) خطر نسبی سقط قبل از 6 هفته اول 1/77بود . با آنالیز چند متغییـر مشـخص شد که چاقی و تعداد کمتر اووسیت به طور مستقل با سقط خودبخودی ارتباط دارد . در گروه زنان چاق ، تعـداد کمتـر اووسـیت بـا خطـر بیشتر سقط نسبت به زنان لاغر همراه است . تاثیر سن ، سابقه حاملگی قبلی یا تشخیص نازایی بر میزان سقط چندان تاثیر نداشت . چاقی

یک ریسک فاکتور مستقل برای از دست رفتن زودرس حاملگی است . این خطر تا حدودی به تعداد کمتر اووسیت گرفته شده در زنان چاق مربوط است . (10)

تریپلوئیدی پس ار لقاح آزمایشگاهی :

تریپلوئیدی یک ناهنجاری کروموزومی است که منجر به مالفورماسیونهای داخلی و خارجی می شود و به نظر می رسد با حیات منافات دارد و مطرح کننده این است که تریپلوئیدی به عنوان یک پاتولوژی در 3 شکل بالینی باید بررسی شود :سقط زودرس ، سقط در میانه ترایمسترها و تولد نوزاد تریپلوئیدی چه زنده و چه مرده . در محصولات سقط زودرس تریپلوئیدی ، سری کروموزوم هاپلوئید اضافی منشا پدری دارد . یک مکانیسم ناشایع برای منشا تریپلوئیدی ترکیب گامت های نرمال هاپلوئید با یک گامت دیپلوئید است که از عدم جداسازی در طی میوز ایجاد می شود . در نمونه های مشخصی ، منشا تریپلوئیدی تاخیر در واکنش گرانوله قشری یا نقص در زوناپلوسیدا است که منجر به نفوذ بیش از یک اسپرماتوزوا به اووسیت می شود . در آزمایشگاه نیز تعداد زیاد اسپرماتوزوای فعال در در قطره مایع منی یک فاکتور مستعد کننده برای تریپلوئیدی است . علیرغم کشندگی کروموزوم های اضافی ، در مراحل اولیه قبل از لانه گزینی این رویانها ، از نظر مورفولوژی قابل تشخیص از زیگوتهای دارای دو پیش هسته نیستند . بنابراین در لقاح آزمایشگاهی مشخص کردن زیگوت هایی با دو پیش هسته مهم است و رویانهای حاصل باید کنار گذاشته شوند . شیوع تخم های 3 هسته ای در برنامه در مانی لقاح آزمایشگاهی ، بین 2 تا 9٪ است. (11)

ارتباط آنتی بادی انتی فسفو لیپیدی با شکست لانه گزینی پس از لقاح آزمایشگاهی :

مطالعه انجام شده به منظور تعیین این ارتباط به این صورت است :شیوع آنتی بادی آنتی فسفولیپیدی در 312 زن با شکست لانه گزینی با 100 زن بارور در گروه کنترل مقایسه شد . در گروه شکست در لانه گزینی ، برای هر زن حداقل می بایست 12 رویان انتقال داده شود اما تست حاملگی بعدی ان منفی باشد . برای اندازه گیری ایمونوگلوبولین جی و ایمونوگلوبولین ام و ایمونوگلوبولین آ ؛ آنتی کاردیولیپین ، آنتی فسفاتیدیل اتانول امین ، آنتی فسفاتیدیل اینوزیتول ، اسید آنتی فسفاتیدیک ، آنتی فسفاتیدیل گلیسیرول ، آنتی فسفاتیدیل کولین و آنتی فسفاتیدیل سرین بود . این 7 آنتی بادی ویژه در 3 ایزوتایپ در گروه زنان مبتلا به شکست لانه گزینی با گروه کنترل مقایسه شد . تمامی این آنتی بادیها در زنانی که لانه گزینی آنها دچار شکست بود ، بیشتر بود . (22٪ به 5٪ گروه کنترل). (12)

افزایش ناهنجاریهای کروموزومی در رویانهای مرحله قبل از لانه گزینی پس از لقاح آزمایشگاهی در زنان مبتلا به سقط راجعه :

سقط راجعه یک وضعیت پاتولوژیکی است که توسط عوامل مادری و رویانی ایجاد می شود . در مطالعه ای که به این منظور انجام گرفته ، میزان بروز واقعی آنوپلوئیدی برای کروموزومهای 13 ، 16 ، 18 ، 21 ، 22 ، در مرحله قبل از لانه گزینی در زنان مبتلا به سقط راجعه پس از تحریک تخمدانی و لقاح آزمایشگاهی بررسی شد . نتایج مطالعه نشان داد که آنوپلوئیدی به طور غیر عادی در رویانهای به دست امده پس از لقاح آزمایشگاهی در زنان مبتلا به سقط راجعه نسبت به زنان فاقد سقط راجعه و تحت درمان با لقاح آزمایشگاهی بالاتر است. (58٪) علاوه بر این ، مونوزومی 6 برابر بیشتر از تریزومی بود(47 به 86 ٪)

بر اساس این مطالعه ، تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی رویانهای حاصل از بیماران مبتلا به سقط راجعه باید انجام شود و جنین های غیر عادی را تشخیص دهد و جنین های سالم و مناسب انتقال را مشخص کند. (13)

حاملگی نابجا :

بر اساس مرکز کنترل بیماریها ، 0/6٪ از سیکلهای تلاش لقاح آزمایشگاهی منجر به حاملگی نابجا می شود . خطر حاملگی نابجا در بین حاملگیهای حاصل از فن آوری کمک باروری بر اساس نوع فرایند متغیر است مثلا درقرار دادن گامت درون لوله فالوپ نسبت به قرار دادن تخم لقاح یافته درون لوله فالوپ بالاتر است و نیزبسته به ویژگی های باروری زن مثلا در نازایی با عامل لوله ای ، افزایش می یابد . به عنوان مثال ، لقاح آزمایشگاهی استاندارد و انتقال ترانس سرویکال رویان منجر به 2/2٪ حاملگی نابجا می شود . حاملگی های هتروتوپیک در حاملگی های با فن آوری کمک باروری نسبت به حاملگی های خود بخودی بیشتر است . این افزایش انعکاسی از افزایش واضح چند قلویی پس از لقاح آزمایشگاهی به علت انتقال رویانهای متعدد است .

درحاملگی های چند قلویی با لقاح آزمایشگاهی دو قلویی 27٪ و چند قلویی 3٪ است . (1)

بحث ونتیجه گیری:چند توضیح احتمالی برای تفاوت در پیامد حاملگی با فن آوری کمک باروری و حاملگی های طبیعی :

- احتمالا مربوط به فرایند فن آوری کمک باروری است (داروها ، دستکاری گامت ، رویان ، کشت) اگر چه مکانیسم های فیزیولوژیک چگونگی بروز این فرایند را توضیح می دهد و داروهای مورد استفاده هم خطر کاهش وزن موقع تولد را افزایش می دهند اما هنوز این مکانیسم ها قطعی نشده است .

- اختلالات و آنومالیهای کروموزومی و ژنتیکی :این احتمال وجود دارد که استفاده از اسپرم یک شخص نابارورو انجام تزریق داخل سیتوپلاسمی ، به تنهایی خطر ناهنجاریهای کروموزومی و ژنی را در جنین های حاصله افزایش می دهد . چون احتمالا این مردان و یا زنان نابارور بیشتر از افراد بارور، ناهنجاریهای کروموزومی (مثل ناهنجاریهای ساختمانی ، آنوپلوئیدی ،جهش ژن ، میکرو دیلیشن) دارند (13).

- با پیشرفت اخیر در غربالگری ژنتیکی و درک بهتر زمینه های ژنتیکی بیماریها ، ارزیابی ژنتیکی نقش مهمی در پیگیری مسایل پزشکی مختلف از جمله شکست باروری دارد . شکست باروری هم به نازایی اشاره دارد و هم به نرسیدن حاملگی موفقیت امیز تا زمان ترم (سقط خود بخودی ، سقط راجعه)احنمالا رویانهایی که اجزای کروموزومی کاملی ندارند ، پس از لانه گزینی سریعتر از دست می روند یا اصلا لانه گزینی نمی کنند . ناهنجاریهای ژنتیکی (تخریب عددی یا ساختاری کروموزوم) در حداقل 60٪ حاملگیهایی که از دست می رود ،نقش دارد . لقاح آزمایشگاهی موقعیت بسیار بی نظیری را فراهم می کند که نه تنها والدین ، بلکه می توان رویان را هم غربالگری کرد . گروههای مختلف تحقیقاتی نشان داده اند که فراوانی اختلالات ژنتیکی در بین مردانی که الیگو اسپرمی هستند افزایش پیدا کرده است . میزان ناهنجاری حدود 15٪ در مردان آزواسپرمی بیشتر است . علاوه بر این تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی تا 80٪ ناهنجاریهای ژنتیکی را در رویانهای زنان مسن تر از 40 سال گزارش کرده است .

تشخیص قبل از لانه گزینی برای زنانی که سابقه حاملگی قبلی با ناهنجاری ژنتیکی دارند یا مردانی که معیارهای سیمن غیر طبیعی دارند و بیمارانی که تا به حال چندین بار لقاح آزمایشگاهی نا موفق داشته اند مورد استفاده قرار می گیرد . راسل و همکارانش زنانی که تا به حال چندین لقاح آزمایشگاهی ناموفق داشته اند را بررسی کردند (6 بار یا بیشتر لقاح آزمایشگاهی) که حداقل 15 رویان برای آنها انتقال داده بودند ، که ناهنجاریهای کروموزومی شامل ترانس لوکیشن ، موزائیسم ، وارونگی در10مورد از 56مورد وجود داشت. در بررسی زنانی که سابقه یک بار لقاح آزمایشگاهی ناموفق داشته اند ، میزان 60٪ ناهنجاری بر اساس ارزیابی یک بلاستومر گزارش شد . سرانجام اسکروز و همکارانش روی شریک جنسی زوجین تحت تزریق داخل سیتوپلاسمی مطالعه کردند و میزان بالای ناهنجاری کروموزومی را گزارش کردند . میزان حاملگی با لقاح آزمایشگاهی در زنان جوانتر از 40 سال 50_35٪ است . اگر حاملگی در طی 2 تا 3 سیکل حاصل نشد ، ارزیابی ژنتیکی در صورت دسترسی ، باید به زوجین پیشنهاد شود . (14)

- پیامد حاملگی پس از لقاح آزمایشگاهی یا تزریق داخل سیتوپلاسمی در نازایی لوله ای ، آندومتریوز و نازایی توجیه نشده : سقط های خود بخود اولین تقسیم هم در حاملگی های خود بخود و هم در حاملگی های تحت لقاح آزمایشگاهی شایع است . حدود یک سوم تمام حاملگی ها به سقط خود بخودی می رسد . میزان تولد زنده ، دو قلویی پس از انتقال با دو رویان و میزان سقط قبل از 6 هفته حاملگی در حاملگی توجیه نشده در مقایسه با آندومتریوز و فاکتور لوله ای بیشتر بود . در مقایسه با گروه آندومتریوز ، گروه نازایی توجیه نشده به میزان بالاتر حاملگی پس از اولین سیکل درمانی رسیدند . به طور کلی پیامد بهتری در گروه ناباروری توجیه نشده در ارتباط با تولد زنده ، میزان دو قلویی ، سقط زودرس در مقایسه با آندومتریوز پریتونئال و فاکتور لوله ای وجود دارد . (15)

غربالگری ژنتیکی قبل از لانه گزینی یاغربالگری آنوپلوئیدی قبل از لانه گزینی در طی دهه اخیر به عنوان راهی جهت افزایش انتخاب رویان در افرادی با میزان بالای ناهنجاری های عددی کروموزومی رویانی می باشد که در این افراد یا سن مادر بالاست یا سقط مکرر دارند یا سابقه شکست در لانه گزینی داشته اند . پیشنهاد شده است جایگزینی رویانهای یوپلوئید در این بیماران منجر به لانه گزینی با احتمال بیشتر ومیزان بالاتر حاملگی و کاهش سقط می شود . علاوه بر این ،انتقال کمتر رویانها می تواند خطر چند قلویی در لقاح آزمایشگاهی را

کاهش دهد . درمطالعه ای که به منظور جمع اوری داده ها و شواهد موجود در رابطه با استفاده از غربالگری آنوپلوئیدی قبل از لانه گزینی جهت تعیین ارزش فعلی این تکنیک صورت گرفته ،گزارش شده است که در زنان بالای 37 سال ، تنها 35٪ رویانهای 3 روز 8 سلولی و 65٪ بلاستوسیتها نرمال بودند . انتخاب رویان بر اساس شکل رویانها در روز 3 یا 5 تکامل انجام می شود . درصد تقسیم سلولی ، اندازه و تعداد بلاستوسیتها و وجود ساختار چند هسته ای موثر بوده است اما این روش اگر بدون تعیین ساختار ژنتیکی و کروموزومی این رویانها صورت گیرد ، برای این افراد سودمند نخواهد بود و منجر به شکست لانه گزینی یا سقط می شود . غربالگری آنوپلوئیدی قبل از لانه گزینی امکان بررسی ساختار عددی کروموزوم ها را در مرحله کلیواژبا استفاده از هیبریداسیون فلوراسنت درجا فراهم می کند. (3)

اولین گزارش غربالگری آنوپلوئیدی قبل از لانه گزینی بر یک سلول انسانی توسط پروب هیبریداسیون فلوراسنت درجا توسط مون در سال 1993 انجام شد . تاثیر این روش به طور کامل اثبات نشده است .(3)

منابع:

1-Paulson R, Lockwood C J, Pregnancy outcome after assisted reproductive technology, 2009, available online at: www.Up to date.com

2- Baart E B,Martin E,Preimplantation genetic screening reveals a high incidense of aneuploidy & mosaicism in embryos from young women undergoing IVF, Human reproduction J,2006, vol 21,pp:223-233 , available online at: www.google.com

3- Donoso P, staessen C, Human reproduction up date, 2007, vol 13, pp: 15-25, available online at: www.hum upd .oxford journals.org/misc/terms.shtml

4- Lintsen A M E, Pasker de Jong P C M ,Boer E J ,Effect of sub fertility causes ,smoking & body weight on success of IVF, Human reprod Journal ,2005,vol 20,pp:1867-1875, available online at: www.google.com

5-Leukaemia inhibitory factor gene mutations in women with unexplained infertility & recurrent failure of implantation after IVF & Embryo transfer ,European Journal of Ob & Gyn ,2005,vol 112,pp : 69-73, available online at : http:// elsevier.com

6- Chromosome analysis of spontaneous abortions after IVF and ICSI, European Journal of Ob & Gyn & reproductive Biology, 2006 vol 105, pp: 44, available online at: www.google.com

7- Tan Q ,Hu L ,Lin G ,biology of reproduction J ,2004,vol 70,pp: 459-499 , available online at : www.biol reprod.org

8-Pellicer A. Rubio C, IVF plus preimplantation genetic diagnosis in patient with recurrent miscarriage, fertil sterile Journal, 1999, vol 71, pp: 1033-1039, available online at: www.google.com

9- Kwal Kim J Y H,Chang-Bang H S,Ng sc,Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with IVF ,Human Reproduction Journal ,2003,vol 18,pp : 767-773, available online at: www.google.com

10- Fedorcsak P ,Storeng R,Dale P O,Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI,Ob & Gyn Scandinavia Journal,2000,vol 79,pp: 43-48, available online at : www.ingenta connect.com

11-Pieters M H E,Dumoulin J C M ,Triploidy after IVF ,Journal of assisted reproduction &Genetics ,1998,vol 7.pp :68, available online at: www.springer link.com/content

12-Corolyn B, Antiphospholipid Antibodies Associated with implantation failure after IVF/ET. Journal of assisted reproduction &Genetics, 1998, vol 7, Pp: 68, available online at: www.springer link.com

13-Simon C .Rubio C, Increased chromosome abnormalities in human preimplantation embryos after IVF with recurrent miscarriage, Journal of reproduction, fertility &development, 2006, vol 5, p: 54, available online at: www.google.com

14-PGD significantly reduces the risk of pregnancy loss after IVF, 2001, available online at : www.repro genetics.com/news
15-Omland Anne K, Abyholm T, Pregnancy outcome after IVF &ICSI in unexplained endometriosis associated & tubal factor infertility ,Human Reprod Journal ,2005,vol 20,pp :722-727, available online at: www.google.com