



بررسی ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول‌های آنترال و FSH روز سوم قاعدگی در بیماران نابارور مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری امید خلیج فارس بوشهر

الهام رحمانی^۱، شهناز احمدی^{۱*}، نیلوفر معتمد^۲، نگین یزدانی^۴

^۱بخش زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۲گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۳مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۴دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۴/۲/۱۴- پذیرش مقاله: ۹۴/۱۱/۲۸)

چکیده

زمینه: تست‌های ذخیره تخمدان به عنوان ابزاری جدید، مهم و سودمند در ارزیابی زنان نابارور پا به عرصه ظهور نهاده‌اند و با انجام این تست‌ها می‌توان سریع‌تر برای زوج‌های نابارور اقدامات لازم پیشرفته و ضروری را انجام داد. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول‌های آنترال و سطح سرمی FSH روز سوم قاعدگی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۷۸ زن در گروه سنی ۴۹-۱۸ سال که در سال ۱۳۹۳ با شکایت اصلی ناباروری به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس مراجعه کردند، انجام گرفت. در افرادی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، اندازه‌گیری حجم تخمدان با محاسبه سه قطری و تعداد فولیکول‌های آنترال با استفاده از سونوگرافی واژینال در روز سوم قاعدگی انجام شد. همچنین در این افراد سطح FSH و LH نیز در روز سوم قاعدگی اندازه‌گیری شد. برای بررسی رابطه بین حجم تخمدان با تعداد فولیکول‌های آنترال و سطح سرمی هورمون‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

یافته‌ها: با افزایش سن، حجم تخمدان و تعداد فولیکول آنترال به‌طور معناداری کاهش ($P=0/0001$) و سطح سرمی FSH ($P=0/0001$) و LH ($P=0/022$) به‌طور معناداری افزایش پیدا کرد. بین حجم و تعداد فولیکول آنترال همبستگی قوی و معنادار ($P=0/0001$) و بین حجم تخمدان و تعداد فولیکول آنترال با FSH همبستگی معکوس و معناداری ($P=0/0001$) وجود داشت.

نتیجه‌گیری: با افزایش سن حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال کاهش و سطح FSH و LH افزایش می‌یابد. در واقع در بررسی اولیه بیماران نابارور حتی با تشخیص کم شدن حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال باید اقدامات درمانی پیشرفته انجام شود و نیازی به منتظر ماندن برای نتایج آزمایشات گرانقیمت پیشرفته نمی‌باشد.

واژگان کلیدی: FSH، حجم تخمدان، فولیکول آنترال، ناباروری

*بوشهر، بخش زنان، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، دانشکده پزشکی

مقدمه

به طور کلی منظور از ناباروری این است که یک زوج به مدت یکسال نزدیکی محافظت نشده داشته باشند و حاملگی حاصل نشود.

افزایش توجه زنان به امر تحصیل و کارکردن، زمینه‌ساز سایر گرایش‌ها در جامعه مدرن شده است و این باعث شده است که میانگین سن اولین بارداری افزایش یابد و به همین دلیل در طول ۲۵ سال گذشته خدمات درمان ناباروری به طور چشمگیری افزایش یافته است (۱).

ارزیابی عملکرد تخمدان، کلید اصلی در مشاوره بیماران ناباروری است که نیاز به پروتوکل‌های مختلف تحریک تخمک‌گذاری برای باروری دارند. چنانچه بتوان روش قابل اعتمادی جهت پیش‌بینی پاسخ تخمدان به روش‌های مختلف تحریک تخمدان پیدا کرد، خواهیم توانست به میزان زیادی در تعیین پیش‌آگهی استفاده از این روش‌ها برای بارداری به بیماران کمک نمود و از لغو یا عدم موفقیت سیکل‌های تحریکی و در نتیجه صرف هزینه‌های اضافی و اتلاف وقت و از همه مهم‌تر مشکلات روحی و روانی بیماران جلوگیری نمود (۱).

تعدادی از پارامترهای شناخته شده به عنوان نشانگرهای ذخیره تخمدان در بسیاری از فناوری‌های کمک باروری برای پیش‌بینی پاسخ تخمدان قبل از تحریک تخمدان یا گنادوتروپین‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (۲). یکی از این پارامترها تعداد کل فولیکول‌های آنترال است که به‌وسیله شمارش تعداد فولیکول‌های ۱۰-۲ میلی‌متری در هر دو تخمدان با استفاده از سونوگرافی دو یا سه بعدی تخمین زده می‌شود (۳ و ۴). مخزن فولیکول‌های آنترال شامل فولیکول‌های پره آنترال هستند که تا حد زیادی مستقل

از گنادوتروپین‌ها هستند. این فولیکول‌ها در طول فاز اولیه فولیکولی ساخته می‌شوند (۴) و با ارزیابی اکثر مطالعات، ارزش تعداد فولیکول‌های آنترال تنها به تعداد کلی آنهاست و اندازه مطلق آنها ارزش زیادی ندارند (۲).

پارامتر دیگری که در بسیاری از مطالعات مورد توجه قرار گرفته است، هورمون آنتی مولرین می‌باشد که به عنوان ماده مهار کننده، مولرین نیز یکی از بهترین نشانگرهای ذخیره تخمدان است (۵ و ۶) که در بررسی‌های متفاوت ارتباط مستقیمی بین سطح این هورمون و تعداد کل فولیکول‌های آنترال دیده شده است (۷) و این احتمال وجود دارد که فولیکول‌های آنترال منعکس کننده ذخیره تخمدان می‌باشند (۸ و ۹). حجم تخمدان که به‌وسیله سونوگرافی ترانس واژینال تعیین می‌شود نیز می‌تواند ذخیره تخمدان و میزان حاملگی بالینی را پیش‌بینی کند. میانگین حجم تخمدان از ۰/۷ میلی‌لیتر در ۱۰ سالگی به ۵/۸ میلی‌لیتر در ۱۷ سالگی افزایش می‌یابد (۱۰). در زنان بالای ۴۰ سال کاهش چشم‌گیری در حجم تخمدان وجود دارد که به تعداد زایمان ربطی ندارد (۱). به نظر می‌رسد که کاهش حجم تخمدان نشانه اولیه کاهش فولیکول‌هاست و اندازه‌گیری آن به احتمال زیاد از نظر بالینی مفید است و می‌تواند میزان حاملگی را پیش‌بینی کند (۱۰ و ۱۱). غلظت سرمی FSH و میزان استرادیول در اوائل مرحله فولیکولی نیز می‌تواند اطلاعات مفید دیگری را در ارتباط با ارزیابی ذخیره تخمدان در اختیار پزشک قرار دهد (۱۲).

تست رویایی با کلومیفن سترات، نوعی دیگر از تست‌های تحریکی و حساس برای بررسی ذخیره تخمدان است که با انجام آن می‌توان ویژگی‌های دینامیک اندوکراین سیکل قاعدگی را تحت شرایط پایه

و تحریک شده قبل (سنجش FSH و استرادیول در روز سوم سیکل) و بعد (سنجش FSH در روز دهم سیکل) از درمان کلومیفن سیترات (۱۰۰ میلی‌گرم در روزهای ۹-۵ سیکل) بررسی کرد (۱ و ۱۳). تست‌های آزمایشگاهی و هورمونی ذخیره تخمدان عموماً قابل اعتماد نیستند و ممکن است گمراه کننده نیز باشند. همچنین ممکن است با خطاهای آزمایشگاهی همراه باشند و نیاز به تکرار داشته باشند و این برای بیماران هزینه گزافی همراه خواهد داشت. لذا در این مطالعه ما برآنیم تا به بررسی ارتباط حجم تخمدان با تعداد فولیکول‌های آنترال تخمدان و FSH روز سوم قاعدگی در زنان نابارور ۱۸-۴۹ سال مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر پردازیم. به نظر می‌رسد بتوان از حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال به جای آزمایشات هزینه‌بردار هورمونی به عنوان تست کمکی و سریع در تشخیص و انجام اقدامات مناسب استفاده نمود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی پس از تأیید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر بر روی ۷۸ زن در گروه سنی ۱۸-۴۹ سال که طی سال ۱۳۹۳ با شکایت اصلی ناباروری به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر مراجعه کردند، انجام گرفت. معیارهای خروج عبارت بودند از: زنان با شاخص توده بدنی (BMI) ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع و بالاتر، کم کاری یا پر کاری تیروئید یا هیپرپرولاکتینمی، علل نازایی مردانه، علل رحمی یا لوله‌ای و سابقه جراحی تخمدان. برای افرادی که وارد مطالعه می‌شدند حجم تخمدان توسط یک متخصص زنان (با مدرک فلوشیپ نازایی) در روز سوم قاعدگی به وسیله سونوگرافی دو

بعدی واژینال (هوندا ۲۱۰۰ با پروب واژینال ۵/۵ مگاهرتز) اندازه‌گیری شد. برای تعیین حجم تخمدان ابتدا قطر طولی تخمدان و سپس قطر عرضی و بعد از آن قطر قدامی خلفی مشخص گردید و از حاصل ضرب اقطار یاد شده در عدد ۰/۵۰، حجم تخمدان محاسبه می‌شد. همچنین تعیین تعداد فولیکول‌های آنترال نیز توسط سونوگرافی دو بعدی واژینال در روز سوم قاعدگی انجام شد.

فولیکول‌های آنترال فولیکول‌های کوچکی (۱۰-۲ میلی‌متر) هستند که در تخمدان به وسیله سونوگرافی واژینال مشاهده می‌شوند. سطح خونی FSH و LH روز سوم قاعدگی با روش ECL^۱ و با استفاده از کیت‌های Elecsys شرکت Roche اندازه‌گیری شد. محدوده طبیعی حجم تخمدان ۹-۵ سی‌سی بود و ۹ سی‌سی به بالا محدوده PCO تلقی می‌شد که هیچ‌کدام از زنان مورد بررسی حجم تخمدان ۹ سی‌سی به بالا نداشتند. تعداد فولیکول‌های آنترال کمتر از ۵ غیر طبیعی، ۱۵-۵ طبیعی و ۱۵ به بالا PCO تلقی می‌شد که در هیچ‌کدام از زنان مورد بررسی تعداد فولیکول‌های آنترال ۱۵ به بالا نبود. اطلاعات هر بیمار شامل متغیرهای سن، شغل، سطح تحصیلات، قد، وزن، تعداد حاملگی قبلی، مدت زمان ناباروری، حجم تخمدان، تعداد فولیکول‌های آنترال، سطح سرمی FSH، LH، TSH و PRL در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد در نهایت داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc، Chicago، IL، USA) ویرایش ۱۸ و با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی نسبی، میانگین، انحراف معیار) و آزمون‌های آماری کای دو، تی مستقل، آنالیز واریانس یک طرفه^۳، ضریب همبستگی پیرسون و آزمون تعقیبی^۴ شفه^۵ و آزمون دقیق فیشر^۶

¹ Electro chemi luminescence

² Chi-square

³ ANOVA

⁴ Post hoc

اکثریت زنان (۴۵ نفر معادل ۵۷/۷ درصد) با تحصیلات دیپلم و اغلب خانه‌دار (۴۹ نفر معادل ۶۲/۸ درصد) بودند. همچنین ۴۶ نفر (معادل ۵۹ درصد) نولی پار (خانمی که اصلاً زایمان نداشته است) بودند و اکثریت زنان از نظر BMI در گروه اضافه وزن (۴۸ نفر معادل ۶۱/۵ درصد) قرار داشتند (جدول ۲).

جدول ۲) توزیع فراوانی زنان نابارور به تفکیک سطح تحصیلات، شغل، پارتیتی، سن و BMI مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر -۱۳۹۳

متغیر	تعداد (درصد)
بی‌سواد	۸ (۱۰/۳۰)
زیر دیپلم	۱۱ (۱۴/۱۰)
دیپلم	۴۵ (۵۷/۷۰)
دانشگاهی	۱۴ (۱۷/۹۰)
خانه‌دار	۴۹ (۶۲/۸۰)
کارگر	۱۱ (۱۴/۱۰)
کارمند	۱۸ (۲۳/۱۰)
پارتیتی	
نولی پار	۴۶ (۵۹)
مولتی پار	۳۲ (۴۱)
سن (سال)	
کمتر از ۳۰	۳۹ (۵۰)
۳۰-۳۹	۲۷ (۳۴/۶۰)
۴۰-۴۹	۱۲ (۱۵/۴۰)
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	
کمتر از ۱۸/۵	۵ (۶/۴۰)
۱۸/۵-۲۴	۲۵ (۳۲/۱۰)
۲۵-۲۹	۴۸ (۶۱/۵۰)

۴۱ نفر (۵۲/۶۰ درصد) از زنان مورد مطالعه دارای حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال طبیعی و همچنین ۵۹ نفر (۷۵/۶۰ درصد) دارای سطح FSH طبیعی بودند (جدول ۳).

جدول ۳) توزیع فراوانی زنان نابارور به تفکیک سطح سرمی FSH، تعداد فولیکول‌های آنترال و حجم تخمدان مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر -۱۳۹۳

متغیر	تعداد (درصد)
FSH (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)	
۱۰ و کمتر	۵۹ (۷۵/۶۰)
بیشتر از ۱۰	۱۹ (۲۴/۴۰)
حجم تخمدان (میلی‌لیتر)	
کمتر از ۵	۳۷ (۴۷/۴۰)
۵ و بیشتر	۴۱ (۵۲/۶۰)
تعداد فولیکول‌های آنترال	
کمتر از ۵	۳۷ (۴۷/۴۰)
۵ و بیشتر	۴۱ (۵۲/۶۰)

تجزیه و تحلیل شدند. همچنین برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های مربوط به حجم تخمدان، تعداد فولیکول‌های آنترال، FSH، LH، PRL و TSH از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۷ استفاده شد. در موارد نرمال نبودن توزیع داده‌ها از معادله‌های غیرپارامتری آزمون‌ها، شامل آزمون من ویتنی^۸، کروسکال وایس^۹ و آزمون تعقیبی تمهین^{۱۰} استفاده شد. در همه موارد سطح معناداری P value کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد نمونه مورد بررسی ۷۸ خانم با مشکل ناباروری بودند. حداقل سن ۱۸ سال و حداکثر ۴۸ سال با میانگین و انحراف معیار (۳۰/۵۶±۷/۹۱) بود. حداقل BMI ۱۵/۱۱ کیلوگرم بر مترمربع و حداکثر ۲۹/۷۶ کیلوگرم بر مترمربع با میانگین و انحراف معیار (۲۴/۷۴±۳/۸۹) بود. میانگین و انحراف معیار طول مدت ناباروری (۶/۲۰±۴/۹۴) سال بود. کلیه زنان مورد مطالعه دارای سطح پرولاکتین نرمال (۴/۷۹-۲۳/۳۰) نانوگرم در میلی‌لیتر) و سطح TSH نرمال (۰/۲۷۰-۴/۳۰) یک هزارم واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر) بودند و لذا مبتلا به کم‌کاری یا پرکاری تیروئید و هیپرپرولاکتینمی نبودند. مشخصات دموگرافیک زنان مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱) میانگین و انحراف معیار مشخصات دموگرافیک و خصوصیات باروری زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر -۱۳۹۳

متغیر	حداقل	حداکثر	انحراف معیار میانگین
سن (سال)	۱۸	۴۸	۳۰/۵۶±۷/۹۱
وزن (کیلوگرم)	۳۴	۸۴	۶۲/۴۲±۱۱/۲۳
قد (سانتی‌متر)	۱۴۸	۱۶۸	۱۵۸/۴±۵۸/۹۹
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۱۵/۱۱	۲۹/۷۶	۲۴/۷۴±۳/۸۹
طول مدت ناباروری (سال)	۱	۱۱	۶/۲۰±۴/۹۴

^۵ scheffe

^۶ fisher exact test

^۷ kolmogrov-smirnov

^۸ mann-whitney

^۹ kruskal wallis

^{۱۰} tamhane

گروه‌های مختلف سنی یکسان نمی‌باشد. لذا در موارد لزوم به جای آزمون تی مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه از معادل غیرپارامتری آنها یعنی آزمون من ویتنی و کروسکال والیس استفاده شد.

حجم تخمدان بین گروه‌های مختلف سنی تفاوت معناداری داشت ($\chi^2=34/07, P=0/0001$) به گونه‌ای که با افزایش سن، حجم تخمدان به طور معناداری کاهش پیدا می‌کرد (جدول ۴).

با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف مشخص شد که توزیع داده‌های مربوط به حجم تخمدان ($Z=1/13, p\text{-value}=0/16$)، تعداد فولیکول‌های آنترال ($Z=1/02, p\text{-value}=0/24$) LH، ($Z=1/31, p\text{-value}=0/063$) TSH و ($Z=1/22, p\text{-value}=0/10$) FSH نرمال می‌باشد اما ($Z=1/40, p\text{-value}=0/039$) PRL دارای توزیع نرمال نیست. با استفاده از آزمون لون مشاهده شد که واریانس تعداد فولیکول آنترال، حجم تخمدان، LH و TSH در

جدول ۴) مقایسه حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال بین گروه‌های مختلف سنی در زنان نابارور

مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر-۱۳۹۳

متغیر	سن	انحراف معیار \pm میانگین	میانگین رتبه	آزمون	آماره آزمون	P.value *
حجم تخمدان (میلی‌لیتر)	کمتر از ۳۰	۶/۴۹ \pm ۲/۱۶	۵۲/۶۹	کروسکال والیس	۳۴/۰۷	۰/۰۰۰۱
	۳۰-۳۹	۴/۴۳ \pm ۱/۸۳	۳۲/۹۶			
تعداد فولیکول‌های آنترال	کمتر از ۳۰	۷/۰۳ \pm ۳/۵۲	۵۳/۲۳	کروسکال والیس	۳۶/۴۶	۰/۰۰۰۱
	۳۰-۳۹	۳/۵۱ \pm ۲/۳۷	۳۲/۳۳			
	۴۰-۴۹	۰/۰۵ \pm ۱/۱۶	۱۱			

سنی ۴۰-۴۹ سال بیشتر بوده است ($p\text{-value}=0/0001$) (جدول ۴).

سطح سرمی FSH به طور معناداری بین گروه‌های سنی مختلف متفاوت بود ($p\text{-value}=0/0001$) FSH افزایش می‌یافت. به طوری که با افزایش سن سطح FSH در گروه سنی ۴۰-۴۹ سال به طور معناداری از دو گروه سنی دیگر بیشتر بود ($p\text{-value}=0/0001$) و در گروه سنی ۳۰-۳۹ سال نیز به طور معناداری از گروه سنی زیر ۳۰ سال بالاتر بود ($p\text{-value}=0/0001$) (جدول ۵).

سطح سرمی LH نیز بین گروه‌های سنی مختلف تفاوت معناداری داشت ($p\text{-value}=0/022$) به طوری که در گروه سنی ۴۰-۴۹ سال

با استفاده از آزمون تمهین مشخص شد که حجم تخمدان در گروه سنی زیر ۳۰ سال به طور معناداری از دو گروه دیگر بیشتر بوده است ($p\text{-value}=0/0001$). همچنین حجم تخمدان نیز در گروه سنی ۳۰-۳۹ سال به طور معناداری از گروه سنی ۴۰-۴۹ سال بیشتر بوده است ($p\text{-value}=0/0001$). تعداد فولیکول‌های آنترال به طور معناداری بین گروه‌های سنی مختلف متفاوت بود ($\chi^2=36/46, p\text{-value}=0/0001$) به طوری که با افزایش سن از تعداد فولیکول‌های آنترال کاسته شد. آزمون تمهین نشان داد تعداد فولیکول‌های آنترال در گروه سنی زیر ۳۰ سال به طور معناداری از دو گروه سنی دیگر بیشتر است ($p\text{-value}=0/0001$) و در گروه سنی ۳۰-۳۹ سال نیز به طور معناداری از گروه

سطح LH به طور معناداری نسبت به گروه سنی زیر ۳۰ سال ($p\text{-value}=0/033$) و ۳۰-۳۹ سال ($p\text{-value}=0/003$) بالاتر بود (جدول ۵). سطح سرمی TSH ($p\text{-value}=0/13$) و PRL بین گروه‌های سنی مختلف تفاوت معناداری نداشت.

جدول ۵) مقایسه سطح سرمی FSH و LH بین گروه‌های سنی مختلف در زنان نابارور مراجعه کننده به

کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر-۱۳۹۳

متغیر	سن	انحراف معیار \pm میانگین	میانگین رتبه	آزمون	آماره آزمون	P.value
FSH (واحد بین المللی در میلی لیتر)	کمتر از ۳۰	۶/۶۰ \pm ۲/۱۳	-	آنالیز واریانس	F=۸۲/۴۸	۰/۰۰۰۱
	۳۰-۳۹	۹/۷۰ \pm ۲/۳۳	-			
	۴۰-۴۹	۱۵/۱۶ \pm ۲/۱۲	-			
LH (واحد بین المللی در میلی لیتر)	کمتر از ۳۰	۹/۷۷ \pm ۶/۶۳	۳۷/۲۱	کروسکال والیس	$\chi^2=7/64$	۰/۰۲۲
	۳۰-۳۹	۸/۹۷ \pm ۳/۰۹	۳۵/۴۸			
	۴۰-۴۹	۱۳/۸۳ \pm ۳/۷۳	۵۶			

لازم به ذکر است که پس از کنترل رابطه همبستگی (partial correlation) بین حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال با سطح سرمی FSH و LH از نظر سن و شاخص توده بدنی، ارتباط بین FSH و تعداد فولیکول‌های آنترال معنادار نبود ($r=-0/16$, $p\text{-value}=0/17$) و ارتباط بین حجم تخمدان با FSH ضعیف تر می شد ($r=-0/23$, $p\text{-value}=0/045$) و حجم تخمدان با LH ($r=-0/52$, $P=0/0001$) و تعداد فولیکول‌های آنترال با LH ($r=-0/52$, $p\text{-value}=0/0001$) قوی تر می شد.

از نظر تفاوت تعداد فولیکول‌های آنترال بین دو گروه حجم تخمدان طبیعی (کمتر از ۵) و غیرطبیعی (۵) و بیشتر) از نظر معناداری بود ($p\text{-value}=0/0001$). با توجه به اینکه توزیع داده‌ها نرمال بود ولی چون برابری واریانس‌ها وجود نداشت از آزمون من ویتنی استفاده شد (جدول ۷).

برای بررسی رابطه بین حجم تخمدان، تعداد فولیکول‌های آنترال و سطح FSH از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. همبستگی مثبت قوی و معناداری بین حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال ($r=0/96$, $p\text{-value}=0/0001$) و همبستگی معکوس و متوسط معناداری بین حجم تخمدان با FSH ($r=-0/50$, $p\text{-value}=0/0001$) وجود داشت. همچنین همبستگی معکوس و متوسط معناداری بین تعداد فولیکول‌های آنترال با FSH ($p\text{-value}=0/0001$) و $r=-0/50$ برقرار بود (جدول ۶).

جدول ۶) همبستگی حجم تخمدان، تعداد فولیکول‌های آنترال و سطح سرمی FSH در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر-۱۳۹۳

متغیر	هورمون	R	P.value
حجم تخمدان	FSH	-0/50	0/0001
تعداد فولیکول‌های آنترال	FSH	-0/50	0/0001

جدول ۷) مقایسه تعداد فولیکول‌های آنترال به تفکیک سطوح مختلف حجم تخمدان در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر-۱۳۹۳

متغیر	انحراف معیار \pm میانگین	میانگین رتبه	آزمون	آماره آزمون	P value*
حجم تخمدان (میلی لیتر)	۷/۷۸ \pm ۲/۷۵	۵۶/۲۲	من وینتی	-۶/۹	۰/۰۰۰۱
کمتر از ۵ و بیشتر	۱/۸ \pm ۲/۰۲	۲۰/۹۷			

با انجام آزمون کای دو و آزمون دقیق فیشر ارتباط بین سطوح مختلف FSH با تعداد فولیکول‌های آنترال و حجم تخمدان بررسی شد. ارتباط معناداری بین سطح FSH کمتر و بیشتر از ۱۰ واحد بین‌المللی در میلی لیتر و تعداد فولیکول‌های آنترال کمتر و بیشتر از ۵ وجود داشت به طوری که ۴۱ نفر (۶۹/۵۰ درصد) از افراد دارای سطح طبیعی FSH (۱۰ بین‌المللی در میلی لیتر و کمتر) دارای حجم تخمدان ۵ سی سی و بیشتر بودند. در حالی که در تمامی زنان (۱۹ نفر) با سطح FSH غیرطبیعی، حجم تخمدان کمتر از ۵ سی سی و غیر طبیعی بود (P=۰/۰۰۰۱، جدول ۸).

جدول ۸) ارتباط بین سطح سرمی FSH با سطوح حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال در زنان نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری امید خلیج فارس بوشهر-۱۳۹۳

P value*	χ^2	سطح سرمی FSH		متغیر
		کمتر و مساوی ۱۰ (طبیعی)		
		بیشتر از ۱۰ (غیرطبیعی)	تعداد (درصد)	
۰/۰۰۰۱	۲۷/۸۳	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	حجم تخمدان (CC)
		(۶۹/۵۰)۱۹	(۳۰/۵۰)۱۸	کمتر از ۵ (غیرطبیعی)
		(۰)۰	(۱۰۰)۴۱	۵ و بیشتر (طبیعی)
۰/۰۰۰۱	۲۷/۸۳	(۶۹/۵۰)۱۹	(۳۰/۵۰)۱۸	تعداد فولیکول‌های آنترال
		(۰)۰	(۱۰۰)۴۱	کمتر از ۵ (غیرطبیعی)
				۵ و بیشتر (طبیعی)

جایگزین تست‌های زمان‌بر و گران قیمت اندوکراین کرد. شاید با این روش بتوان مواردی با احتمال پاسخ نامناسب به درمان را شناسایی کرده و از پروتکل‌های قطعی‌تر و یا دوزهای بالاتر درمانی استفاده نمود. در مطالعه حاضر ابتدا حجم تخمدان با سن مورد بررسی قرار گرفت. سونوگرافی دو بعدی *real time* لگن روش نسبتاً دقیق و قابل اعتماد در تعیین حجم تخمدان می‌باشد. در مطالعه انجام شده بین گروه‌های

تست‌های ذخیره تخمدان به عنوان ابزاری کارآمد و جدید برای پیشگویی میزان موفقیت در روند درمان ناباروری هستند. در این مطالعه سعی بر آن بود تا با مقایسه حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال با سطح FSH در روز سوم قاعدگی بتوان تستی در اختیار بیماران قرار داد که سریع‌تر مشخص شود شانس حاملگی چقدر است و بتوان این تست‌ها را

بحث

سنی مختلف تفاوت معناداری در حجم تخمدان وجود داشت. به طوری که با افزایش سن حجم تخمدان کاهش می‌یافت. این یافته با مقالات دیگر همخوانی داشت (۱۸-۱۴).

مطالعه‌ای که آندولف (Andolf) و همکاران انجام دادند نشان داد مهم‌ترین عامل برای اندازه حجم تخمدان سن می‌باشد اما آنها زنان را از جامعه ارجاع به جای جمعیت عمومی مورد بررسی قرار دادند و حدود یک سوم بیماران پس از یائسگی بودند. با این حال نشان دادند که با افزایش سن حجم تخمدان کاهش می‌یابد (۱۹). در مطالعه دیگری که حجم تخمدان در ۱۸۸۸ زن نابارور تحت درمان IVF بررسی شد دیده شد که حجم تخمدان بین گروه‌های سنی مختلف ۲۳-۴۵ تفاوت معناداری ندارد و این با مطالعه ما همخوانی نداشت ولی در همین مطالعه نتیجه گرفته شد که با افزایش سن حجم تخمدان در گروه‌های سنی ۲۵-۳۰ سال و ۴۱-۴۵ سال کاهش می‌یابد (۲۰).

حجم تخمدان تا حدودی با تعداد فولیکول‌های آنترال در ارتباط می‌باشد. با ارزیابی اکثر مطالعات ارزش فولیکول‌های آنترال تنها به تعداد کلی آنهاست نه اندازه مطلق فولیکول‌ها (۴). ارزیابی سائز فولیکول نیاز به اندازه‌گیری هر فولیکول در دو بعد و محاسبه قطر متوسط دارد (۱). این کار سخت می‌باشد و وقتی فولیکول‌های متعدد وجود دارد دشوار است تا اطمینان حاصل شود که هر فولیکول فقط یکبار اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین سونوگرافی سه بعدی در صورت در دسترس بودن برای بررسی تعداد و حجم فولیکول‌ها ارزش بیشتری دارد (۱ و ۲۱). در این مطالعه چون بیشتر تعداد فولیکول‌ها مد نظر بود و همچنین به علت نداشتن سونوگرافی سه بعدی از سونوگرافی دو بعدی

استفاده شد. در بررسی که ما انجام دادیم تعداد فولیکول‌های آنترال نیز بین گروه‌های مختلف سنی تفاوت معناداری داشت و با افزایش سن کاهش می‌یافت که با مطالعات دیگر نیز همخوانی داشت (۱۷-۱۴ و ۲۲).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ انجام شده بود تعداد فولیکول‌های ۶-۲ میلی‌متری با افزایش سن کاهش می‌یافت و تعداد فولیکول‌های ۱۰-۷ میلی‌متری با افزایش سن ثابت می‌ماند. نتیجه‌ای که از این مطالعه گرفته شده بود این بود که تعداد فولیکول‌های ۶-۲ میلی‌متری میزان رزرو تخمدانی را نشان می‌دهند (۲۳). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ نیز انجام شده بود ارزش تعداد فولیکول‌های آنترال در تعیین رزرو تخمدانی و پیش آگهی بیماران کاندید IVF از اندازه‌گیری حجم تخمدان ارزشمندتر بوده است (۲۴). در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم ارتباط کل فولیکول‌های آنترال با رزرو تخمدان بررسی شد و از نظر سائز فولیکولی بررسی انجام نشد.

پارامتر دیگر سطح سرمی FSH بود که مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اینکه باروری با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند و با توجه به اینکه افزایش مقادیر FSH سرمی یکی از زودرس‌ترین نشانه‌های پیر شدن قابلیت باروری در زنان است، منطقی به نظر می‌رسد که میزان FSH ارزش تعیین کننده پیش آگهی داشته باشد. در واقع غلظت سرمی FSH در اوایل مرحله فولیکولی ساده‌ترین معیار بررسی ذخیره تخمدان است. در مطالعه ما با افزایش سن، سطح سرمی FSH افزایش یافت و این یافته نیز با مقالات دیگر همخوانی داشت (۱۷-۱۴ و ۲۲).

در حال حاضر در مطالعات زیادی ارتباط سطح سرمی LH با بارداری مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴ و

۱۵). در مطالعه ما سطح سرمی LH نیز با افزایش سن افزایش می‌یافت ($P=0/022$). ولی در مطالعه معینی و همکاران دیده شد سن اثری بر سطح LH نمی‌گذارد ($P>0/05$) (۲۲).

مطالعه اسکفر (scheffer) و همکاران نیز با نتیجه معینی همخوانی داشت (۲۵). شاید به این دلیل نتیجه این دو مطالعه با ما همخوانی نداشت که این دو بر روی زنان بارور انجام شده بود. ولی در عین حال نیاز است که در زنان نابارور بیشتری این آزمایش را انجام دهیم و چنانچه نتایج افزایش LH را نشان دادند شاید بتوان آن را به عنوان یک تست تشخیصی مورد استفاده قرار داد. سطح سرمی TSH ($p\text{-value}=0/13$) و پرولاکتین ($p\text{-value}=0/46$) بین گروه‌های سنی مختلف تفاوت معناداری نداشت و این باعث شد که عوامل تأثیرگذار روی سایر هورمون‌ها حذف گردد.

از طرف دیگر دیده شد بین حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال و سطح سرمی FSH همبستگی قوی و معناداری وجود دارد ($r=0/48$, $p\text{-value}=0/001$).

مطالعه موسوی‌فر و همکاران نیز با ما همخوانی داشت (۲۶). بین حجم تخمدان با FSH همبستگی معنادار معکوسی یافتیم ($r=0/11$, $p\text{-value}=0/24$), ولی در مطالعه موسوی‌فر و همکاران این رابطه معنادار نبود (۲۶).

در مطالعه ما بین تعداد فولیکول‌های آنترال و سطح FSH نیز رابطه معنادار معکوسی وجود داشت که با افزایش سطح FSH تعداد فولیکول‌های آنترال کاهش می‌یافت ($r=0/32$, $p\text{-value}=0/001$). مطالعه موسوی‌فر و همکاران نیز با ما همخوانی داشت (۲۶).

تعداد فولیکول‌های آنترال، حجم تخمدان و سطح قبل از درمان FSH با پاسخ تخمدان به تحریک هورمون و میزان حاملگی بالینی در ارتباط است (۲۶). زمانی که سرعت کاهش فولیکول‌ها در طی سال‌های آخر

باروری (قبل از هر گونه تغییر قابل تشخیص در نظم قاعدگی) شروع به افزایش می‌کند، افزایش مقادیر سرمی FSH نیز شروع می‌شود و غلظت LH ثابت باقی می‌ماند. این افزایش نامحسوس در غلظت FSH، می‌تواند ناشی از تغییرات مرتبط با سن، الگوی ضربان دار ترشح GnRH و یا ناشی از کاهش پیشرونده تعداد فولیکول‌ها و میزان کمتر مهار فیدبکی ترشح FSH از هیپوفیز توسط هورمون‌های تخمدان باشد (۲۷).

در متآنالیزی که در سال ۲۰۰۵ انجام شد ارزش فولیکول‌های آنترال در تشخیص رزرو تخمدانی و چگونگی پاسخ بیمار به درمان‌های ناباروری بیشتر از سطح FSH ذکر شده است (۲۸). در بسیاری از برنامه‌های درمان نازایی به فولیکول‌های آنترال و سطح FSH دقت می‌شود و میزان تجویز دارو را بر همان اساس مشخص می‌کنند (۳۴-۲۹).

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر دیده شد با افزایش سن، سطح FSH و LH افزایش و حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال کاهش می‌یابد. هرچه حجم تخمدان کم شود، تعداد فولیکول‌های آنترال هم کم می‌شود. با کاهش حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال، سطح FSH افزایش پیدا می‌کند. در نتیجه با اندازه‌گیری حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال شاید بتوان شانس حاملگی را پیش‌بینی کرد و سریع‌تر بیمار را در جریان میزان پاسخ به درمان قرار داد. البته این را باید یادآوری کنیم که مجموع این تست‌ها در کنار یکدیگر ارزشمند می‌باشند و به تنهایی با توجه به تغییراتی که در این تست‌ها در سیکل‌های گوناگون وجود دارد قضاوت قطعی در مورد بارداری نمی‌توان داشت.

خلیج فارس نهایت قدردانی را داریم. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه خانم نگین‌یزدانی جهت اخذ مدرک دکترای پزشکی عمومی می‌باشد.

محدودیت مطالعه این بود که اندازه‌گیری سه بعدی حجم تخمدان از نظر تکنیکی مشکل است ولی با این حال نتیجه دقیق‌تری را در اختیار پزشک قرار می‌دهد.

سپاس و قدردانی

در پایان این پژوهش، از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به خاطر حمایت مالی و همکاری صمیمانه پرسنل مرکز ناباروری امید

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, 1137-39.
2. Randolph JF, Ginsburg KA, Leach RE, et al. Elevated early follicular gonadotropin levels in women with unexplained infertility do not provide evidence for disordered gonadotropin-releasing hormone secretion as assessed by luteinizing hormone pulse characteristics. *Fertil Steril* 2003; 80(2): 320-7.
3. Jayaprakasan K, Campbell B, Clewes J, et al. Three-dimensional ultrasound improves the interobserver reliability of antral follicle counts and facilitates increased clinical workflow. *Ultrasound Obs Gynecol* 2008; 31(4): 439-44.
4. Scheffer G, Broekmans F, Bancsi L, et al. Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(3): 270-5.
5. Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Asgharnia M. Serum level of anti-mullerian hormone in early follicular phase as a predictor of ovarian reserve and pregnancy outcome in assisted reproductive technology cycles. *Arch Iran Med* 2008; 11(4): 371-6.
6. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, et al. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009; 24(4): 867.
7. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 357-62.
8. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 979-87.
9. Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1796-802.
10. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 581-90.
11. Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, et al. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 35-41.
12. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, et al. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 35-44.
13. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, et al. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 2002; 17(8): 2003-8.
14. Kline J, Kinney A, Kelly A, et al. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod* 2005; 20(8): 2179-89.
15. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, et al. The number of small antral follicles (2-6mm) determines the outcome of endocrine ovarian

- reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1925-31.
16. Padhy N, Latha M, Sathya B, et al. Antral follicle size in downregulated cycle and its relation to invitro fertilization outcome. *J Hum Reprod Sci* 2009; 2(2): 68-71.
 17. Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, et al. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. *J Reprod Med* 2002; 47(10): 835-9.
 18. Sharif K, Elgendy M, Lashen H, et al. Age and basal follicle stimulating hormone as predictors of in vitro fertilization outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(1): 107-12.
 19. Andolf E, Jorgensen C, Svalenius E, et al. Ultrasound measurement of the ovarian volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66(5): 387-9.
 20. Tufan E, Elter K, Durmusoglu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 2004; 19(11): 2484-9.
 21. Rahmani E, Ahmadi SH, Motamed N, et al. Comparison of the effect of clomiphene citrate and the letrozole for ovulation in infertile women with polycystic ovary. *Iran South Med J* 2012; 15(3): 193-200. (Persian)
 22. Moini A, Shafizadeh N, Dastjerdi V, et al. The Effect of Age on Ovarian Reserve Markers in Tehranian Women with Normal Fertility. *Int J Endocrinol Metab* 2008; 6(2): 114-9.
 23. Haadsma M, Bukman A, Groen H, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1925-31.
 24. Hedriks DJ, Kwee J, Mol BW, et al. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87(4): 764-75.
 25. Scheffer G, Broekmans FJ, Looman CW, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 270-5.
 26. Mousavi oven N, Hafizi L. Relationship between number of antral follicle and ovarian volume and responsiveness to induction ovulation. *J Reprod Infertil* 2001; 2(6): 35-41. (Persian)
 27. Kline J, Kinney A, Kelly A, et al. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod* 2005; 20(8): 2179-89.
 28. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, et al. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 291-301.
 29. Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, et al. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol obstet* 2014; 289(1): 201-6.
 30. Eftekhari M, Rahmani E, Eftekhari T. Effect of adding human chorionic gonadotropin to the endometrial preparation protocol in frozen embryo transfer cycles. *Int J Fertil Steril* 2012; 6(3): 175-8.
 31. Eftekhari M, Rahsepar M, Rahmani E. Effect of progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized controlled trial. *Int J Fertil Steril* 2013; 7(1): 13-20.
 32. Eftekhari M, Khalili MA, Rahmani E. The efficacy of recombinant versus urinary HCG in ART outcome. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(6): 543-8.
 33. Eftekhari M, Dehghani Firouzabadi R, Karimi H, et al. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol. *Iran J of Reprod Med* 2012; 10(4): 297-302
 34. Eftekhari M, Rahmani E, Mohammadian F. Comparison of pregnancy outcome in half-dose Triptorelin and short-acting Decapeptyl in long protocol in ART cycles: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013; 11(2): 133-8.

Original Article

Study of association between ovarian volume with the number of antral follicles and third day of menstruation FSH in infertile patients referred to Omid Persian gulf infertility Clinic

E. Rahmani¹, Sh. Ahmadi^{1*}, N. Motamed^{2,3}, N. Yazdani⁴

¹ Department of Obstetrics, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

² Department of Social Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

³ The Persian Gulf Nuclear Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

⁴ School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 4 May, 2015 Accepted 17 Feb, 2016)

Abstract

Background: Ovarian reserve tests have appeared as important, useful and new tools in evaluation of infertile women and by doing these tests, we can do for infertile couples advanced and necessary measures quickly. The goal of this study was to investigate the association between ovarian volume, Antral follicle counts and serum level of FSH at the third day of menstruation.

Material and Methods: This study was conducted on 78 women between 18-49 years old who referred to Omid Persian gulf infertility Clinic with complaining of infertility in 2014. In patients who had inclusion criteria, measurement of ovarian volume were done with calculation of three diameters and the number of antral follicles by using vaginal ultrasound in third day of menstruation. Also, in this patients were measured the levels of FSH&LH in third day of menstruation. Pearson correlation coefficient were used to examine the relationship between ovarian volume and the number of Antral follicles and serum levels.

Results: ovarian volume and Antral follicle counts ($p=0.0001$) decreased and serum level of FSH ($p=0.0001$) and LH ($p=0.022$) increased significantly with increasing of age. There was a strong positive correlation between ovarian volume and Antral follicle counts ($r=0.96$, $p=0.0001$) and there was a strong reversed correlation between ovarian volume and Antral follicle counts with FSH ($r=0.50$, $p=0.0001$).

Conclusion: By increasing age, ovarian volume and Antral follicle counts decreased and FSH&LH levels increased. In fact, in the initial study of infertile patients, even by diagnosis of reduction in ovarian volume and Antral follicle count should be performed advanced therapies and there is no need to wait for expensive tests result.

Key words: FSH, ovarian volume, Antral follicle, infertility

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Rahmani. E. Ahmadi. Sh. Motamed. Ni. Yazdani. N. Study of association between ovarian volume with the number of antral follicles and third day of menstruation FSH in infertile patients referred to Omid Persian gulf infertility Clinic. Iran South Med J 2016; 19(4): 608-619

Copyright © 2016 Rahmani, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

*Address for correspondence: Department of Obstetrics, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: Ahmadishahnaz2005@yahoo.com

Website: <http://bpums.ac.ir>
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>