

## The Relationship between Follicular Oxytocin and Assisted Reproductive Outcome

Laya Farzadi\*, Aliyeh Gasem Zadeh, Mohammad Nouri, Zahra Bahrami Asl, Vahideh Shahnazi

Women's Reproductive Health Research Center, Al-Zahra Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 9 May, 2012      Accepted: 20 Jun, 2012

### Abstract

**Backgrounds and Objectives:** In assisted reproductive technology it is necessary to use and measure hormones for induction and maintaining the pregnancy. Oxytocin that is secreted by hypophysis has a great role in biology of reproduction. This study was conducted to measure the relation between follicular oxytocin and reproduction outcome.

**Materials and Methods:** In this cross sectional study, in 110 women, candidates of assisted reproduction the follicular fluid oxytocin was measured. All recruits were selected randomly from Alzahra hospital infertility center of Tabriz university of medical sciences and in all of them HCG was used for induction of ovulation.

**Results:** The average age of Women was 28.28 years. 84.5 percent of their infertility was a primary type. The most common causes of infertility were male factors followed by anovulation for each women averagely 13.47 oocyte were obtained and average of follicular fluid oxytocin was 230.7 mIU/ml. 19.1 percent of women became pregnant.

**Conclusion:** Follicular oxytocin amount was different in various phases of follicle development and there wasn't relation between follicular oxytocin and chance of pregnancy outcome.

**Keywords:** Assisted Reproductive Techniques, Follicular Fluid Oxytocin, Clinical Outcome

\*Corresponding author:

E-mail: FARZADL\_29@yahoo.com

## مقاله پژوهشی

### ارتباط اکسی توسین مایع فولیکولی با باروری آزمایشگاهی در سیکل‌های کمک باروری

لعیا فرزندی: مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

Email: FARZADL\_29@yahoo.com

عالیه قاسم زاده: مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

محمد نوری: دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

زهره بهرامی اصل: دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

وحیده شهنازی: دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۲/۲۰ پذیرش: ۹۱/۳/۳۱

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** تکنیک‌های کمک باوری اندازه گیری و استفاده از هورمون‌ها را در ایجاد و ادامه بارداری امری ضروری ساخته است. اکسی توسین که توسط هیپوفیز ترشح می شود، در بیولوژی تولید مثل نقش اساسی دارد. این مطالعه برای بررسی ارتباط اکسی توسین مایع فولیکولی با باروری آزمایشگاهی در سیکل‌های کمک باروری طراحی و اجرا شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۱۱۰ زن کاندید درمان ART از نظر سطح اکسی توسین مایع فولیکولی مورد ارزیابی قرار گرفته و ارتباط نتیجه درمان (حاملگی بالینی) با سطح این ماده بررسی شد. زنان به روش نمونه گیری تصادفی از زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی الزهرا تبریز انتخاب شدند. در نمونه های انتخاب شده، جهت تحریک تخمک گذاری از روش پروتکل Long با استفاده از گنادوتروپین آگروژن استفاده شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی زنان مطالعه شده ۲۸ / ۲۸ سال بود. ۸۴/۵ درصد زنان مطالعه شده نازایی اولیه داشتند. میانگین مدت نازایی در کل زنان ۶/۷۵ سال بود. علتهای شایع نازایی به ترتیب عوامل مردانه و عدم تخمک گذاری بودند. میانگین سطح اکسی توسین مایع فولیکولی ۲۳۰/۷ ( میلی واحد بین المللی در میلی لیتر) بود. ۱۹/۱ درصد زنان باردار شدند. در هر زن مطالعه شده به طور متوسط ۱۳/۴۷ اووسیت به دست آمد.

**نتیجه گیری:** مطالعات نشان دادند که سطح اکسی توسین داخل مایع فولیکول در مراحل مختلف رشد فولیکول متفاوت بوده و در مرحله قبل از تخمک گذاری در بالاترین سطح خود قرار دارد. در این مطالعه بین سطح اکسی توسین مایع فولیکولی و احتمال بارداری ارتباط وجود نداشت.

**کلید واژه‌ها:** روشهای کمک باروری، اکسی توسین مایع فولیکولی، پیامد بالینی

#### مقدمه

با پیدایش فناوری های تازه در زمینه باروری، پیشرفتهای چشمگیری در زمینه بارداری زوج های نازا بوجود آمده است (۱). در حال حاضر ۱ - ۲ درصد نوزادان در آمریکا به کمک تکنیکهای کمک باروری به دنیا می آیند (۲). تکنیکهای کمک باوری اندازه گیری و استفاده از هورمون‌ها را در ایجاد و ادامه بارداری امری ضروری ساخته است. القای تخمک گذاری و تسریع تکامل اندومتر رحم از عوامل مهم در استفاده از تکنیکهای کمک باروری مصنوعی به شمار می روند. باید توجه داشت که استفاده از داروهای محرک تخمک گذاری ممکن است در روند تکامل اندومتر ایجاد اختلال نماید (۳ - ۴). اکسی توسین که توسط غده هیپوفیز ترشح می شود، در بیولوژی تولید مثل نقش اساسی دارد (۵-۶). اکسی توسین انقباض عضلاتی را در اندومتر و انقباض میوایی تلیال را در پستان ایجاد می نماید. در نتیجه این هورمون در بارداری و ترشح شیر دخالت دارد. مطالعات مختلف نشان می دهد که پروژسترون و اکسی توسین روی چرخه قاعدگی تاثیر قابل ملاحظه دارند. پروژسترون قاعدگی را بلوک می کند و اکسی توسین تخمک گذاری را القا می نماید.

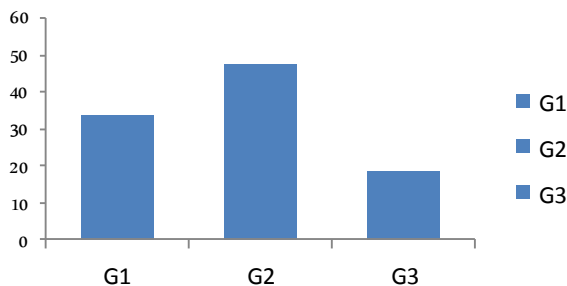
#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۱۱۰ زن کاندید درمان ART از نظر سطح اکسی توسین مایع فولیکولی مورد ارزیابی قرار گرفته و ارتباط نتیجه درمان (حاملگی بالینی) با سطح این ماده بررسی شد. برای انجام این مطالعه ۱۱۰ زن کاندید درمان روشهای کمک باروری مصنوعی (IVF-Microinjection) به روش نمونه گیری تصادفی از زنان مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی الزهرا تبریز در فاصله

نداشت. اطلاعات بیماران محرمانه باقی مانده است. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

### یافته‌ها

میانگین سنی زنان مطالعه شده ۲۸ / ۲۸ (با انحراف معیار ۴/۶ سال) سال بود. ۸۴/۵ درصد (۹۳ نفر) زنان مطالعه شده نازایی اولیه و ۱۵/۵ درصد (۱۷ نفر) آنها نازایی ثانویه داشتند. میانگین مدت نازایی در کل زنان ۶/۷۵ (با انحراف معیار ۳/۴) سال بود که در نازایی اولیه و در نازایی ثانویه ۵/۳ سال بود. علت‌های شایع نازایی به ترتیب عوامل مردانه (۵۱/۴ درصد) و عدم تخمک گذاری (۲۸/۴ درصد) بود که در جدول ۱ آورده شدند. برای تحریک تخمک گذاری در ۷۳/۶ درصد (۸۱ نفر) زنان از گنادوتروپین Menopure، در ۱۸/۲ درصد آنها (۲۰ نفر) از Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) agonist، در ۷/۳ درصد (۸ نفر) از Fostimon و در یک مورد از Menogon استفاده گردید. میانگین سطح LH در روز تجویز گنادوتروپین ۳/۲۳ (با انحراف معیار ۱/۴)، میانگین سطح HCG در روز تجویز گنادوتروپین ۲۳۹۳/۵ (با انحراف معیار ۱۰۶۴/۴) بود. میانگین سطح اکسی توسین مایع فولیکولی ۲۳۰/۷ (با انحراف معیار ۶۸/۵) بود. ۸۰/۹ درصد (۸۹ زن) زنان مطالعه شده نتیجه حاملگی منفی و ۱۹/۱ درصد (۲۱ زن) نتیجه مثبت حاملگی داشتند که مشخصات متغیرهای هر دو گروه در جدول ۲ آورده شدند. در هر زن مطالعه شده به طور متوسط ۱۳/۴۷ (با انحراف معیار ۵/۸) اووسیت به دست آمد که مورفولوژی آنها در نمودار ۱ نشان داده شده است.



نمودار ۱: توزیع فراوانی مورفولوژی تخمک‌های به دست آمده در مطالعه حاضر

مهر ۱۳۸۹ لغایت خرداد ۱۳۹۰ انتخاب شدند. برای تعیین حجم نمونه از فرمول تعیین میانگین استفاده شد که در آن  $\alpha=0.05$  و  $\delta$  از روی نمونه‌های ابتدایی تعیین شد. در نمونه‌های انتخاب شده، جهت تحریک تخمک گذاری از روش پروتکل Long با استفاده از گنادوتروپین آگروژن استفاده شد و زمانی که حداقل ۲ تا ۳ فولیکول به قطر ۱۸ میلی‌متر رسید، HCG تجویز شده و ۳۴ ساعت بعد پانکچر فولیکول‌ها صورت گرفت. در زمان پانکچر فولیکول‌ها، مایع فولیکولی آسپیره شده و به آزمایشگاه نازایی ارسال گردید. در آزمایشگاه نازایی پس از جدا نمودن اووسیت از مایع فولیکولی، مایع فولیکولی منجمد شده و سپس سطح هورمون اکسی توسین اندازه گیری شد. سطح LH، Luteinizing Hormone و استرادیول سرم در روز تجویز Human Chorionic Gonadotropin, HCG اندازه گیری گردید. در این مطالعه منظور از حاملگی بالینی زمانی است که در سونوگرافی بعمل آمده، داخل رحم ساک حاملگی رویت شود. میزان ایمپلاتاسیون از تقسیم تعداد ساک‌های رویت شده بر تعداد جنین‌های انتقال یافته حاصل گردید. تخمک‌های به دست آمده پس از تحریک تخمدان در مراحل مختلف تکامل میوتیک قرار دارند. در این مطالعه مورفولوژی تخمک‌های به دست آمده در چهار Grade گزارش شدند. G<sub>1</sub> به تخمک‌هایی اطلاق گردید که در آنها اولین جسم قطبی شکافته شده و فضای دور ویتیلین بزرگ بود. G<sub>2</sub> تخمک‌هایی بودند که اولین جسم قطبی سالم بوده و فضای دور ویتیلین بزرگ بود. G<sub>3</sub> تخمک‌هایی بودند که اولین جسم قطبی شکافته شده و فضای دور ویتیلین غیر طبیعی بود. G<sub>4</sub> تخمک‌هایی بودند که اولین جسم قطبی دست نخورده بوده و فضای دور ویتیلین طبیعی بود. داده‌ها پس از جمع‌آوری در نرم افزار Spss16 ثبت شده و برای تحلیل داده‌ها از روش‌های توصیفی استفاده شد. برای آزمون نرمال بودن توزیع داده‌های مربوط به سطح اکسی توسین از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. در متغیرهای دارای توزیع نرمال از آزمون t مستقل استفاده شد. با توجه به عدم تبعیت سطح اکسی توسین از توزیع نرمال برای مقایسه متغیرها در دو گروه از بیماران با پیامد بالینی مطلوب و نامطلوب از آزمون غیر پارامتری Mann Whitney U با در نظر گرفتن  $\alpha=0.05$  استفاده گردید. با توجه به اینکه اقدامات صورت گرفته جزء سیر طبیعی اداره این دسته از بیماران بوده است، از نظر اخلاقی مورد خاصی وجود

جدول ۱: توزیع فراوانی علل نازایی به تفکیک نازایی‌های اولیه و ثانویه

کل موارد	نازایی ثانویه		نازایی اولیه		علل نازایی
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
۲۸/۴	۳۱	۴۷	۸	۲۵	عدم تخمک گذاری
۳/۷	۴	۰	۰	۴/۳	انسداد لوله‌های رحم
۵۱/۴	۵۶	۴۱/۲	۷	۵۳/۳	عوامل مردانه
۱۶/۵	۱۸	۱۱/۸	۲	۱۷/۴	ناشناخته

جدول ۲: توزیع فراوانی متغیرهای مطالعه شده به تفکیک پیامد حاملگی

P Value	پیامد منفی بارداری	پیامد مثبت بارداری	نوع متغیر
۰/۰۰۴	۲۷/۷ (۴/۴)	۳۰/۸ (۴/۳)	سن زنان به سال
۰/۸	۲۷/۵ (۴/۶)	۲۷/۳ (۳/۱)	BMI
۰/۳۲	۸۳	۹۰/۵	نوع نازایی
	۱۷	۹/۵	اولیه
			ثانویه
۰/۲۶۳	۱۴ (۶/۱)	۱۲/۷ (۴/۱)	تخمک به دست آمده از هر زن
۰/۷۴	۷/۴ (۵)	۷/۸ (۳/۸)	تخمک بارور شده
۰/۵۱	۲۲/۹ (۷۴/۳)	۲۳/۲ (۳۴)	سطح اکسی توسین مایع فولیکولی

## بحث

فولیکول متفاوت بوده و در مرحله قبل از تخمک گذاری در بالاترین سطح خود قرار دارد (۲۰). داده های به دست آمده از برخی تحقیقات نشان دادند که وضعیت اولین جسم قطبی اندازه فضای دور ویتیلین و انکلوزیون های سیتوپلاسمی با تکامل تخمک انسانی پس از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم ارتباط دارند. میزان باروری و کیفیت جنین در تخمکهای با جسم قطبی دست نخورده، فضای طبیعی دور ویتیلین و نبودن انکلوزیون های داخل سیتوپلاسمی افزایش می یابد (۲۱). البته De Sutter و همکاران نشان دادند که مورفولوژی تخمک با میزان باروری و کیفیت جنین ارتباط ندارد (۲۲). در مطالعه حاضر اغلب تخمک ها از نظر مورفولوژی G2 بوده و تخمک G4 وجود نداشت. یافته های این مطالعه نشان داد که بین سطح اکسی توسین مایع فولیکولی با پیامد بارداری ناشی از روشهای مصنوعی کمک باروری ارتباطی وجود ندارد.

شواهد نشان می دهد که اکسی توسین در تنظیم ترشح LH و ترشح پروژسترون نقش دارد (۱۴-۱۳). با توجه به نقش هورمونها در موفقیت تکنیکهای کمک باروری، مطالعه وضعیت اکسی توسین در مراحل مختلف این تکنیکها اهمیت زیادی دارد. نشان داده شده است که هورمون اکسی توسین روی سلولهای لوتئال، اندومتر، گرانولوزا و کومولوس گیرنده دارد (۱۶-۱۵) مطالعات جدید نشان می دهد که اکسی توسین در جسم زرد و سلوهای اپی تالیال اندومتر نیز ترشح می شود (۱۷). گیرنده های اکسی توسین در سلولهای گرانولوزا در قبل از تخمک گذاری نشان می دهد که این هورمون در تکامل فولیکول نقش دارد (۱۸). در یک مطالعه تفاوتهای اندکی در سطح اکسی توسین پلاسما در مراحل مختلف قاعدگی مشاهده شد (۱۹). مطالعات نشان دادند که سطح اکسی توسین داخل مایع فولیکول در مراحل مختلف رشد

## References

1. Rojas-Marcos PM, David R, Kohn B. Hormonal Effects in Infants Conceived by Assisted Reproductive Technology. *Paediatrics* 2005; **116**(190): 190-194.
2. American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Assisted reproductive technology in the United States: 1999 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 2002; **78**: 918-931.
3. Tarlatzis B, Kolibianakis E. GnRH agonist's vs antagonists. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; **21**: 57-65.
4. Csemiczky G, Wrambsly H, Johannisson E. Importance Of endometrial quality in women with tubal infertility during a natural menstrual cycle for the outcome of IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 1998; **15**: 55-61.
5. Burns PD, Mendesjr OB, Yemm RS, Clay CM, Nelson SE, Hayes SH. Cellular mechanisms by which oxytocin mediates ovine endometrial prostaglandin F2 $\alpha$  synthesis: Role of Gi proteins and nitrogen-activated protein kinases. *Biology of reproduction* 2001; **65**: 1150-1155.
6. Liedman R, Hansson SR, Howe D, Igidbasian S, Mcleod A, Russell RJ. Reproduction hormones in plasma over the menstrual cycle in primary dysmenorrheal compared with healthy subjects. *Gynecol Endocrinol* 2008; **24**: 508-513.
7. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, Daverio R, Smeraldi A, Briganti A. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Hormones and Behavior* 2005; **47**(2): 164-169.
8. Turner RA, Altemus M, Enos T. Preliminary research on plasma oxytocin in normal cycling women: investigating emotion and interpersonal distress. *Psychiatry* 1999; **62**: 97-113.
9. Bartels A, Zeki S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport* 2000; **11**: 3829-3834.
10. Bartels A, Zeki S. The neural correlates of romantic and maternal love. *Neuroimaging* 2004; **21**: 1155-1166.
11. Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience* 1990; **1**: 27-51.
12. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997; **275**: 1293-1295.
13. Evans JJ. Peptides Interact in Gonadotropins Regulation. *Arch Physiol Biochem* 2002; **110**: 154-116.
14. Evans JJ, Reid RA, Wakeman SA, Croft LB, Benny PS. LH regulation in non-pregnant women. *Human Reproduction* 2003; **18**: 1428-1431.
15. Furuya K, Mizumoto Y, Makimura N, Mitsui C, Murakami M, Tokuka S. A novel biological aspect of ovarian oxytocin: gene expression of oxytocin and oxytocin receptor in cumulus/Luteal cells and the effect of oxytocin on embryogenesis in fertilized oocytes. *Adv Exp Med Biol* 1995; **395**: 523-528.
16. Skarzynski DJ, Ferreira-Dias G, Okuda K. Regulation of luteal function and corpus lutein regression in cow: hormonal control, immune mechanisms and intercellular communication. *Reprod Domest Anim* 2008; **43**: 57-65.
17. Gerald G, Falk F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiol Rev* 2001; **81**: 629-683.
18. Einspanier A, Ivell R, Hodges JK. Oxytocin: a follicular luteinisation factor in the marmoset monkey. *Adv Exp Med Biol* 1995; **395**: 517-522.
19. Stock S, Bremme K, Uvnäs-Moberg K. Plasma levels of oxytocin during the menstrual cycle, pregnancy and following treatment with HMG. *Human Reproduction* 1991; **6**(8): 1056-1062.
20. Tjugum J, Norström A, Deneffors B, Lundin S. Oxytocin in human follicular fluid and its possible role in the ovulatory process as studied in vitro. *Hum Reprod* 1986; **1**(5): 283-286. Xia P. Intracytoplasmic sperm injection: correlation of oocyte grade based on polar body, perivitelline space and cytoplasmic inclusions with fertilization rate and embryo quality. *Human Reproduction* 1997; **12**(8): 1750-1755.
22. De Sutter P, Dozortsev D, Qian C. Oocyte morphology does not correlate with fertilization rate and embryo quality after Intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; **11**: 595-597.