

# بررسی مقایسه‌ای دو روش درمانی کاهش مرحله ای و دوز ثابت hMG در زنان نابارور تحت درمان با روش ZIFT

مرجان فیروزه (M.D.)<sup>۱</sup>، لیلی صفدریان (M.D.)<sup>۲</sup>.

۱- پزشک عمومی، بخش درمان ناباروری، بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

۲- دانشیار، بخش درمان ناباروری، بیمارستان شریعتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** از حدود نیم قرن پیش گنادوتروپین‌های اگزوژن با روش‌های متنوعی، جهت القاء تخمک‌گذاری در درمان اختلالات تخمک‌گذاری و انجام روش‌های فن‌آوری کمک باروری استفاده می‌شوند. بدلیل کاربرد وسیع دو روش کاهش مرحله‌ای و روش با دوز ثابت hMG در القاء تخمک‌گذاری، هزینه بالا و عوارض زیاد ناشی از درمان و نیز عدم دستیابی به نتایج مشترک در خصوص ارجحیت یکی از این دو روش در مطالعاتی که قبلاً انجام شده است این مطالعه با هدف مقایسه دو روش از لحاظ مقدار داروی لازم، نیاز به افزایش دوز دارو در حین درمان، ضخامت و الگوی اندومتر و میزان حاملگی به دنبال درمان، انجام شده است.

**روش بررسی:** در این مطالعه همگروهی تاریخی، تعداد ۲۴۵ سیکل از هر روش از پرونده بیماران نابارور بیمارستان شریعتی تهران در سال‌های ۸۳-۱۳۸۲، مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی بیماران کمتر از ۳۵ سال سن داشته، کاندیدای اهداء تخمک و مبتلا به PCOS یا آمنوره هیپوتالامیک نبودند. بعد از سرکوب هیپوفیز با پروتکل طولانی مدت آگونیست GnRH، hMG در روش کاهش مرحله‌ای با تجویز ۴-۲ آمپول ۱۵۰ واحدی شروع و در چندین مرحله کاهش دوز به میزان نصف آمپول هر ۲-۳ روز، بر پایه یافته‌های سونوگرافیک انجام شد. در روش ثابت همان دوز ابتدایی ۴-۲ آمپول ۱۵۰ واحدی بدون کاهش در طول سیکل ادامه یافت. بعد از تزریق hCG، اوسیت‌های حاصل، در روش ZIFT به کار گرفته شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های t-test،  $\chi^2$  و Fishers exact استفاده شد.  $p \leq 0/05$  سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

**نتایج:** از نظر تعداد اوسیت‌های حاصل، کیفیت زایگوت، ضخامت اندومتر و میزان حاملگی، دو روش ذکر شده، تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند. روش کاهش مرحله‌ای به طور معنی‌داری با الگوی اندومتر سه خطی بیشتر و الگوی اکوژن کمتری همراه بود ( $p=0/001$ ). روش کاهش مرحله‌ای نسبت به روش ثابت با متوسط تعداد آمپول مصرف شده کمتر (۴/۲۶ عدد در برابر ۲/۳۲ عدد آمپول،  $p=0/000$ ) و موارد کمتر نیاز به افزایش دوز در حین انجام درمان (به ترتیب ۴۲ سیکل (۱/۱۷٪) در برابر ۹۹ سیکل (۴/۴٪)،  $p=0/000$ ) همراه بود.

**نتیجه گیری:** با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار بین دو روش از نظر میزان حاملگی و نتیجه درمانی، روش کاهش مرحله‌ای با مصرف تعداد کمتر آمپول hMG، در بیماران بررسی شده، روش مناسبتری به نظر می‌رسد. بدیهی است برای حصول به یک نتیجه قطعی، نیاز به بررسی‌های بیشتر با در نظر گرفتن دیگر شرایط از جمله ابتلا به PCOS، آمنوره هیپوتالامیک و ... وجود دارد.

**کلید واژگان:** تحریک تخمک‌گذاری، گنادوتروپین یائسگی انسانی، روش با دوز ثابت، روش با دوز کاهش یابنده، ناباروری، فن‌آوری کمک باروری، ZIFT.

**مسئول مکاتبه:** دکتر مرجان فیروزه، واحد ۴۲، ساختمان چشم‌انداز ۱، روبروی اداره همیاری شهرداری، خیابان ۲۲ بهمن، خیابان بزرگمهر، کدپستی ۹۷۱۴۳-۸۱۵۸۶، اصفهان، ایران.

پست الکترونیک: marjan\_firoozeh@yahoo.com

## زمینه و هدف

مطالعات مختلف نشان می‌دهند حدود ۱۵-۱۰٪ زوجین در سنین باروری، مشکل ناباروری دارند. از میان علل ناباروری ناشی از فاکتورهای زنانه، حدود ۴۰٪ موارد ناشی از اختلالات تخمک‌گذاری است؛ که ممکن است به صورت عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری بسیار کم همراه باشد.

از حدود بیش از نیم قرن پیش، روش‌های مختلفی برای القاء تخمک‌گذاری چه جهت درمان اختلال تخمک‌گذاری و چه جهت انجام روش‌های فن‌آوری کمک باروری (ART)<sup>۱</sup>، انجام گرفته است که با پیشرفت علم، نقائص و مشکلات ناخواسته این روشها آشکار می‌گردند (۱،۲).

معمولاً اولین گام در القاء تخمک‌گذاری، استفاده از کلومیفن سیترات است که در آموره نرم‌گنادوتروپیک، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)<sup>۲</sup> و حتی ناباروری ایدیوپاتیک به صورت نسبتاً شایع به کار می‌رود؛ ولی در حدود ۲۰-۱۵٪ افراد به این درمان پاسخ نمی‌دهند (۳). در صورت شکست درمان با کلومیفن سیترات، روش‌های دیگری شامل افزودن دگزامتازون، آگونیست‌های GnRH<sup>۳</sup>، FSH<sup>۴</sup> خالص و hMG<sup>۵</sup> مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲).

استفاده از گنادوتروپین‌ها گام مهم و موثری برای القاء تخمک‌گذاری است. اولین ترکیبات گنادوتروپین برای تحریک تخمدان انسان، توسط گروه Gemzell در سال ۱۹۵۸ آزمایش شد.

hMG، داروی هورمونی ترکیبی است که از ادرار زنان یائسه به دست می‌آید. اشکال تجارتي این دارو معمولاً دارای FSH به میزان ۷۵ IU و LH<sup>۶</sup> به میزان ۷۵ IU است. در سایر اشکال دارویی نیز به همین نسبت مقادیر

هورمون‌های LH و FSH موجود است. FSH نوترکیب (rFSH)<sup>۷</sup> نیز توسط مهندسی ژنتیک بوجود آمده و با موفقیت آزمایش شده است. این دارو همگون و عاری از سایر آلودگی‌های پروتئینی است که همراه با hMG استخراج شده از ادرار وجود دارد. در نتیجه این دارو را می‌توان به صورت زیرجلدی تزریق کرد. در مطالعات بالینی انجام شده، تفاوت معنی‌دار آماری بین نتایج درمانی این دارو و hMG دیده نشده است (۶-۴). روش‌های متداول تجویز hMG شامل موارد ذیل می‌باشد:

**تجویز دارو با دوز افزایش یابنده<sup>۸</sup>:** در این روش با افزایش تدریجی دوز hMG، اجازه رشد به تعداد محدودی فولیکول تخمدانی داده می‌شود. معمولاً دوز به کار رفته ۱۵۰ واحد hMG (مشمول بر ۷۵ واحد FSH و ۷۵ واحد LH) است که هر ۳-۵ روز دوز دارو ۵۰٪ افزایش داده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند روش Step up برای درمان بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک روش مناسبی است و میزان بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)<sup>۹</sup> کاهش می‌یابد (۷،۸).

**تجویز دارو با دوز کاهش یابنده<sup>۱۰</sup>:** این روش بر پایه این فرضیه است که دوز بالای ابتدایی دارو، افزایش FSH در میانه سیکل طبیعی را تقلید می‌کند و پس از ایجاد فولیکول غالب، رشد آن کمتر از فولیکول‌های کوچک به سطح خونی FSH وابسته است. این روش با دوز ابتدایی ۴-۲ آمپول ۱۵۰ واحدی در روز بر پایه وزن بدن آغاز می‌شود و پس از چندین مرحله کاهش دوز به میزان نصف آمپول در روز هر ۳-۲ روز یک بار، بر پایه یافته‌های سونوگرافیک تخمدان اعمال می‌شود. میزان حاملگی در این روش قابل مقایسه با روش

- 1- Assisted Reproductive Technology
- 2- Polycystic Ovary Syndrome
- 3- Gonadotropin Releasing Hormone
- 4- Follicle Stimulating Hormone
- 5- Human Menopausal Gonadotropin
- 6- Luteinizing Hormone

- 7- Recombinant
- 8- Step up
- 9- Ovarian Hyperstimulation Syndrome
- 10- Step down

در مطالعه Evert و همکاران مقایسه اثرات درمانی FSH ادراری بر زنان نرموگنادوتروپیک مقاوم به کلومیفن در دو روش Step up و Step down انجام شده است و روش Step down با تعداد کمتر آمپول مصرفی (۱۴ در برابر ۲۰ عدد)، کوتاه‌تر بودن متوسط دوره درمان (۹ روز در برابر ۱۸ روز) و بیشتر بودن سیکل‌های با استرادیول سرمی در محدوده طبیعی ( $1500 \text{ pg/ml}$ -۵۰۰) روش ارجح معرفی شد (۱۳).

در مطالعه Christin و همکاران، مقایسه اثرات درمانی rFSH در دو روش Step up و Step down در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد که در آن روش Step up با وجود اینکه با سیکل درمانی طولانی‌تری همراه بود ( $15/2 \pm 7$ ) در برابر  $9/7 \pm 3/1$  (روز) ولی به علت شانس کمتر ایجاد OHSS و میزان حاملگی برابر در مقایسه با روش step down، روش ارجح معرفی شد (۱۴).

در مطالعات Henk و همکاران مقایسه اثرات درمانی rFSH با روش Fixed dose در دو گروه دریافت کننده دوزهای  $100 \text{ IU}$  و  $200 \text{ IU}$  روزانه، انجام شد که دو گروه از نظر میزان حاملگی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند، ولی روش با دوز کمتر به علت بروز کمتر سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی روش ارجح معرفی شد (۱۵، ۱۶). در مطالعه Nakamura و همکاران نیز که جهت بررسی دوز آغازین درمان در بیماران مبتلا به PCOS انجام شد، دوز روزانه  $100 \text{ IU}$ -۷۵، گرچه با مدت طولانی‌تر سیکل درمانی همراه بود، ولی میزان حاملگی و شانس OHSS کمتر از روش با دوز اولیه  $100 \text{ IU}$  بود (۱۷).

در مطالعه Ehimen و همکاران، با مقایسه دو روش Step up و Fixed dose با استفاده از گنادوتروپین‌ها در سیکل‌های درمانی ICSI و IVF، روش Fixed dose با دوره درمانی کوتاه‌تر و بالاتر بودن درصد جنین‌های با کیفیت خوب، روش ارجح معرفی شد (۱۸).

افزایش یابنده است و نیز عوارضی چون OHSS نیز در آن کمتر می‌باشد.

تجویز دارو با دوز ثابت<sup>۱</sup>: در این روش دوز آمپول hMG ثابت می‌باشد. بدین صورت که در هر فرد با توجه به فاکتورهایی چون BMI، وجود مقاومت به کلومیفن سیترات و سطح سرمی FSH در شروع درمان، دوز مشخصی که معمولاً متشکل از ۴-۲ آمپول ۱۵۰ واحدی است، شروع می‌گردد و با همان دوز بدون کاهش در طول سیکل ادامه داده می‌شود (۹).

تجویز دارو به صورت متوالی<sup>۲</sup>: فاز اولیه به صورت روش افزایش یابنده می‌باشد و هنگامیکه منجر به ایجاد یک فولیکول  $14 \text{ mm}$  شد، با فاز دیگری به صورت روش کاهش یابنده ادامه می‌یابد. مطالعات نشان داده‌اند این روش به اندازه روش افزایش یابنده در ایجاد حاملگی مؤثر است و یک روش مناسب برای تحریک تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به PCOS می‌باشد. در مطالعه Hugues و همکاران، این روش نسبت به روش متداول دوز افزایش یابنده، به طور معنی‌داری با غلظت استرادیول سرمی پایینتر و تعداد فولیکول با اندازه متوسط کمتر ( $14-15 \text{ mm}$ ) و در نتیجه بروز کمتر OHSS همراه بود (۱۰).

در روش‌های ART بیشترین توجه در جهت یافتن روشی است که در آن تحریک تخمدان به صورت ملایم و کمتر تهاجمی، با حداقل ناراحتی و عوارض کوتاه مدت و دراز مدت برای بیمار صورت گیرد، تا حد امکان دوره درمانی کوتاه شود و حداقل هزینه به بیمار تحمیل شود. در عین حال نیز تعداد اووسیت و کیفیت زایگوت منتقل شونده نیز مناسب باشد (۱۲، ۱۱).

مطالعات گسترده‌ای جهت مقایسه فواید درمانی روش‌های مذکور انجام گرفته‌اند که به تعدادی از آنها در ذیل اشاره می‌شود:

- 1- Fixed dose
- 2- Sequential

مطالعه شامل ابتلا به PCOS، ابتلا به آمنوره هیپوتالاموسی و بیماران کاندیدای اهداء تخمک بود. این مطالعه مشاهده‌ای از نوع هم‌گروهی تاریخی<sup>۲</sup> بود و اطلاعات از پرونده پزشکی بیماران به دست آمد. در هر گروه، تعداد ۲۴۵ سیکل درمانی بررسی شد. برای مقایسه دقیق‌تر، بیماران در ۴ گروه سنی ۱۸-۲۲ سال، ۲۳-۲۶ سال، ۲۷-۳۰ سال و ۳۱-۳۴ سال تقسیم شدند و دو روش از نظر فراوانی گروه‌های سنی مورد مقایسه قرار گرفتند.

متغیرهای زمینه‌ای دیگر مانند مدت و نوع ناباروری (اولیه و ثانویه)، وضعیت هورمونی قبل از شروع درمان مشتمل بر سیکل‌های با یا بدون تخمک‌گذاری، در دو گروه بررسی شدند (سطح پروژسترون سرمی روز ۲۱ سیکل قاعدگی برابر  $10\text{ mg/ml}$  یا بالاتر معرف وقوع تخمک‌گذاری بود و با سونوگرافی شواهد دال بر تخمک‌گذاری در آنها دیده شده بود).

روش به دست آوردن اسپرم جهت انجام ZIFT، مشتمل بر روش‌های طبیعی، PESA<sup>۳</sup> و TESE<sup>۴</sup> بوده است. بدین صورت که با توجه به آنالیز مایع منی و مشاوره ارولوژی اسپرم لازم جهت ZIFT، از مایع منی و یا در روش PESA، با بی‌حسی موضعی و از طریق اپیدیدیم صورت گرفته است. در کسانی که PESA با شکست مواجه شده است، در روش TESE زیر بی‌حسی موضعی، جهت بدست آوردن اسپرم ۱-۳ نمونه از بیضه توسط اورولوژیست گرفته شده است.

در هر دو روش درمانی برای ممانعت از LH surge زود هنگام و ایجاد رشد مناسب فولیکولی، با تجویز آگونیست GnRH (Superfact, Hoechstag, Germany) به میزان  $0.5\text{ mg}$ ، به صورت تزریق زیر جلدی در میانه فاز لوتئال سیکل قبل از درمان (از روز ۲۱ سیکل)، هیپوفیز سرکوب شد (پروتکل طولانی مدت GnRH).

در مطالعه Andoh و همکاران، اثرات درمانی hMG در سه روش Fixed dose، Step up و Step down در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بررسی شد. از نظر میزان حاملگی، سه روش تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند و روش Step up در این بیماران روش ارجح معرفی شد (۱۹).

با وجود مطالعات وسیع در مورد روش تجویز دارو، اثر آنها بر ضخامت و الگوی اندومتر بررسی نشده است. در مطالعه حاضر دو روش درمانی Step down و Fixed dose با استفاده از hMG، از نظر تعداد آمپول hMG مصرف شده، موارد نیاز به افزایش دوز دارو در هر روش در حین انجام پروتکل که نشان دهنده عدم پاسخ‌دهی کافی و مناسب تخمدان به روش درمانی است، ضخامت و الگوی اندومتر (سه خطی، متوسط و اکورژن) و میزان حاملگی اعم از موارد حاملگی تحت بالینی (مقدار  $\beta\text{-HCG}$  مساوی یا بیشتر از  $50\text{ mIU/ml}$ )، موارد حاملگی بالینی (رؤیت شدن ساک حاملگی با سونوگرافی) و نیز عدم ایجاد حاملگی مورد مقایسه قرار گرفتند.

در نهایت هدف از این مطالعه، یافتن بهترین روش تحریک تخمدانی است که با شکست کمتر، نیاز به مقدار داروی کمتر- با توجه به پرهزینه بودن و عوارض زیاد درمان- می‌باشد.

### روش بررسی

این مطالعه روی زنان نابارور مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان شریعتی تهران در سال‌های ۸۳-۱۳۸۲ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن کمتر از ۳۵ سال، بیماران کاندیدای روش درمانی ZIFT<sup>۱</sup> و بیماران با سیکل‌های درمانی با پروتکل طولانی مدت آگونیست GnRH و معیارهای خروج از

2- Historical Cohort

3- Percutaneous Epididimal Sperm Aspiration

4- Testicular Sperm Extraction

1- Zygote Intra Fallopian Transfer

پس از ۳۶-۳۴ ساعت، برداشته شده و جهت ZIFT مورد استفاده قرار گرفتند.

منظور از الگوی<sup>۲</sup> اندومتر، اکوژنیسیته نسبی اندومتر نسبت به میومتر مجاور آن است که در نمای طولی سونوگرافی مشخص می‌شود و مشتمل بر الگوی سه خطی، متوسط و اکوژن می‌باشد.

ارزیابی کیفیت زایگوت براساس تعداد، اندازه و نحوه قرارگیری و توزیع هستکها در هسته می‌باشد. معمولاً اندازه و موقعیت هسته در زایگوت را نیز از فاکتورهای موثر می‌دانند. هستکها معمولاً باید با تعداد ۷-۳ عدد، با اندازه یکسان و با تمایل به قرارگیری<sup>۳</sup> در ناحیه اتصال پرونوکلئار<sup>۴</sup> باشند. اندازه هستکها نباید خیلی ریز<sup>۵</sup> و یا خیلی بزرگ باشد. در گرید I، هستکها با اندازه برابر در ناحیه اتصال پرونوکلئار قرار دارند. در گرید III هستکها با اندازه نابرابر یا با اندازه‌های خیلی کوچک یا خیلی بزرگ بوده و قرارگیری پراکنده در هسته دارند. گرید II حد واسطه دو گرید قبلی بوده، هستکها با اندازه برابر و پراکنده ولی در حال قرارگیری در ناحیه اتصال پرونوکلئار هستند.

پس از اتمام جمع‌آوری داده‌ها و کسب اطمینان از صحت ورود اطلاعات به رایانه، تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (ویرایش ۱۱) انجام گردید. آزمون‌های آماری به کار رفته  $t$ -test،  $\chi^2$  و Fisher's exact test بودند. لازم به ذکر است در کلیه مراحل جهت بررسی فرضیات تحقیق، p-value کوچکتر یا مساوی ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## نتایج

در روش Step down، میانگین و انحراف معیار سن بیماران  $28/77 \pm 4/1$  سال و در روش Fixed dose،

سرکوب هیپوفیز با مشاهده پارامترهای سونوگرافی، از قبیل ضخامت اندومتر کمتر از  $5mm$  در بزرگترین مقطع عرضی و یا با سطح استرادیول سرمی کمتر  $100pg/ml$  تأیید شد و سپس گنادوتروپین‌های hMG (Serono, Italy) طبق پروتکل هر روش درمانی تجویز گردید. لازم به ذکر است، از روز تجویز گنادوتروپین دوز GnRH، ۵۰٪ کاسته شده و به میزان  $0/25mg$  تجویز شده است.

در روش hMG, Fixed dose، با در نظر گرفتن عواملی چون سن، وضعیت هورمونی قبل از شروع درمان و دیگر نکات مطروحه با ۴-۲ آمپول ۱۵۰ واحدی (مشتمل بر ۷۵ واحد FSH و ۷۵ واحد LH) شروع و در تمام طول درمان با همان دوز اولیه ادامه یافت.

در روش Step down نیز دوز آغازین مانند روش قبل بر پایه ویژگی‌های بیمار با ۶-۲ آمپول hMG ۱۵۰ واحدی در روز بود و با سونوگرافی ترانس واژینال (Hitachi-Japan) با پروب واژینال  $7/5 MHz$  هر ۳-۲ روز وضعیت رشد فولیکولی بررسی شد. در صورت وجود فولیکول بزرگتر از  $9mm$  کاهش دوز به میزان نصف آمپول هر ۳ روز اعمال گشت.

پیگیری با سونوگرافی به مدت ۱۰-۵ روز انجام شد. در صورتی که رشد فولیکولی مناسب نبود، در هر دو روش دوز دارو افزایش می‌یافت. در صورت عدم رشد فولیکولی، سیکل خاتمه داده می‌شد. در این مطالعه سیکل‌هایی که منجر به تخم‌گذاری شده بودند در هر دو روش بررسی شدند و سیکل‌های لغو شده به هر دلیل از جمله OHSS در نظر گرفته نشدند.

در هر دو روش، تزریق GnRH همراه با hMG تا روز قبل از تزریق hCG<sup>۱</sup> (Serono, Switzerland) ادامه داده شد و زمانی که با سونوگرافی اندازه فولیکول غالب به حدود  $18mm$  می‌رسید، تزریق hCG به میزان  $10000 IU$  به صورت عضلانی انجام می‌شد. تخمکها

2- Pattern

3- Aline

4- Pronuclear Junction

5- Pinpoint

1- Human Chorionic Gonadotropin

جدول ۱- مقایسه برخی متغیرها در دو روش درمانی Step down و Fixed dose با استفاده از hMG در زنان نابارور

مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران، ۸۳-۱۳۸۲

P-value	Fixed dose		Step down		فراوانی بر حسب روش درمان	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	متغیر	
.۰/۴۴	۸۸/۶	۲۱۷	۸۴/۵	۲۰۷	اولیه	نوع ناباروری
	۱۱/۴	۲۸	۱۵/۵	۳۸	ثانویه	
.۰/۴۸	۳۶/۳	۸۹	۳۲/۲	۷۹	سیکلهای با تخمک گذاری	وضعیت هورمونی قبل از شروع سیکل درمانی
	۶۳/۷	۱۵۶	۶۷/۸	۱۶۶	سیکلهای بدون تخمک گذاری	
.۰/۷	۸۹	۲۱۸	۹۰	۲۲۰	طبیعی	روش به دست آوردن اسپرم
	۹	۲۲	۷	۱۷	PESA	
	۲	۵	۳	۸	TESE	

در روش Step down، ۹۰٪ زایگوت‌های منتقل شده دارای گرید I، ۹٪ دارای گرید II و ۱٪ دارای گرید III بودند. در روش Fixed dose، ۹۱٪ زایگوت‌های منتقل شده دارای گرید I، ۸٪ دارای گرید II و ۱٪ دارای گرید III بودند و از این نظر دو روش تفاوت معنی‌دار آماری با هم نداشتند.

در روش Step down متوسط ضخامت اندومتر  $10/46 \pm 1/75 \text{ mm}$  (با محدوده ۶-۱۴mm) و در روش Fixed dose متوسط ضخامت اندومتر  $10/79 \pm 2/28 \text{ mm}$  (با محدوده ۶-۱۴mm) بود و دو روش تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند. ولی از نظر الگوی اندومتر، دو روش به طور معنی‌داری با هم تفاوت داشتند ( $p = 0/001$ ). بدین صورت که در روش Step down، در ۱۶ سیکل (۶/۵٪) الگوی اکوژن، در ۱۳ سیکل (۵/۳٪) الگوی متوسط و در ۲۱۶ سیکل (۸۸/۲٪) الگوی سه خطی وجود داشت.

متوسط سن بیماران  $28/76 \pm 4/05$  سال بود. دو روش از نظر فراوانی گروه‌های سنی تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند.

در روش Step down، میانگین و انحراف معیار مدت ناباروری  $8/2 \pm 4/4$  سال (محدوده ۱-۱۷ سال) و در روش Fixed dose، متوسط مدت ناباروری  $7/7 \pm 4/6$  سال (محدوده ۱-۱۵ سال) بود و بین دو روش تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت. از نظر نوع ناباروری و وضعیت هورمونی بیماران قبل از شروع سیکل درمانی و روش بدست آوردن اسپرم نیز، دو روش تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند (جدول شماره ۱).

در این مطالعه، همه سیکل‌های مورد بررسی پس از درمان همراه با تخمک‌گذاری بودند. از نظر متوسط تعداد اووسیت‌های حاصل و متوسط تعداد تخمک بارور منتقل شده در روش ZIFT، بین دو روش تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت.

جدول ۲- مقایسه نتایج درمانی دو روش Step down و Fixed dose با استفاده از hMG در زنان نابارور

مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران، ۸۳-۱۳۸۲

P-value	Fixed dose		Step down		فراوانی بر حسب روش درمانی	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	متغیر	
.۰/۰۰۰	۴۰/۴	۹۹	۱۷/۱	۴۲	آری	نیاز به افزایش دوز hMG حین درمان
	۵۹/۶	۱۴۶	۸۲/۹	۲۰۳	خیر	
.۰/۵۴	۲۴/۵	۶۰	۲۵/۳	۶۲	$\beta$ -hCG مثبت	وضعیت حاملگی
	۲۲/۱	۵۴	۲۴/۱	۵۹	سونوگرافی مثبت	
	۷۵/۵	۱۸۵	۷۴/۷	۱۸۳	عدم حاملگی	

براساس نتایج این مطالعه رژیم کاهش مرحله‌ای، به دنبال سرکوب هیپوفیز ارجح شناخته شد.

جهت القاء موفق فولیکوژن متعدد در زنانی که تخمک‌گذاری طبیعی دارند، دوره بحرانی در اوایل فاز فولیکولار سیکل وجود دارد که طی آن مقادیر FSH باید در بالای سطح فیزیولوژیک باقی بماند تا حداکثر تحریک جهت رشد فولیکولی ایجاد شود (۱۴،۲۰). همچنین فولیکول‌هایی که توسط FSH اگزوزن رشد نموده‌اند به غلظت آستانه‌ای از FSH نیاز دارند که بالاتر از سیکل طبیعی است (۲۰). گوناگونی بین فردی قابل توجهی در آستانه‌های FSH و حساسیت تخمدان به FSH و نیز کلیرانس متابولیک FSH وجود دارد (۹،۲۱). در مطالعات بالینی Lolis و همکاران دستیابی به چنین آستانه‌ای با یک تزریق منفرد ۶ آمپول در روز دوم سیکل صورت گرفته و رشد بیشتر فولیکولها از روز چهارم سیکل به بعد با دوز روزانه ۲ آمپول به دست آمده است (۲۰). مطالعه بر روی پریماتها نشان داده است رژیم کاهش تدریجی دوز در مقایسه روند معمول با تحریک افزایش مرحله‌ای، موجب همزمانی بیشتر رشد و بلوغ فولیکولی می‌گردد، ولی به هر حال دوز شروع و زمان‌بندی کاهش دوز عاملی مهم در نتیجه سیکل درمانی است (۹،۱۹).

در این مطالعه، با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار آماری بین دو روش مورد مقایسه از نظر متغیرهای زمینه‌ای سن، مدت و نوع ناباروری و وضعیت بیمار از لحاظ تخمک‌گذاری قبل از شروع سیکل درمانی و همچنین روش استحصال اسپرم جهت انجام ZIFT، می‌توان تا حدود زیادی به همسان بودن شرایط اطمینان داشت و نتایج درمانی حاصل از روشها را با یکدیگر مقایسه کرد.

در این مطالعه از نظر تعداد اووسیت حاصل و کیفیت و گرید زایگوت منتقل شده بین دو روش تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه Tabakh و همکاران نیز این

در روش Fixed dose، در ۳۶ سیکل (۱۴/۷٪) الگوی اکوزن، در ۲۵ سیکل (۱۰/۲٪) الگوی متوسط و در ۱۸۴ سیکل (۷۵/۱٪) الگوی سه خطی وجود داشت.

متوسط تعداد آمپول hMG مصرف شده در روش Step down  $26/4 \pm 7/9$  (با محدوده ۱۰-۴۹ عدد) و در روش Fixed dose  $32/2 \pm 12/7$  (با محدوده ۱۶-۷۲ عدد) بود که تفاوت دو روش از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/000$ ).

در هر دو روش، حداقل میانگین hMG مصرف شده در گروه سنی ۱۸-۲۲ سال (۲۲ آمپول در روش step down و ۲۴ آمپول در روش fixed dose) و حداکثر میانگین hMG مصرف شده در گروه سنی ۳۱-۳۴ سال بود (۳۰ آمپول در روش step down و ۴۰ آمپول در روش fixed dose).

روش step down در ۴۲ سیکل (۱۷/۱٪) و روش fixed dose در ۹۹ سیکل (۴۰/۴٪) نیاز به افزایش دوز hMG داشته است و از این نظر بین دو روش تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p=0/000$ ).

میزان کلی حاملگی در روش step down ۲۵/۳٪ (۶۲ سیکل) بود، مشتمل بر ۱/۲٪ (۳ سیکل) حاملگی تحت بالینی بطوریکه فقط تست  $\beta$ -hCG مثبت شده است و ۲۴/۱٪ (۵۹ سیکل) حاملگی بالینی که ساک حاملگی قابل رؤیت با سونوگرافی بوده است.

میزان کلی حاملگی در روش fixed dose ۲۴/۵٪ (۶۰ سیکل) بود، مشتمل بر ۲/۴٪ (۶ سیکل) حاملگی تحت بالینی و ۲۲/۱٪ (۵۴ سیکل) حاملگی بالینی بوده است. دو روش از نظر میزان حاملگی به دنبال درمان، تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند.

## بحث

دوز روزانه تجویز گنادوتروپین در سیکل‌های ART بر حسب پاسخ هر بیمار ممکن است ثابت باشد و یا به طور پیش‌رونده افزایش یا کاهش تدریجی پیدا کند.

دو روش از لحاظ تعداد تخمک به دست آمده تفاوت معنی‌دار نداشتند (۲۲).

با وجودیکه از نظر ضخامت اندومتر دو روش تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند، ولی الگوی اندومتر در دو گروه متفاوت بود. در مورد اینکه الگوی اندومتر که با سونوگرافی تعیین می‌شود، می‌تواند عاملی برای پیش‌بینی وضعیت بارداری باشد اختلاف نظر زیادی وجود دارد ولی پیشنهاد شده است، هنگامیکه اندومتر نمای سه خطی دارد شرایط ایده‌آل و زمانی که نمای اکوژن دارد شرایط نامطلوب برای بارداری است. در مطالعه حاضر روش Step down، با نتیجه بهتری از نظر الگوی اندومتر همراه بود به طوری‌که نمای سه خطی بیشتری (۸۸/۲٪ در برابر ۷۵/۱٪) و نمای اکوژن کمتری (۶/۵٪ در برابر ۱۴/۷٪) نسبت به روش دیگر ایجاد کرد.

میزان کلی حاملگی بین دو روش، تفاوت معنی‌دار آماری نداشت. لازم به ذکر است به دلیل اینکه بیماران مبتلا به PCOS و آمنوره هیپوتالاموسی وارد این مطالعه نشدند میزان کلی حاملگی در هر یک از روش‌های مورد بررسی می‌تواند بالاتر از این میزان باشد. بدیهی است مطالعات مشابه دیگر با در نظر گرفتن بیماران مبتلا به PCOS و آمنوره هیپوتالاموسی، جهت به دست آوردن مقادیر واقعی‌تر میزان حاملگی بسیار کمک کننده خواهند بود.

در مطالعه Andoh و همکاران، مقایسه دو روش Stepdown و Fixeddose، در بیماران PCOS انجام شده که در آن نیز میزان حاملگی در دو روش برابر و به میزان ۲۱٪ بوده است (۱۹). در مطالعه حاضر با وجودی که الگوی اندومتر در روش Step down مناسب‌تر بود ولی میزان حاملگی دو روش تفاوت معنی‌دار آماری نداشت و لازم است جهت بررسی اثر الگوی اندومتر بر نتیجه حاملگی مطالعات گسترده‌تری

صورت گیرد تا فاکتورهای تأثیر گذار به صورت دقیق‌تر شناسایی شوند.

در مطالعه کنونی، متوسط تعداد آمپول hMG مصرف شده به طور معنی‌داری در روش Step down کمتر از روش دیگر بود (۲۶/۴±۷/۹) در برابر (۳۲/۲±۱۲/۷). همچنین روش Step down با موارد کمتری از نظر نیاز به افزایش دوز دارو حین انجام سیکل درمانی همراه بوده است. در مطالعه Tabbakh و همکاران نیز متوسط تعداد آمپول FSH مصرف شده در روش Stepdown به طور معنی‌دار آماری کمتر از روش Fixeddose بوده است (۳۸/۲±۹/۶) در برابر (۶۱/۲±۸) به ترتیب (۲۲).

یک معیار مناسب دیگر جهت مقایسه روش‌های درمانی به خصوص از نظر راحتی بیمار، طول مدت سیکل درمانی تحریکی است. مدت دوره درمانی ممکن است تا حد زیادی تحت تأثیر تفاوت‌های بین فردی قرار گیرد، به ویژه در این زمینه BMI<sup>۱</sup> بیمار به عنوان عامل زمینه‌ای مهم معرفی شده است (۱۹،۹).

در مطالعه Andoh و همکاران مدت تحریک با hMG در روش Fixed dose ۷/۳±۰/۸ روز، در روش Step down ۷/۵±۳/۴ روز و در روش Step up ۹/۹±۴/۷ روز بوده است و با وجودی که بین روشها از نظر متوسط مدت تحریک تخمدانی و متوسط دوز هورمون hMG مصرفی تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشته است، ولی از نظر متوسط دوز روزانه hMG بین سه روش تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت (۱۹).

در مطالعه حاضر در ۱/۲٪ سیکل‌های روش Step down و در ۲/۴٪ سیکل‌های روش Fixed dose حاملگی تحت بالینی ایجاد شد، به طوری‌که تنها تست β-hCG مثبت شد. در مطالعه Andoh و همکاران در روش Step down و Fixed dose حاملگی تحت بالینی دیده نشده است ولی در روش Step up در ۶۰٪

1- Body Mass Index



تعداد کمتر آمپول hMG همراه بوده (۲۶/۴ در برابر ۳۲/۲ آمپول ۱۵۰ واحدی) و روش مناسب‌تری به نظر می‌رسد.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات مشابه دیگری طول مدت سیکل درمانی، که معیاری مهم به خصوص از لحاظ راحتی بیماران می‌باشد و همچنین میزان بروز OHSS نیز بررسی و در دو روش مقایسه شوند. بدیهی است نتایج این مطالعه جهت تعمیم و تأیید، احتیاج به مطالعات مشابه و مکمل دارد.

### تشکر و قدردانی

در پایان، از همکاری پرسنل محترم بخش ناباروری بیمارستان شریعتی که در انجام این مطالعه مساعدت نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

سیکل‌های درمانی حاملگی تحت بالینی ایجاد شده است (۱۹). گروه Brzyski نشان داده‌اند که افزایش نسبت اندروژن به استرادیول که ممکن است همراه با درمان ایجاد گردد، بر روی کیفیت تخمک اثرات مخربی دارد و متعاقباً منجر به ختم حاملگی در مراحل اولیه می‌گردد (۹،۱۹).

### نتیجه گیری

به طور کلی با توجه به اینکه تجویز تعداد کمتر آمپول hMG برای تحریک تخمک‌گذاری، نه تنها باعث کاهش عوارض جانبی تحمیل شده به بیمار می‌شود، بلکه از نظر راحتی بیمار و میزان کمتر هزینه درمانی نیز درخور توجه است. در این مطالعه با وجود عدم تفاوت معنی‌دار آماری از نظر نتایج درمانی، روش Step down نسبت به روش Fixed dose با مصرف

## References

- 1- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Female infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6<sup>th</sup> Edition. Maryland USA, Wolters kluwer Company. 1999;pp:1013-1019.
- 2- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Induction of ovulation, Mitchell Ch. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6<sup>th</sup> Edition. Maryland USA, Wolters kluwer Company. 1999;pp:1097-1115.
- 3- Nugent D., Vandekerckhove P., Hughes E., Amot M., Lilford R. Gonadotropin therapy for ovulation induction in subfertility associated with PCOs. Cochrane database of systemic reviews. 2002;(4):CD000410. Review.
- 4- Daya S. Updated metaanalysis of recombinant FSH versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. Fertil Steril. 2002;77:645.
- 5- Sagle M.H.F., Kiddy D.S., Franks S. A comparative randomized study of low dose human menopausal gonadotropin and follicle stimulating hormone in women with PCOs. Fertil Steril. 1991;55:56-60.
- 6- Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I., Amin Y. M., Fattar M.A., et al. Recombinant FSH in treatment of patients with history of sever OHSS. Fertil Steril. 1996;66:757-60.
- 7- Nugent D., Hughes E., Arnot M., Lilford R. Gonadotropin therapy for ovulation induction in subfertility associated with PCOs. Hum Reprod. 2002; 17:3305-9.
- 8- Balash J. Inducing follicular development in anovulatory patients and normally ovulating women: Current concepts and the role of recombinant gonadotropins. Assisted Reproductive Techniques. London. 2001;pp: 67-83.
- 9- Imani B., Faessen G.H., Bouchard P., Giudice L.C., Fauser B.T. Prediction of the individual FSH threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility. Fertil Steril. 2002; 77:83-90.
- 10- Hugues J.N., Avril C., Bulwa S., Cedrins D.U.I., Herve F. Sequential step up and step down dose regimen, an alternative method for ovulation induction with FSH in PCOs. Hum. Reprod. 1996;11:2581-2584.
- 11- Diedrich K., Felberaum R. New approaches to ovarian stimulation. Hum Reprod. 1998;13:2900(S3).
- 12- Hugues J.N. Step protocols. Contracept Fertil Sex. 1998;26(4):307-11. Review.
- 13- Evert J.P., Van Santbrink A.M., Fauser B.C.J.M. Urinary FSH for normogonadotropic clomiphene resistant anovulatory infertility: Prospective Randomized Comparison between low dose step up and step down dose regimens. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(11):3597-3602.

- 14- Christin S., Hugues J.N. A comparative randomized multicentric study comparing the step up versus step down protocole in PCOs. Hum Reprod.2003;18(8): 1626-1631.
- 15- Henk J., Ishay D., Raphael R., Shevach F., Eliezer Sh., et al. A randomized double blind clinical trial using fixed dailydoses 100 or 200 IU of recombinant FSH in ICSI cycles. Hum Reprod.2001;16(6):1104-1109.
- 16- Henk J., Svend L., Mikkelsen A.L. Talia E.G., David L. A prospective randomized double blind clinical trial to study the efficacy and efficiency of a fixed dose of r. FSH in women undergoing ovarian stimulation. Hum Reprod.1999;14(3):622-625.
- 17- Nakamura Y., Takasaki A., Sugino N., Tamura H., Takiguchi S. et al. Studies on the effects of initial injection doses of follicle stimulating hormone on the pregnancy and the ovarian hyperstimulation syndrome incidence in PCOs patients. Reprod Med Biol.2003; 2(2):63.
- 18- Ehimen P., Sharhan M., Grudzinskas J. A comparison of a step up protocole with high fixed dose gonadotropin administration in obese patients with PCOs. MEFS Journal.2003;7(3):356-360.
- 19- Andoh K., Mizunuma H., Liu XI., Kanigo T., Yamada K. et al. A comparative of fixed dose, step down and low dose step up regimens of HMG for patients with PCOs. Fertil Steril.1998;70(5):840-6.
- 20- Lolis D.E., Tsolas O., Messinis I.E. The FSH threshold level for follicle maturation in superovulated cycles. Fertil Steril.1995;63:1272-7.
- 21- Van Santbrink E.J.P., Hop W.C., Van Dessel T.J.H.M., Dejong F.H., Fauser B.C.J.M. Decremental FSH and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. Fertil Steril.1995;64:37-43.
- 22- El Tabbakh M.N. Ovulation in invitro fertilization. Fertil Steril.2001;73(6):1012-16.

Archive of SID