

لقاح کمکی در زنان با سن بالا

دکتر نجمه نصیری خورموجی^۱
دکتر اعظم طرفداری^۲

چکیده

تاخیر در فرزندآوری در اواخر زندگی، تعداد زنان در سنین بالاتر (AMA) را که برای تولید مثل خواهان کمک باروری هستند افزایش داده است. زنان باید آگاه شوند که علاوه بر افزایش تعداد انحرافات کروموزومی تخمک، در باروری تغییرات مربوط به سن رخ می دهد، از جمله کاهش ذخیره و کیفیت تخمک. میزان موفقیت چرخه های کمک باروری (ART) با افزایش سن مادر کاهش می یابد. گزینه های مختلف باروری برای زنان این سنین وجود دارد، از جمله حفظ باروری (انجماد تخمک یا جنین)، لقاح آزمایشگاهی (IVF) با و بدون غربالگری ژنتیکی قبل از لانه گذاری، تخمک یا اهدای جنین. با توجه به خطرات، میزان موفقیت، پیامدهای اخلاقی و قانونی این گزینه های درمان باروری، باید به این زنان مشاوره دقیق ارائه شود. زنان در این سنین (AMA) باید از نظر بیماری های زمینه ای که ممکن است تأثیری در مرگ و میر مادر و نوزاد داشته باشد غربالگری شوند.

۱. جراح و متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
۲. جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ ناباروری، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

سنین دو دلیل عمده دارد:

۱- کاهش تدریجی تعداد تخمک در تخمدان

۲- کاهش کیفیت تخمک مربوط به سن

مفهوم باروری طبیعی در زنان با افزایش سن در درجه اول به دلیل آترزی مداوم تخمک ها کاهش می یابد که مدت ها قبل از شروع اختلال قاعدگی در دوران قبل یائسگی به طور قابل توجهی می شود [۱۱]. زنان با تعداد محدود تخمک در تخمدان به دنیا می آیند. تعداد تخمک ها در جنین ماده حداکثر است و در هنگام تولد در مرحله دیپلوتن پروفاز I اولین تقسیم میوز به دو میلیون کاهش می یابد. این تعداد بطور پیوسته کاهش می یابد تا اینکه تقریباً ۵۰۰۰۰ تخمک در بلوغ وجود دارد و این کاهش همچنان ادامه دارد بطوریکه فقط ۲۵۰۰ تخمک در سن ۳۷ سالگی وجود دارد (۱۱-۱۲) پس از بلوغ، در طی هر چرخه قاعدگی، گنادوتروپین هیپوفیز تکمیل میوز را ۱ روز قبل از تخمک گذاری تحریک می کند. کاهش در ذخیره فولیکولار تخمدان نشان می دهد که زنان AMA تخمک کمتری در تخمدان خود دارند. این تخمکها از کیفیت کمتری نیز برخوردار هستند و استعداد بیشتری را برای انحرافات کروموزومی و میوز نشان می دهند. متأسفانه، تا به امروز، شناسایی میزان افت برای ذخیره تخمدان یک زن دشوار است. علاوه بر افت کیفیت و کمیت تخمک، کاهش حساسیت تخمدان به هورمون های تحریک کننده گنادوتروپین همراه است. در این زنان، عمده ترین منبع آندروژن در گردش، غدد فوق کلیه و تخمدان ها هستند [۱۳].

سطح آندروژن های در گردش در اوایل زندگی تولید مثل به اوج خود می رسد و سپس به طرز چشمگیری کاهش می یابد [۱۴]. این کاهش در آندروژن های سرم باعث کاهش حساسیت و پاسخگویی تخمدان به هورمون FSH میشود [۱۵]. اثر منفی سن زنان تحت ART با افزایش سن آشکارتر می شود.

سن پیشرفته مادر (AMA) یک مسئله مهم در بهداشت عمومی تبدیل شده است. AMA در ادبیات پزشکی به سن ≤ 35 سال تعریف شده است. (۳-۱).

very advanced maternal age (VAMA) به سن ≤ 40 سال (۳) و extremely advanced maternal age (EAMA) مادران ≤ 45 سال را توصیف میکند. (۷)

درصد زنانی که فرزندآوری را تا اواخر دهه ۳۰ و اوایل ۴۰ سالگی به تعویق می اندازند در سطح جهانی بسیار افزایش یافته است. در انگلستان و ولز، میانگین سن هنگام زایمان از اواسط دهه ۱۹۷۰ به تدریج از ۲۶/۴ سال به ۲۹/۵ سال در ۲۰۱۰ افزایش یافته است، با افزایش متناظر در نسبت زایمان در زنان چهارم و پنجم [۸]. دلایل این افزایش تدریجی ممکن است با تعهد بیشتر برای تحصیلات عالی، به تأخیر انداختن ازدواج و / یا تشکیل خانواده، تمایل به داشتن زندگی حرفه ای طولانی تر قبل از تشکیل خانواده و عدم اطمینان بازار کار و تهدید به بیکاری همراه باشد (۸-۱۰). علاوه بر این، عصر مدرن فناوری و رسانه های اجتماعی مفهوم رویای به تعویق انداختن بارداری «تا لحظه ای مطلوب تر» را ترویج کرده اند. این پیشرفت های اجتماعی در زمینه آموزش و اشتغال ممکن است با تصور گمراه کننده ای همراه باشد که IVF می تواند کاهش طبیعی باروری مربوط به سن را جبران کند. با این حال، تأثیر سن بر موفقیت تولید مثل دائمی است و به چندین مکانیسم برگشت ناپذیر مربوط می شود، مانند کاهش تعداد تخمک ها در تخمدان و تغییرات بی وقفه در یکپارچگی DNA درون این تخمکها، که با پیشرفت زمان رخ می دهد. این بررسی با هدف تشریح دلایل کاهش میزان موفقیت و گزینه های مختلفی که میتواند با این گروه از زنان بحث شود ارائه میشود.

پاتوفیزیولوژی

کاهش طبیعی در توانایی تولید مثل زنان، به ویژه در این

اپیدمیولوژی

اکثر بیماران تحت درمان باروری در انگلیس (تقریباً ۵۵٪) بین ۳۵ تا ۴۴ سال بودند. تقریباً ۲۹٪ از زنان در محدوده سنی ۳۵-۳۷ سال چرخه انجماد تخمک را انتخاب کردند [۱۶]. میانگین سنی زنی که در انگلیس تحت درمان قرار می گرفت ۳۵ سال بود، در حالی که در ایالات متحده ۳۶ سال است، این روند مشابه در سراسر جهان قابل توجه است.

۱- کاهش طبیعی تعداد فولیکولهای اولیه از طریق افزایش سن به دلیل ذاتی بودن آپوتوز [۱۲]

۲- ارتباط آنپلوئیدی کروموزومی با افزایش سن

فاکتورهای مختلفی وجود دارد که توسط ژن ها در کروموزوم X و اتوزوم ها تعیین می شود و می تواند کاهش طبیعی تخمک ها را توضیح دهد [۱۸]. زنان در این سنین مستعد ابتلا به سندرم داون هستند (تریزومی ۲۱). خطر داشتن کودک با سندرم داون با افزایش سن مادر افزایش می یابد. این خطر در سن مادر ۳۲ سال از ۱ در ۷۲۵ به ۱ در ۳۶۵ در ۳۵ سال افزایش می یابد [۱۹]. این خطر همچنان در سن ۴۵ سالگی مادری به ۱ در ۳۲ نفر می رسد. خطر ابتلا به ناهنجاری مادرزادی در زنان زیر ۲۵ سال حدود ۳/۵٪ است، در صورتی که خانم بالای ۳۵ سال و ۴۰ سال باشد، به ترتیب ۱٪ و ۲/۵٪ بیشتر افزایش می یابد [۲۰]. اگر زنان مسن باردار شوند، در معرض خطر بیشتری از ناهنجاری های کروموزومی جنین [۲۱] و از دست دادن بارداری هستند [۲۲].

۳- باروری زنان از ۳۲ سالگی به تدریج کاهش می یابد و بعد از ۳۷ سالگی با سرعت بیشتری کاهش می یابد. کاهش در مقدار و کیفیت تخمک با افزایش تدریجی سطح گردش خون هورمون تحریک کننده فولیکول (FSH) و کاهش آنتی مولرین هورمون در گردش همراه است [۱۲، ۲۳].

با تعداد فرزند مطلوب [۲۴]. با استفاده از یک مدل رایانه ای که متغیرهایی مانند میزان بارداری طبیعی و میزان موفقیت فعلی IVF را در نظر گرفت، تلاش برای باردار شدن در زنان در ۳۵ سال احتمال داشتن خانواده با یک فرزند ۹۰٪، و در ۲۸ سالگی احتمال وجود خانواده ای با سه فرزند ۹۰٪ است، بدون IVF پیشنهاد میشود که این سنین به ترتیب به ۳۲ و ۲۳ سال کاهش یابد. مطالعات تأکید کرده اند که تعدادی زنان با تأثیر سن بر باروری آشنا نیستند [۲۵، ۲۶] و بنابراین آینده تولید مثل خود را به خطر می اندازند.

management

در این بیماران، تحقیقات مربوط به ناباروری پس از ۶ ماه رابطه منظم بدون محافظت توصیه می شود زیرا بدون شک تأثیر زمان بر احتمال باروری زوجین از هر علت فرض شده دیگری برای ناباروری بیشتر است.

راهنمای انستیتوی ملی بهداشت و مراقبت (NICE) توصیه می کند که در اولین مراجعه به مشاوره تخصصی در مورد گزینه های اقدام به بارداری، ارزیابی بیشتر و درمان مناسب در مواردی که زن ۳۶ سال یا بیشتر است باشد [۲۷].

ASRM توصیه می کند که زنان بالای ۳۵ سال پس از ۶ ماه تلاش ناموفق برای بارداری، باید ارزیابی و درمان سریع را انجام دهند. اگر از نظر بالینی، ارزیابی زودتر از این سن ضروری نباشد. زنان بالای ۴۰ سال نیاز به ارزیابی و درمان فوری دارند. تحقیقات باید شامل ارزیابی هورمونی، به ویژه آزمایش ذخیره تخمدان باشد [۲۸].

آزمونهای ذخیره تخمدان از اواخر دهه ۱۹۸۰ با افزایش ART در سراسر جهان آغاز شد که پاسخگویی به گنادوتروپین ها و هم احتمال بارداری موفقیت آمیز درمان باروری بعدی را پیش بینی میکند [۲۹]. هورمون آنتی مولرین، هورمون گلیکوپروتئینی است که توسط سلول های گرانولوزای فولیکول های تخمدان پره انترال و آنترال ترشح می شود، در

اوایل دهه ۲۰ به اوج خود می‌رسد و به تدریج تا یائسگی کاهش می‌یابد. علاوه بر این سطح هورمون محرک فولیکول FSH (بین روزهای ۱ تا ۴) و تعداد فولیکولهای آنترال (AFC) (در سونوگرافی تخمدان اندازه‌گیری می‌شود) به طور کلی به عنوان نشانگر ذخیره تخمدان در زنان استفاده می‌شود. اندازه‌گیری سطح FSH پایه به دلیل تنوع درون سیکل مفید بودن آن را برای پیش‌بینی میزان ذخیره تخمدان محدود می‌کند FSH عمدتاً از ویژگی بالایی (۴۵-۱۰۰٪) برای پیش‌بینی پاسخ ضعیف به تحریک تخمدان (معمولاً کمتر از ۴ تخمک‌بازایی شده تعریف می‌شود) با استفاده از

FSH < ۱۰ IU/L (۱۰-۲۰ IU/L)، اما حساسیت آن معمولاً کم است (۸۶-۱۱٪) و با افزایش سطح FSH کاهش می‌یابد [۲۳،۳۰]. اخیراً، دستورالعمل تحریک تخمدان ESHRE به این نتیجه رسیده است که سطح پایه FSH به تنهایی در پیش‌بینی پاسخ تخمدان به اندازه کافی قابل اعتماد نیست [۳۱]. AFC جمع فولیکول‌های هر دو تخمدان است که در سونوگرافی در فاز اولیه مرحله فولیکولی چرخه قاعدگی تشخیص داده می‌شود روزهای (۲-۴) فولیکول‌های آنترال به بزرگترین قطر میانگین فولیکول در یک صفحه ۲ بعدی در ابعاد ۱۰-۲ میلی‌متر تعریف می‌شوند. AFC به راحتی و سریع انجام می‌شود، نتایج آن در صورتی که توسط سونوگرافست با تجربه انجام شود قابل اطمینان است با این حال، دقت AFC در زنان با افزایش BMI یا سونوگرافی کم تجربه کاهش می‌یابد. داده‌های دو متاآنالیز نشان داد AFC در پیشگویی پاسخ تخمدان در ۵۷۰۵ و ۴۷۸۶ خانم از قدرت بالایی هم در پاسخ ضعیف و هم پاسخ بالا دارا است. [۳۲،۳۳] علاوه بر این، دیده شد که AFC در پیشگویی پاسخ تخمدان با توجه به سن خانم دارای ارزش است [۳۱] در میان تمام آزمایشات ذخیره تخمدان، AMH حساس‌ترین و پیش‌بینی‌کننده پیامد ART در نظر گرفته می‌شود AMH توسط

سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های کوچک در حال رشد تولید می‌شود از این روابابط خوبی با ذخیره فولیکولی درون تخمدان دارد [۳۴] همان‌طور که AMH با فولیکول‌های در حال رشد تخمدان رابطه مستقیم دارد با سن مادر رابطه معکوس دارد [۳۵،۳۶] همچنین برای پیشگویی پاسخ تخمدان به [۳۷،۳۸] ART و پروگنوز شروع یائسگی [۳۹] رابطه دارد. سطح AMH بسته به روش استفاده شده در هر آزمایشگاه متفاوت است و یک روش استاندارد بین‌المللی اندازه‌گیری AMH وجود ندارد. سطح AMH یک آزمایش روتین باروری نیست زیرا توانایی پیشگویی در باروری طبیعی را ندارد [۴۰،۴۱] در یک متاآنالیز که شامل ۲۸ مطالعه بود نشان داده شد که AMH توانایی پیشگویی قابل توجهی برای پاسخ ضعیف تخمدان به دنبال تحریک تخمدان دارد. [۳۳] علاوه بر این، AMH دارای یک کارایی قابل توجه در پیشگویی افزایش بیش از حد تخمدان در پاسخ به تحریک گنادوتروپین دارد (حساسیت‌های ۵۳-۹۰٪ و ویژگی ۷۰-۹۴٪ در مقادیر ng/ml ۳۶-۵ [۴۲]. با این حال علیرغم ارتباط قوی AMH به پاسخ تخمدان در سیکل ART پیشگویی ضعیفی در سیکل‌های شکست خورده دارد (حساسیت ۶۶-۱۹٪ و ویژگی ۵۵-۸۹٪ در مقادیر ng/ml ۱/۶۶-۰/۱) [۴۳] پاسخ ضعیف تخمدان به تحریک کنترل شده تخمدان نشانه پیری تخمدان و کاهش ذخیره تخمدان است کاهش ذخایر فولیکولار تخمدان به دنبال افزایش سن به علت پاسخ ضعیف تخمدان به FSH و ذخیره تخمدانی ضعیف در این زنان می‌باشد. در زنان بالای ۴۰ سال، بیش از ۵۰٪ از دوره‌های IVF منجر به پاسخ ضعیف یا لغو آن می‌شود به همین دلیل، سن بالای ۴۰ سال به عنوان یکی از مهمترین عوامل خطر برای POR در نظر گرفته می‌شود در واقع، هر زن بالای ۴۰ سال مبتلا به ORT غیرطبیعی را می‌توان در گروه POR طبقه‌بندی کرد بدون اینکه هرگز تحت تحریک تخمدان قرار گرفته باشد [۴۴]

طبقه بندی Bologna برای POR حداقل به دو یا سه ویژگی اصلی نیاز دارد:

۱. AMA (۴۰ سال) یا هر عامل خطر دیگر برای POR،
 ۲. یک POR قبلی (۳ تخمک با پروتکل تحریک معمولی) و
 ۳. آزمایش ذخیره تخمدان غیرطبیعی (به عنوان مثال ۷-۵ < AFC فولیکول یا $1/1 - 150 < \text{ng/ml}$ AMH
- برای تعریف زنانی که شانس موفقیت کمتری به دنبال ART دارند، تلاش های بیشتری انجام شده است.
- گروه POSEIDON معیارهایی را براساس خصوصیات ذاتی بیمار و پاسخ قبلی تخمدان ارائه داد
- حتی در این ارزیابی دقیق تر، سن مادر ۳۵ سال یک پیش آگهی حیاتی است [۴۵]

گزینه های تولید مثل در AMA

Social egg freezing (SEF)

برای زنانی که مایل به حفظ گامتهای خود هستند، فریز تخمک در دسترس است. انجماد تخمک (SEF) زنان را قادر میسازد تا در برخی موارد در آینده اقدام به بارداری کنند و فرزندان مربوط به ژنتیک خود را داشته باشند. ASRM و ASRT به دلیل محدود بودن اطلاعات در مورد ایمنی، اثربخشی، مقرون به صرفه بودن و خطرات عاطفی ناشی از انجماد تخمک برای زنان سالم در سن باروری در مورد استفاده از انجماد تخمک به عنوان گزینه محافظتی هشدار داده اند [۲۸]

با این حال انجماد تخمک ممکن است در زنان مجرد یا زنانی که رابطه ی پایدار ندارند حتی با وجود موانع اخلاقی قانونی و یا شرعی به عنوان گزینه ای برای پیر شدن باروری در نظر گرفت. [۴۶] طی ارزیابی احتمال تولد زنده در زنان با استفاده از تخمک های منجمد شده، گزارش شده است که موفقیت در بارداری که زنان بیش از ۳۶ سال تحت SEF قرار بگیرند، کاهش می یابد. در همان مطالعه، انجماد تخمک در زنان بالای ۴۵ سال توصیه نشده است. بر اساس مدل

سازی پیش بینی، دو مطالعه از روش های درمانی IVF / ICSI تخمین زده اند که برای دستیابی به احتمال ۷۵٪ دستیابی به حداقل یک فرزند، به شرطی که زن کمتر از ۳۸ سال باشد، تخمک تقریباً ۲۰ ml لازم است [۴۷،۴۸]

HFEA گزارش کرد (سال ۲۰۱۶) میزان موفقیت تولد برای زنانی که با استفاده از تخمک های خود بارور شده اند حدود ۱۸٪ می باشد که به طور کلی از IVF کمتر است (۲۶٪) [۴۹]

Embryo freezing

یک استراتژی جایگزین که زنان می توانند انتخاب کنند، انجماد جنین است. این مسئله اگر آنها در یک رابطه پایدار طولانی مدت با عدم تمایل کنونی جهت انتقال، مناسب است. این گزینه ممکن است منجر به نرخ بقا بهتر پس از ذوب شود. با این وجود، باید به بیماران توصیه شود که میزان موفقیت به سن زن در زمان انجماد جنین بستگی دارد. با این حال، به دلایل فردی، مذهبی یا اخلاقی یا قوانین بسته در کشورهای خاص، انجماد جنین برای همه زنان امکان پذیر نیست. تصمیم گیری در مورد سرنوشت جنین های منجمد نیز ممکن است به اختلاف نظر عمده یا اختلاف قانونی منجر شود، به ویژه در مورد طلاق یا جدایی از شریک زندگی یا در صورت عدم رضایت اهداکننده اسپرم [۵۰،۵۱]

IVF در AMA

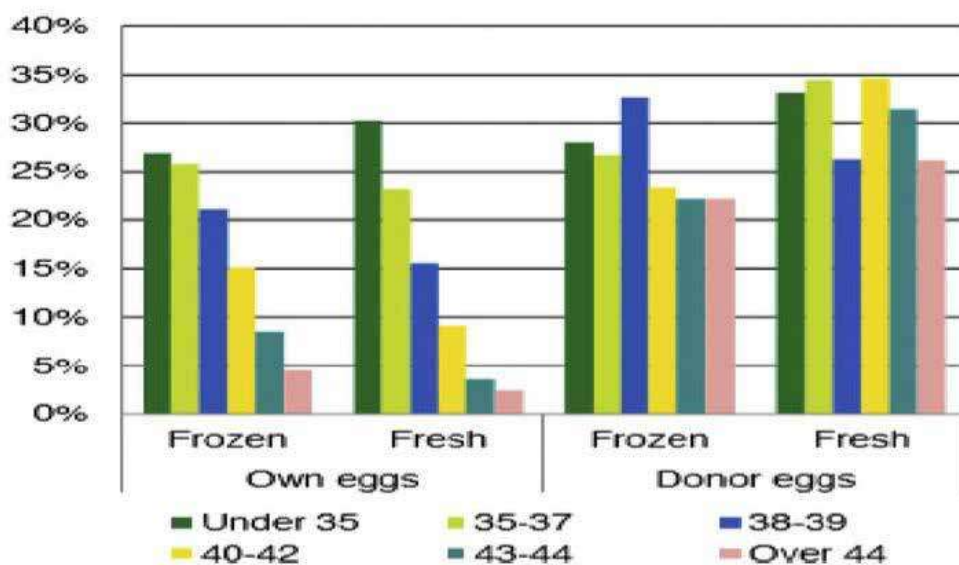
موفقیت درمان های ART و احتمال تولد زنده به کیفیت تخمک ها و اسپرم بستگی دارد. میزان موفقیت چرخه ART در سطح جهانی برای زوج هایی که سن مادر آنها بیش از ۴۰ سال است کاهش می یابد [۸،۱۶]

دلایل کاهش میزان موفقیت

افزایش آنپلوئیدی تخمک: سن زن تأثیر بسزایی در بیان ژن های تنظیم کننده چرخه سلول اوسیت دارد (مانند اتصال کروماتین و فاز M میوز) [۵۲] در نتیجه، تخمک های زنان

شکل ۱- میزان موفقیت IVF وابسته به سن (تخمک های اتولوگ و اهدایی)

مسن در برابر خطاهای میوز و ناهنجاری های کروموزومی مقاومت کمتری دارند و منجر به نرخ بالاتر ناهنجاری های جنینی و نرخ پایین تر بارداری و بالاتر سقط میشود [۵۲]



گزارش کردند. [۵۳]

افزایش آنپلوئیدی جنینی

افزایش سن کاملاً با آنپلوئیدی در جنین های انسانی همراه است که اساساً از تقسیم سلولی غیرطبیعی در مرحله میوز ناشی می شود. نرخ جنین سه هسته با سن مادر در هر دو روش IVF و ICSI افزایش می یابد [۵۲] ارزیابی جنین از طریق تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی نشان می دهد که میزان آنپلوئیدی در جنین های روز ۵ در زنان کمتر از ۳۵ سال ۳۱/۷ درصد، در زنان ۳۷-۳۵ سال ۴۴/۲ درصد، در زنان ۴۰-۳۸ سال ۴۳/۱ درصد، در ۴۱-۴۲ سالگی ۷۶/۳ درصد و ۸۴/۸ درصد در زنان بیش از ۴۲ سال [۵۳، ۵۴] به همین ترتیب، پایگاه داده SART میزان آنپلوئیدی رویان را با افزایش سن مادر نشان می دهد (شکل ۲). این میزان افزایش یافته ناهنجاری های کروموزومی در زنان AMA، منجر به بروز بالاتر سقط های خودبه خودی می شود. هارتون و همکاران، میزان سقط جنین ۱۳٪ در زنان کمتر از ۳۵ سال، ۱۷/۹٪ در ۳۷-۳۵ سالگی، ۲۶٪ برای ۳۸-۴۰ سال، ۳۸/۱٪ در ۴۱-۴۲ سال و ۵۲/۷٪ در زنان بالاتر از ۴۲ سال

کاهش میزان موفقیت IVF با افزایش سن مادر

تعداد تخمک های بازایی شده پس از درمان IVF با افزایش سن کاهش می یابد، به طور متوسط ۱۰ تخمک از ۲۹-۲۵ سال بازایی می شود، در مقایسه با ۷ تخمک برای ۴۰ تا ۴۶ سال [۱۶]. میزان تولد زنده نیز با افزایش سن به سرعت کاهش می یابد: ۳۰٪ از چرخه های IVF در زنان کمتر از ۳۵ سال منجر به تولد زنده می شود، در صورتی که در افراد ۴۰ ساله ۹٪ و در افراد بالاتر از ۴۴ سال ۱٪ می باشد [۱۶].

خطرات مرتبط با IVF

زنان AMA به احتمال زیاد به بیماری های همزمان مبتلا هستند و به عنوان گروهی که در معرض خطر بیشتری برای پیامدهای نامطلوب حاملگی هستند [۵۵] زنان مبتلا به AMA که تحت ART هستند باید به دلیل بیماری های همزمان از بارداری چندقلویی جلوگیری کنند و فقط باید از طریق

انتقال جنین منفرد عمل کنند. این مسئله نگرانی پزشکی و اخلاقی ویژه ای برای زنان دریافت کننده ART در خارج از انگلستان است، به ویژه در کشورهایی که قانون محدودیت کمتری در تعداد جنین ها دارد که می توان با تأکید کمتری بر اهمیت انتقال تک جنینها اقدام کرد [۵۶]. همچنین خطر دیگر عوارض مانند ترومبوآمبولی وریدی افزایش می یابد.

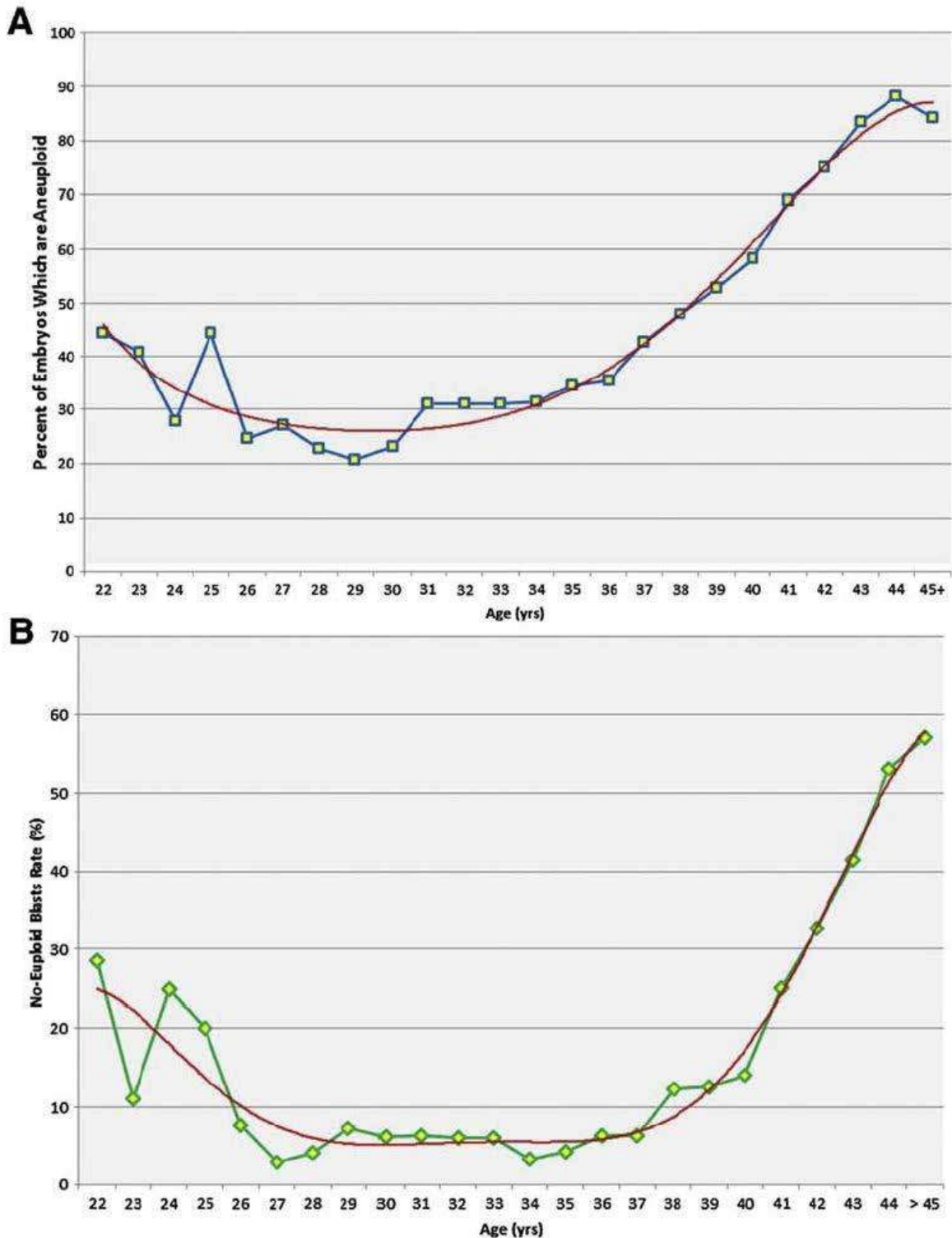
IVF با غربالگری ژنتیکی قبل از لانه گزینی برای آنوپلوئیدی (PGT-A)

غربالگری ژنتیکی قبل از لانه گزینی برای آنوپلوئیدی (PGT-A) به تحقیقات جنین شناسی اشاره دارد که به موجب آن دسته خاصی از خانم ها، که تصور می شود در خطر ابتلا به جنین های غیر طبیعی کروموزومی بالاتر از حد متوسط هستند، جنین های خود را آزمایش می کنند (توسط بلاستومر / جسم قطبی یا بیوپسی تروفواکتودرم) برای تعیین وجود ناهنجاری های خاص کروموزومی [۵۷]. هدف از PGT-A کمک به افرادی است که برای ناباروری نیاز به درمان های کمکی دارند، برای دستیابی به یک بارداری موفق و کاهش خطر سقط با کمک به انتخاب یک جنین که نظر ژنتیکی نرمال است. (PGT-A) اگرچه به شناسایی جنین هایی که کروموزوم غیر طبیعی دارند کمک میکند، ولی در غربالگری آنوپلوئیدی ممکن است لزوماً هیچ رویان طبیعی شناسایی نشود، در نتیجه جنینی برای انتقال وجود ندارد. در موارد معدودی، اطلاعاتی که از طریق آزمایش قبل از کاشت استخراج شده است، ممکن است با شناسایی عامل موثر در ناباروری فرد (به عنوان مثال محل های کروموزومی)، به کسانی که قادر به بارداری نبوده اند، کمک کند.

توصیه می شود PGT-A برای گروه های زیر نقش داشته باشد: ۱- زنان بالای ۳۵ سال. ۲. زنانی که سابقه سقط مکرر دارند که ناشی از جابجایی یا دیگر بازآرایی کروموزومی

در هر یک از طرفین است نباشد ۳. زنانی که چندین بار کاشت جنین ناموفق داشته اند [۵۸] تمام شرایط فوق، به تنهایی یا به صورت ترکیبی، ممکن است در بیماران مبتلا به AMA وجود داشته باشد. STAR شواهدی در مورد فواید PGT-A گزارش کرد که در زنان بالای ۳۵ سال که پاسخ خوبی به تحریک تخمدان دارند، استفاده از PGT-A در مقایسه با انتخاب مورفولوژیکی ساده جنین برای جایگزینی، میزان بارداری را افزایش می دهد در هر انتقال جنین ۵۱٪ [۱۲۲/۶۲] در مقابل ۳۷٪ [۱۴۵/۵۴] و (۰/۰۳۴۹/۱/۴ p).

هنگامی که داده ها با هدف درمان تجزیه و تحلیل شد، این اثر افزایش OPR دیده نشد [۵۹]. یک مطالعه ارزیابی میزان مقرون به صرفه بودن PGT-A در زنان زیر ۴۲ سال تحت درمان IVF با ۱ جنین نشان داد که PGT-A مقرون به صرفه است، خطر سقط بالینی را کاهش می دهد، انتقال جنین ناموفق کمتر است و طول درمان را کوتاه می کند. [۶۰] مطالعات بیشتر برای تعیین دقیق جمعیتی که به احتمال زیاد از PGT-A سود می برند مورد نیاز است، اما شواهدی وجود دارد که احتمال می دهد زنان مبتلا به AMA نیز سود ببرند.



بین سن و میزان آنوپلوئیدی بهترین توصیف آن در صدک ۵٪ است (خط رگرسیون نشان داده شده است). (B) رابطه بین سن مادر و احتمال وجود بلاستوسیست آنوپلوئید در یک گروه منفرد، خطر کم ثابتی را بین سنین مادر ۲۶ تا ۳۷ سال

شکل ۲. شیوع آنوپلوئیدی. (الف) شیوع آنوپلوئیدی نسبت به سن زن، کمترین خطر را در زنان از اواسط تا اواخر دهه بیست است، این میزان در جنین هایی که از زنان مسن به دست می آید قابل توجه بالاتر است ($p < 10^{-6}$). رابطه

نشان می دهد. خطرات بالاتر در بیماران مسن تر وجود دارد ($p < 0.0003$ یا کمتر) [۵۴]

استراتژی های درمانی جایگزین

اهدای تخمک: میزان موفقیت منتشر شده در درمان اهدای تخمک برای زنان ۵۰ یا اوایل ۶۰ سال نشان می دهد که بارداری در هر خانمی با رحم طبیعی و بدون توجه به سن ممکن است [۶۱، ۶۲]. زنان مسن پس از بررسی از نظر شرایط پزشکی و روانشناختی، می توانند هنگام استفاده از تخمک های اهدایی بارداری موفقتری داشته باشند. این نتیجه در مطالعه ای بررسی شد که زنان را با نارسایی زودرس تخمدان (میانگین سنی ۲۸/۳ سال) و زنان بعد از یائسگی (متوسط سن ۴۵/۶ سال) مقایسه کرد. عوارض مامایی و پریناتال دو گروه بررسی شد، زنان پس از یائسگی بیشتر در معرض خطر فشار خون حاملگی، دیابت و پارگی زودرس غشاها قرار دارند [۶۳]. پاولسون و همکاران، ۲۰۰۲ نتایج درمان اهدای تخمک در زنان یائسه را که هیچ بیماری پزشکی مزمن ندارند گزارش کردند و نتیجه گرفتند که زنان بالای ۵۰ سال در معرض خطر بیشتری برای پره اکلامپسی، دیابت حاملگی قرار دارند و اکثریت آنها به روش سزارین زایمان می کنند [۶۴] این مطالعات نتیجه می گیرند که زنان AMA باید دقیقاً مورد بررسی و مشاوره قرار بگیرند و در مورد خطرات قبل از زایمان و داخل زایمان مشاوره دهند. توصیه به این زنان مهم است که در معرض خطر ابتلا به مرگ و میر مادر قرار دارند.

اهدای جنین: اهدای جنین یک روش استاندارد عملی شناخته شده برای درمان ناباروری مربوط به سن است و با میزان بالایی از موفقیت بارداری همراه است [۲۸] (ASRM ۲۰۱۳) با این حال، زنان AMA در معرض خطر ابتلا به دیابت حاملگی، فشار خون ناشی از بارداری، پره اکلامپسی و مسائل مربوط به زایمان مانند زایمان زودرس، پارگی

زودرس غشاها و افزایش نیاز به سزارین هستند. گزینه های اهدای تخمک / جنین ممکن است به دلیل کاهش تمایل اهداکنندگان محدود شود.

مسائل اخلاقی

اکثر زنان در حال حاضر از اهمیت مشکلات بالقوه مانند پیری بیولوژیکی و پیامدهای ART در بیماری مادر و نوزاد آگاه هستند، اما بسیاری هنوز تصمیم به بارداری به هر قیمتی دارند، اعم از پیامدهای مالی، جسمی یا روانی. در زنانی که در سنین بعدی تحت برنامه های اهدای تخمک و IVF قرار می گیرند، شواهدی از رابطه بهتر با فرزندشان و درجه بیشتری از ارتباط عاطفی در زمانی که مادر بسیار جوان است وجود دارد [۶۵] و همچنین سطح استرس والدین به طور قابل توجهی پایین تر است

تحقیقات در حال انجام: درمانهای آزمایشی جدیدی تحت عنوان «انتقال اتولوگ / هترولوگ میتوکندری یا پیوند تخمدان سلولهای بنیادی اتولوگ» برای زنان AMA وجود دارد. با این حال، این روش های درمانی بحث برانگیز هستند و در حال حاضر در مرحله تحقیقات هستند.

توصیه ها

میزان موفقیت باروری با IVF، به ویژه در سنین بالای زن، مرتبط است. مشاوره دقیق قبل از شروع درمان باروری امری حیاتی است.

نکات

قبل از شروع درمان ART، همه زوجین باید آزمایش ارزیابی باروری (به ویژه ارزیابی AMH برای خانم) را انجام دهند. در زنان بالای ۴۰ سال با سطح AMH پایین، اهدای تخمک ممکن است به عنوان یک گزینه جایگزین مورد بحث قرار گیرد.

به احتمال زیاد بیماران AMA از طریق ART موفقیت کمتری دارند و باید از این امر مطلع شوند.

بیماران AMA باید از خطرات پاسخ ضعیف تخمدان، کاهش تعداد تخمک ها و کاهش میزان لقاح در چرخه ART آگاه باشند.

بیماران AMA باید در مورد خطرات پزشکی مادر از جمله: پره اکلامپسی و GDM یا تشدید شرایط پزشکی زمینه ای آنها مشاوره داده شوند.

بیماران AMA باید از نظر خطر قلبی عروقی و سایر بیماری های جدی مورد ارزیابی قرار گیرند. در صورت نشان دادن، مراجعه به یک متخصص پزشکی مشاوره قبل از بارداری باید در نظر گرفته شود.

مشاوره اینکه بالا رفتن سن به طور طبیعی یا از طریق ART احتمال بارداری را کاهش می دهد.

سقط جنین از ۱۵٪ در زنان کمتر از ۳۰ سال به تقریباً ۵۵٪ در زنان بین ۴۰ تا ۴۴ سال افزایش می یابد.

تحقیقات بعدی

- تجزیه و تحلیل میزان زاد و ولد بدنبال استفاده از PGT-A در چرخه های IVF در مقایسه با نرخ زایمان پس از IVF فقط در زنان بالای ۳۵ سال

- به دست آوردن یک نظر سنجی مبتنی بر پرسشنامه در مورد دلایل به تعویق انداختن بارداری زنان با سن بالاتر

- تجزیه و تحلیل خطرات ترومبوآمبولی در زنان AMA تحت چرخه ART

- ارزیابی نرخ بارداری چندگانه را در زنان بالای ۳۵ سال

- میزان موفقیت زنان در استفاده از تخمک های منجمد شده اتولوگ

- [1] Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 10(12):2017:e0186287. e.
- [2] Jackson S, Hong C, Wang ET, Alexander C, Gregory KD, Pisarska MD. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 76:(1)103;2015e80.
- [3] Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth* 343:(1)18;2018.
- [4] Leader J, Bajwa A, Lanes A, Hua X, Rennicks White R, Rybak N, et al. The effect of very advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 1208:(9)40;2018e18.
- [5] Dildy GA, Jackson GM, Fowers GK, Oshiro BT, Varner MW, Clark SL. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol* 3175;1996 Pt 668:(1e74.
- [6] Carolan M. Maternal age $>1/445$ years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery* 479:(5)29 ;2013e89.
- [7] Yoge Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* .(6)203;2010 558.e7-1.
- [8] Office for National Statistics. Conceptions in England and Wales: 2017. ONS; 2018 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/conceptionandfertilityrates/bulletins/conceptionstatistics/2017>.
- [9] Bono ED, Winter-Ebmer R, Weber A. Clash of career and family: fertility decisions after job displacement. *J Eur Econ Assoc* 659:(4)10;2012e83.
- [10] Schmitt C. Labour market integration, occupational uncertainties, and fertility choices in Germany and the UK. *Demogr Res* 26:253;2012e92.
- [11] Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril* 633:(3)101;2014e4.
- [12] Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1342:(10)7;1992e6.
- [13] Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 1:(1)154;2006e11.
- [14] Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 3847:(7)90;2005e53.
- [15] Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, et al. Advanced maternal age in IVF: still a challenge? The present and the future of its treatment. *Front Endocrinol* 10:94;2019.
- [16] (HFEA) HFEA. Fertility treatment 2017: trends and figures: human fertilisation and embryology authority. 2019 [Available from: <https://www.hfea.gov.uk/media/2894/fertility-treatment-2017-trends-and-figures-may2019-.pdf>.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention ASfRM, Society for Assisted Reproductive Technology. Assisted reproductive technology National summary report. US Dept of Health and Human Services; 2018 .2016 [Available from: <https://www.cdc.gov/art/pdf/-2016report/ART-2016-National-Summary-Report.pdf>.
- [18] Simpson JL. Chapter 5 - genetic programming in ovarian development and oogenesis. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, editors. *Menopause*. San Diego: Academic Press; 2000. p. 77e94.
- [19] Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E. Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenat Diagn* 252:(3)23;2003e8.
- [20] Tarin JJ, Brines J, Cano A. Long-term effects of delayed parenthood. *Hum Reprod* 2371:(9)13;1998e6.
- [21] Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 282:(3)58;1981e5.
- [22] Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 1708:(7251)320;2000e12.
- [23] Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 685:(6)12;2006e718.
- [24] Habbema JDF, Eijkemans MJC, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod (Oxf)* 2215:(9)30;2015e21.
- [25] Daniluk JC, Koert E, Cheung A. Childless women's knowledge of fertility and assisted human reproduction: identifying the gaps. *Fertil Steril* 420:(2)97;2012e6.
- [26] Lampic C, Svanberg AS, Karlström P, Tyden T. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum Reprod* 558:(2)21;2005e64.
- [27] (NICE) NIfHaCE. Fertility problems: assessment and treatment. NICE; 2013 [updated 2017/09/06. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
- [28] Female age-related fertility decline. *Fertil Steril* 633:(3)101;2014e4.
- [29] Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* 129:(2)217;2017e40.
- [30] Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod* 118:(1)17;2002e23.
- [31] (ESHRE) ESORaE. Guideline on ovarian stimulation for IVF/ICSI: (ESHRE). 2019

[Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>.
 [32] Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 26:(1)19;2013e36.
 [33] Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 420:(2)100;2013e9. e7.
 [34] Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimüllerian hormone testing in women's health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 226:(4)26;2014e36.
 [35] Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 170:(1)95;2011e5.
 [36] Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, Nelson SM, Wallace WH. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod* 79:(2)18;2012e87.
 [37] Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 166:(2)150;2010e70.
 [38] Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, Lim HY, Pemberton PW, Smith A, et al. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. *Hum Reprod* 2353:(9)26;2011e62.
 [39] Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, Neer RM, Sluss PM, Burnett-Bowie S-AM, et al. Antimüllerian hormone and impending menopause in late reproductive age: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 4)105;2020):e1862e71.
 [40] Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Is anti-müllerian hormone associated with fecundability? Findings from the EAGeR trial. *J Clin Endocrinol Metab* 4215:(11)100;2015e21.
 [41] Hawkins Bressler L, Steiner A. Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 385:(6)25;2018e90.
 [42] La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 113:(2)16;2010e30.
 [43] Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF:

comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 705:(3)91;2009e14.
 [44] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 1616:(7)26;2011e24.
 [45] Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril* 1452:(6)105;2016e3.
 [46] Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 492:(2)100;2013e9. e3.
 [47] Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munne S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod* 853:(4)32;2017e9.
 [48] Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril* 459:(2)105;2016e466.e2.
 [49] (HFEA) HFEA. Egg freezing in fertility treatment. In: Trends and figures: -2010 2016 ;2016 [Available from: <https://www.hfea.gov.uk/media/2656/egg-freezing-in-fertility-treatment-trends-and-figures-2016-2010final.pdf>.
 [50] Pennings G. What are the ownership rights for gametes and embryos? Advance directives and the disposition of cryopreserved gametes and embryos. *Hum Reprod* 979:(5)15;2000e86.
 [51] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2917:(18)24;2006e31.
 [52] Grondahl ML, Christiansen SL, Kesmodel US, Agerholm IE, Lemmen JG, Lundstrom P, et al. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study. *PloS One* 4)12;2017):e0172456.
 [53] Harton GL, Munne S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH, et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* 1695:(6)100;2013e703.
 [54] Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing

age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 656:(3)101;2014e663. e1.

[55] Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, Kern-Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, et al. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 390:(4)219;2018. e-1. e15.

[56] Gynaecologists TRAaNZCoOa. RANZCOG position. Assisted reproductive treatment for women of advanced maternal age. 2013 [updated November 2017. Available from: [https://ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20s20%Health/Statement20%and20%guidelines/Clinical-Obstetrics/RANZCOG-position-Reproductive-treatment-forwomen-of-advanced-maternal-age-\(C-Obs52-\)-Nov17.pdf?ext¼.pdf](https://ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20s20%Health/Statement20%and20%guidelines/Clinical-Obstetrics/RANZCOG-position-Reproductive-treatment-forwomen-of-advanced-maternal-age-(C-Obs52-)-Nov17.pdf?ext¼.pdf).

[57] Preimplantation genetic testing: ACOG committee opinion, number 799. *Obstet Gynecol* 3)135;2020):e133e7.

[58] Harper J, Sermon K, Geraedts J, Vesela K, Harton G, Thornhill A, et al. What next for preimplantation genetic screening? *Hum Reprod* 478:(3)23;2008e80.

[59] Munne S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 1071:(6)112;2019e9. e7.

[60] Neal SA, Morin SJ, Franasiak JM, Goodman LR, Juneau CR, Forman EJ, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertil Steril* 896:(5)110;2018e904.

[61] Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 321:(8841)341;1993e3.

[62] Eisenberg VH, Schenker JG. Pregnancy in the older woman: scientific and ethical aspects. *Int J Gynaecol Obstet* 2)56;1997): 163e9.

[63] Ameratunga D, Weston G, Osianlis T, Catt J, Vollenhoven B. In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J Assist Reprod Genet* 9)26;2009e511:(10e4.

[64] Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive

age. *J Am Med Assoc* 2320:(18)288;2002e3.

[65] Golombok S, Lycett E, MacCallum F, Jadv V, Murray C, Rust J, et al. Parenting infants conceived by gamete donation. *J Fam Psychol* 443:(3)18;2004e52.

[66] Steiner AZ, Paulson RJ. Motherhood after age 50: an evaluation of parenting stress and physical functioning. *Fertil Steril* 1327:(6)87;2007e32.