

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی

فرم پیش نویس پروپوزال پایان نامه

عنوان پایان نامه:

بررسی ارزش پیشگویی کننده اندکس پاسخ تخمدانی (ORPI) در موفقیت ivf/ART

نام و نام خانوادگی دانشجو:

استاد / اساتید راهنما:

استاد / اساتید مشاور:

خلاصه مشخصات پایان نامه

عنوان پایان نامه:

استاد راهنما:

دانشکده / مرکز تحقیقاتی:

گروه آموزشی:

محیط پژوهش:

مدت اجرا:

خلاصه ضرورت اجرا و اهداف کاربردی : خلاصه پاسخ: این مطالعه تأیید می‌کند که ORPI، یک شاخص سه‌متغیره، به عنوان یک پیش‌بین قوی برای هر دو پاسخ تخمدانی و نرخ‌های بارداری بالینی در دوره‌های IVF/ICSI ظاهر می‌شود. آنچه که قبلاً شناخته شده است: در زمینه تحریک کنترل‌شده تخمدان به صورت فردی، دقت در پیش‌بینی پاسخ تخمدانی از اهمیت بالایی برخوردار است. ذخیره تخمدانی، تحت تأثیر سن، AMH و AFC، در میان زنان با سن مشابه، تنوع قابل توجهی را نشان می‌دهد. در حالی که AMH و AFC به عنوان نشانگرهای کلیدی عمل می‌کنند، یک رویکرد جامع، که توسط ORPI نمایان می‌شود، به عنوان ابزاری جامع‌تر برای پیش‌بینی پاسخ تخمدانی برجسته است. طراحی مطالعه، اندازه، مدت: این مطالعه مقطعی آینده‌نگر ۳۰۲ شرکت‌کننده را که تحت دوره‌های IVF در یک مرکز ناباروری سطح سوم قرار داشتند، از ۱ ژانویه ۲۰۲۲ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۲۳ ثبت‌نام کرد. معیارهای دقیق ورود شامل سن ۳۸ سال، BMI بین ۲۰-۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، دوره‌های قاعدگی منظم، تخمدان‌های دوطرفه سالم، عدم سابقه جراحی تخمدان، عدم وجود اندومتریوز شدید و عدم شواهدی از اختلالات غدد درون‌ریز بود. شرکت‌کنندگان / مواد، محیط، روش‌ها: شرکت‌کنندگانی که به معیارهای ورود پایبند بودند، نمونه‌برداری خون وریدی برای اندازه‌گیری AMH و سونوگرافی واژینال برای ارزیابی AFC انجام دادند. ORPI به دقت به عنوان (AMH AFC) / سن بیمار محاسبه شد. نقاط پایانی کلیدی شامل تعداد تخمک‌های استخراج‌شده، تخمک‌های بالغ MII و وقوع‌های بارداری بالینی بود. روش‌های آماری دقیق برای تحلیل قوی به کار گرفته شد. نتایج اصلی و نقش شانس: مقادیر میانگین برای سن (سال)، AMH (ng/mL)، ORPI، AFC و تخمک‌های بارور شده به ترتیب 31.75 ± 4 ، 3.75 ± 3.39 ، 1.06 ± 1.22 ، 2.94 ± 7.1 و 3.26 ± 6.11 بود. یک همبستگی مثبت بسیار معنادار ($p\text{-value} < 0.0001$) بین ORPI و تعداد تخمک‌ها و تخمک‌های MII مشاهده شد، با ضریب همبستگی به ترتیب ۰.۷۱۴ و ۰.۷۴۶.

خلاصه روش اجرا:

خلاصه هزینه ها ^۱	
هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی	ریال
هزینه مواد و وسایل مصرفی	ریال
جمع کل	ریال

سابقه پایان نامه هایی که طرح دهنده قبلا در آن همکاری داشته و یا هم اکنون در حال اجرا دارد ، ذکر شود.

عنوان پایان نامه	محل اجرا	مدت اجرا	وضعیت دفاع شده / در دست اجرا	نوع همکاری

مشخصات همکاران اصلی : (اساتید مشاور و دانشجو / دستیار و)

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی	نوع همکاری	امضای همکار

^۱ این قسمت در مورد پایان نامه هایی که هزینه بری دارند، تکمیل می شود.

بیان مسئله و ضرورت اجرا: (در صورت نیاز برای کلیه موارد زیر میتوانید از صفحات اضافه استفاده نمایید.)

موفقیت لقاح مصنوعی (IVF) به میزان زیادی به تعداد و کیفیت تخمک‌های بالغی که در زمان برداشت تخمک پس از تحریک تخمدان کنترل شده (COS) به دست می‌آید، بستگی دارد. هدف از تحریک بهینه تخمدان، دستیابی به تعداد مناسبی از تخمک‌ها و در عین حال جلوگیری از OHSS است. در عصر تحریک تخمدان فردی، بهینه‌سازی و فردی‌سازی صحیح دوز شروع گنادوتروپین یک تصمیم بالینی بسیار مهم در دوره‌های IVF است. این کار می‌تواند با پیش‌بینی صحیح پاسخ تخمدان انجام شود. پاسخ تخمدان در COS به‌طور عمده به ذخیره تخمدانی بستگی دارد. به عبارت دیگر، ارزیابی ذخیره تخمدانی برای دستیابی به یک COS مناسب ضروری است.

روش‌های متعددی برای بررسی ذخیره تخمدانی وجود دارد که از میان آن‌ها، سن بیمار از اهمیت بیشتری برخوردار است. اگرچه تعداد و کیفیت تخمک‌ها با افزایش سن کاهش می‌یابد، اما پتانسیل باروری در میان زنان با سن مشابه به‌طور چشمگیری متفاوت است. در واقع، علاوه بر سن، چندین نشانگر بالینی، غدد درون‌ریز، سونوگرافی و آزمایشات دینامیک برای پیش‌بینی پاسخ تخمدان به تحریک پیشنهاد شده‌اند، مانند AMH، هورمون محرک فولیکول (FSH)، پایه، اینه بین B، شمارش فولیکول آنترآ (AFC) و حجم تخمدان؛ یا آزمایشات ذخیره دینامیک مانند آزمایش تحریک با آگونیست گنادوتروپین (GAST)، آزمایش چالش با کلومیفن سترات (CCCT) و آزمایش ذخیره تخمدانی FSH خارجی (EFFORT).

از میان این نشانگرها، استفاده از سطح هورمون آنتی‌میولری (AMH) و AFC از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با این حال، با وجود قدرت پیش‌بینی که هر نشانگر به‌طور فردی برای پاسخ تخمدان دارد، همه این نشانگرها با خطاهایی در تخمین خود همراه هستند و هیچ‌یک از آن‌ها به‌تنهایی قابل اعتماد نیستند.

یک مرور سیستماتیک از آزمایش‌های پیش‌بینی‌کننده ذخیره تخمدان و نتایج IVF نشان داد که دقت آنچه به عنوان آزمایش‌های ذخیره تخمدان شناخته می‌شود در پیش‌بینی وقوع هر دو پاسخ ضعیف تخمدانی و هاپر استیمولاسیون به نظر متوسط است. بنابراین، پیش‌بینی پاسخ تخمدان با استفاده از یک بیومارکر واحد ممکن است برای تدوین یک برنامه درمانی دقیق کافی نباشد.

شاخص پیش‌بینی پاسخ تخمدان (ORPI) نخستین بار توسط اولیویرا و همکاران (۲۰۱۲) تعیین شد که بر اساس سه پارامتر AMH، AFC و سن است
$$ORPI = \frac{AMH (ng/ml) \times AFC}{mm^3}$$
 هدف مطالعه حاضر ارزیابی دقت ORPI برای پیش‌بینی پاسخ تخمدان بود تا بتوانیم رویکرد فردی‌سازی شده‌ای برای تحریک تخمدان تدوین کنیم و نتیجه چرخه را بهینه‌سازی کنیم.

ORPI ممکن است برای بهبود نسبت هزینه به فایده رژیم‌های تحریک تخمدان استفاده شود، با راهنمایی در انتخاب داروها و با تنظیم دوزها و رژیم‌ها بر اساس نیاز بیمار.

سابقه طرح و بررسی متون:

خلاصه پاسخ: این مطالعه تأیید می‌کند که ORPI، یک شاخص سه‌متغیره، به عنوان یک پیش‌بین قوی برای هر دو پاسخ تخمدانی و نرخ‌های بارداری بالینی در دوره‌های IVF/ICSI ظاهر می‌شود. آنچه که قبلاً شناخته شده است: در زمینه تحریک کنترل‌شده تخمدان به صورت فردی، دقت در پیش‌بینی پاسخ تخمدانی از اهمیت بالایی برخوردار است. ذخیره تخمدانی، تحت تأثیر سن، AMH و AFC، در میان زنان با سن مشابه، تنوع قابل توجهی را نشان می‌دهد. در حالی که AMH و AFC به عنوان نشانگرهای کلیدی عمل می‌کنند، یک رویکرد جامع، که توسط ORPI نمایان می‌شود، به عنوان ابزاری جامع‌تر برای پیش‌بینی پاسخ تخمدانی برجسته است. طراحی مطالعه، اندازه، مدت: این مطالعه مقطعی آینده‌نگر ۳۰۲ شرکت‌کننده را که تحت دوره‌های IVF در یک مرکز ناباروری سطح سوم قرار داشتند، از ۱ ژانویه ۲۰۲۲ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۲۳ ثبت‌نام کرد. معیارهای دقیق ورود شامل سن ۳۸ سال، BMI بین ۲۰-۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، دوره‌های قاعدگی منظم، تخمدان‌های دوطرفه سالم، عدم سابقه جراحی تخمدان، عدم وجود اندومتریوز شدید و عدم شواهدی از اختلالات غدد درون‌ریز بود. شرکت‌کنندگان/مواد، محیط، روش‌ها: شرکت‌کنندگانی که به معیارهای ورود پایبند بودند، نمونه‌برداری خون وریدی برای اندازه‌گیری AMH و سونوگرافی واژینال برای ارزیابی AFC انجام دادند. ORPI به دقت به عنوان (AMH AFC) / سن بیمار محاسبه شد. نقاط پایانی کلیدی شامل تعداد تخمک‌های استخراج‌شده، تخمک‌های بالغ MII و وقوع‌های بارداری بالینی بود. روش‌های آماری دقیق برای تحلیل قوی به کار گرفته شد. نتایج اصلی و نقش شانس: مقادیر میانگین برای سن (سال)، AMH (ng/mL)، ORPI، AFC و تخمک‌های بارور شده به ترتیب 31.75 ± 4.75 ، 3.39 ± 1.06 ، 1.22 ± 0.94 و 6.11 ± 3.26 بود. یک همبستگی مثبت بسیار معنادار ($p\text{-value} < 0.0001$) بین ORPI و تعداد تخمک‌ها و تخمک‌های MII مشاهده شد، با ضریب همبستگی به ترتیب ۰.۷۱۴ و ۰.۷۴۶.

تفسیر ناحیه زیر منحنی ROC نشان داد که ORPI پیش‌بینی‌کننده معناداری برای به‌دست آوردن ۴ یاخته تخمک در نقطه برش < 0.2 بود، با ناحیه زیر منحنی ۰.۹۰۷. به‌طور مشابه، برای یاخته‌های تخمک $MII \geq 4$ ، ORPI در نقطه برش < 0.2 به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده معناداری ظاهر شد، با ناحیه زیر منحنی ۰.۹۳۷. در مورد بارداری بالینی مثبت، ORPI به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده معناداری در نقطه برش < 0.75 ظاهر شد، با ناحیه زیر منحنی ۰.۸۲۲. این مطالعه تأکید کرد که همبستگی مثبت قابل توجهی بین ORPI و تعداد یاخته‌های تخمک و یاخته‌های تخمک MII وجود دارد و نقش کلیدی ORPI به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده بارداری بالینی را تأیید می‌کند.

محدودیت‌ها و دلایل احتیاط: محدودیت‌های ناشی از اندازه نمونه، قابلیت تعمیم یافته‌ها را کاهش می‌دهد. این مطالعه نرخ‌های زایمان زنده را در نظر نگرفته و تحلیل مقایسه‌ای با نشانگرهای جایگزین را حذف کرده است. یک مطالعه وسیع‌تر و با طراحی دقیق‌تر ضروری است.

پیامدهای وسیع‌تر یافته‌ها: ORPI، یک نشانگر نوآورانه پاسخ تخمدانی، پتانسیل قابل توجهی برای پیش‌بینی هم پاسخ تخمدانی و هم نرخ‌های بارداری بالینی نشان می‌دهد. ادغام آن در رژیم‌های تحریک تخمدان کنترل‌شده، نویدبخش بهبود فرآیند مشاوره و پیش‌بینی برای بیمارانی است که در حال آغاز دوره‌های IVF/ICSI هستند.

فهرست منابعی که در بررسی متون استفاده شده است (بترتیب ورود در متن درج گردد):

اهداف اصلی طرح :

اهداف فرعی طرح :

اهداف کاربردی طرح :

فرضیات یا سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف طرح) :

نوع مطالعه را مشخص فرمایید و در قسمت روش اجرا موارد مقابل بند مورد اشاره را توضیح دهید.

محل علامت	نوع مطالعه	مواردی که الزاما بایستی در روش اجرای طرح توضیح داده شود
	بررسی بیماران (Case series)	تعریف بیماری - جمعیت مورد مطالعه - محل‌های مورد مطالعه
	بررسی مقطعی (Cross sectional)	جمعیت مورد مطالعه - نام متغیرهای وابسته و مستقل - روش‌های نمونه‌گیری
	مطالعه مورد/شاهد (Case / control)	تعریف گروه بیماران و چگونگی انتخاب آنان - تعریف گروه کنترل و چگونگی انتخاب آنان - نسبت شاهد به مورد - نام متغیر مستقل اصلی که مورد بررسی قرار می‌گیرد
	مطالعه هم‌گروهی (Cohort)	بصورت آینده نگر (Prospective) یا گذشته نگر (Retrospective): تعریف جمعیت مورد مطالعه - تعریف دقیق مواجهه - تعریف دقیق Outcome - نحوه مقابله با Loss
	مطالعه مداخله‌ای (interventional) و یا کارآزمایی بالینی (clinical trial)	نوع مطالعه - نوع نمونه انسانی یا حیوانی - تعریف نحوه مداخله و میزان دقیق آن (طول مدت، دوز مورد مصرف و ...) - وجود گروه کنترل - نحوه تقسیم در گروه‌های مختلف (Allocation) - نحوه کور کردن مطالعه - نحوه مقابله با خروج نمونه‌ها از مطالعه (Loss و withdrawal) - تعریف دقیق پیامد (outcome)
	مطالعات علوم پایه (Experimental)	تعریف دقیق سیر اجرا - تعریف دقیق بررسی نتایج
	مطالعه برای ساخت دارو یا وسایل	تعریف دقیق دارو یا لوازم - آیا مشابه خارجی دارد در صورت وجود کاتالوگ آن پیوست باشد - موارد مصرف - نحوه تایید دستگاه یا دارو
	راه اندازی یک روش یا سیستم علمی/اجرایی	
	بررسی تستها	تعریف دقیق انجام تست - تعریف دقیق تست Gold standard - نحوه پذیرش بیماران و افراد سالم
	بررسی روشها	مشخصات دقیق روش مورد نظر - مشخصات دقیق روش مرسوم (routine) - تعریف دقیق تفاوتها - نحوه پذیرش بیماران و افراد سالم
	مطالعات کیفی	تعریف دقیق گروه‌های مورد نظر - نحوه اجرای جلسات و هدایت بحثها - معرفی گردانندگان جلسات و تخصص آنها - نحوه نتیجه‌گیری
	مطالعات مدیریت سیستم بهداشتی	مشکل چیست؟ اطلاعات لازم برای بررسی مشکل کدامند؟
	طراحی نرم افزار	برنامه مورد استفاده برای طراحی - محتویات برنامه نرم افزاری - کاربردهای نرم افزار

روش اجرا: (باتوجه به بند قبل موارد لازم برای هر نوع مطالعه را در این قسمت شرح دهید)

این یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۱۰۰ بیمار در حال انجام چرخه IVF-ICSI در دوره زمانی آگوست ۲۰۱۹ تا فوریه ۲۰۲۰ در مؤسسه ما بود.

معیارهای ورود

(۱) سن ≥ 40 سال

(۲) شاخص توده بدنی (BMI) بین ۲۰ تا ۳۵ کیلوگرم بر متر مربع

(۳) وجود هر دو تخمدان

(۴) عدم سابقه جراحی تخمدان

(۵) عدم وجود اندومتریوز شدید

معیارهای خروج

(۱) وجود کیست‌های تخمدانی که با سونوگرافی ترانس واژینال ارزیابی شده است

شمارش فولیکول آنتال

با استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال (Voluson S8) در مرحله فولیکولی اولیه، تمام فولیکول‌های تخمدانی با اندازه ۲-۱۰ میلی‌متر شمارش شده و مجموع آن برای هر دو تخمدان به عنوان AFC پایه نامیده می‌شود. AFC به خوبی با سن تقویمی در زنان بارور طبیعی همبستگی دارد و به نظر می‌رسد آنچه از ذخیره فولیکول‌های اولیه باقی مانده را منعکس می‌کند. مجموع AFC کمتر از ۵ پیش‌بینی‌کننده پاسخ ضعیف تخمدانی و نرخ‌های بالاتر لغو با IVF است.

اندازه‌گیری AMH

نمونه‌وریدی برای اندازه‌گیری AMH گرفته شد.

AMH در هر زمانی از چرخه قاعدگی با استفاده از آزمون Access AMH (آزمون ایمنوشیمی فلورسانس) مورد ارزیابی قرار گرفت. AMH یک هورمون دایمر گلیکوپروتئینی است که به خانواده سوپرپروتئین‌های فاکتور رشد ترنسفورمینگ بتا ($TGF-\beta$) تعلق دارد. این هورمون توسط سلول‌های گرانولوزا در فولیکول‌های اولیه، پیش‌آنترال و کوچک آنترال بیان می‌شود. AMH کنترل فولیکول‌زایی را با مهار فرآیند جذب فولیکول‌های اولیه و تغییر رشد فولیکول‌های پیش‌آنترال و آنترال از طریق کاهش حساسیت فولیکول‌ها به FSH انجام می‌دهد. سطح این هورمون با افزایش سن کاهش می‌یابد و به سطوح غیرقابل شناسایی در دوره پس از یائسگی می‌رسد، زیرا ذخیره فولیکول‌های قابل جذب با افزایش سن کاهش می‌یابد.

محاسبه شاخص پیش‌بینی پاسخ تخمدانی

ORPI با استفاده از معادله زیر تعریف شد:

$$ORPI = (AMH \times AFC) / \text{سن بیمار}$$

این معادله بر اساس ارزیابی‌های قبلی است که نشان داده‌اند پاسخ تخمدان به تحریک با سطوح AMH و تعداد فولیکول‌های آنترال همبستگی مثبت دارد و با سن بیمار همبستگی منفی دارد.

پروتکل تحریک تخمدان

تمام بیمارانی که برای مطالعه ثبت‌نام کردند، تحت پروتکل آنتاگونیست GnRH قرار گرفتند. هورمون‌های گنادوتروپین از روز ۳/۲ سیکل قاعدگی با دوزهای فردی شروع شدند و برای پایش فولیکولی در روز ۶ سیکل فراخوانده شدند. دوزها بسته به پاسخ بیمار تنظیم شد. آنتاگونیست (تزریق سترورلکس ۰.۲۵ میلی‌گرم) زمانی اضافه شد که دو یا چند فولیکول به قطر ۱۴ میلی‌متر رسیدند (پروتکل انعطاف‌پذیر). پایش فولیکولی ادامه یافت و آزمایش‌های هورمونی بر اساس نیاز بیمار انجام شد. زمانی که ۳ یا چند فولیکول به قطر ۱۶-۱۸ میلی‌متر رسیدند، ۲۵۰ میکروگرم hCG نوترکیب (اویترل؛ مرک ck سرونو S.p.A) دریافت کردند و برداشت تخمک ۳۵ ساعت پس از تزریق انجام شد.

اندازه‌گیری نقاط پایانی

نقاط پایانی اندازه‌گیری شده به شرح زیر بود: (۱) تعداد کل تخمک‌های برداشت شده؛ (۲) تعداد تخمک‌های MII برداشت شده؛ (۳) تعداد جنین‌های با کیفیت خوب در مرحله تقسیم روز ۳ (روز ۳، درجه ۱ و ۲).

تحلیل آماری

نتایج به صورت فراوانی، درصدها و میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده است. تحلیل منحنی عملکرد دریافت (ROC) انجام شد. مساحت زیر منحنی (AUC) با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه شد. حساسیت، ویژگی، ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. تمام تحلیل‌ها با استفاده از نسخه ۱۶.۰ نرم‌افزار SPSS (شیکاگو، ایالات متحده) انجام شد.

مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن

روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن

روش تجزیه و تحلیل داده ها

ملاحظات اخلاقی

محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها

[illegible][illegible]

اطلاعات مربوط به هزینه‌ها

هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه و یا دیگر موسسات صورت می گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (ریال)
جمع هزینه های آزمایشها				

مواد مصرفی: (شامل مواد آزمایشگاهی و دارو)

نام ماده	کشور سازنده	شرکت سازنده	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد یا مقدار لازم	قیمت واحد	قیمت کل

جمع هزینه های طرح : (برای دوره پزشکی عمومی حداکثر ۵۰۰۰/۰۰۰ ریال و برای دوره های تخصصی ۱۰/۰۰۰/۰۰۰ و فوق تخصصی حداکثر ۱۲/۰۰۰/۰۰۰ ریال)

خلاصه هزینه ها ^۲	
هزینه آزمایشات و خدمات تخصصی	ریال
هزینه مواد و وسایل مصرفی	ریال
جمع کل	ریال

مبلغی که از منابع دیگر کمک خواهد شد و نحوه مصرف آن :ریال
باقیمانده هزینه های طرح که تامین آن درخواست می شود :ریال

^۲ این قسمت در مورد پایان نامه هایی که هزینه بری دارند، تکمیل می شود.

با مطالعه قسمت اول این فرم و رعایت مفاد آن، بدینوسیله صحت مطالب مندرج در پیش نویس را تأیید مینماید و اعلام میدارد که این تحقیق صرفاً به صورت یک طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی تهران بصورت مشترک با در قالب پایان نامه ارایه شده است.

نام و نام خانوادگی

امضای استاد / اساتید راهنما