

A Comparison between GnRH Agonist and GnRH Antagonist in Induction Ovulation among Infertile Couples with Male Factor Referred to Fatemieh Hospital, Hamadan, Iran

Soghra Rabiei^{1*} , Maryam Hedayat², Mohammad Fallah³

¹ Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Gynecologist, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

* **Corresponding Author:** Soghra Rabiei, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: rabiei@umsha.ac.ir

Abstract

Received: 15.04.2020

Accepted: 13.08.2020

How to Cite this Article:

Rabiei S, Hedayat M, Fallah M. A Comparison between GnRH Agonist and GnRH Antagonist in Induction Ovulation among Infertile Couples with Male Factor Referred to Fatemieh Hospital, Hamadan, Iran. *Avicenna J Clin Med.* 2020; 27(2): 117-123. DOI: 10.21859/ajcm.27.2.117

Background and Objective: Infertility and its treatment are among the most important challenges in the field of gynecology. This study aimed to compare two methods of administration of GnRH agonists and GnRH antagonists on the occurrence of pregnancy.

Materials and Methods: This randomized controlled clinical trial included 84 infertile couples with male factor infertility problems referred to Fatemieh Hospital, Hamadan, Iran. They were randomly assigned into two groups of 42 cases. The first group was treated with GnRH agonist (Bucereline), and GnRH antagonists (Cetrotide) was administered to the second group. The two groups were compared with each other regarding the incidence of pregnancy, number of oocytes obtained, the mean days of induction, the number of fertilized oocytes, the incidence of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), and treatment costs.

Results: The findings showed that the rates of clinical pregnancy were 19 (45.23%) and 7 cases (16.67%) in the agonist and antagonist groups, respectively. Moreover, there was a significant difference between the groups in this regard ($P < 0.009$). Furthermore, the number of fertilized oocytes in the agonist group was significantly higher than that in the antagonist group ($P < 0.004$). In addition, the mean induction days in the antagonist group was significantly lower, compared to another group ($P < 0.001$). There was no significant difference between the two groups regarding the incidence of OHSS syndrome and the overall cost of treatment.

Conclusion: According to the results, the efficacy of agonist drugs was much better than that of the antagonist medications in terms of the occurrence of pregnancy. However, no significant difference was observed between the groups regarding the complications.

Keywords: Bucereline, Cetrotide, Infertility, Male Factors

مقایسه تأثیر دو داروی آگونیست و آنتاگونیست GnRH در تحریک تخمک گذاری در زوج‌های نابارور با فاکتور مردانه، مراجعه‌کننده به بخش نازایی بیمارستان فاطمیه شهر همدان

صغرا ربیعی^{۱*}، مریم هدایت^۲، محمد فلاح^۳

^۱ استاد، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ متخصص طب زنان، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳ استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

* نویسنده مسئول: صغرا ربیعی، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
ایمیل: rabiei@umsha.ac.ir

چکیده

سابقه و هدف: ناباروری و روش‌های درمان آن از جمله مهم‌ترین چالش‌هایی است که طب زنان با آن روبه‌رو است. هدف از این مطالعه، مقایسه دو روش کاربرد آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های GnRH بر وقوع بارداری است.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۱/۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۵/۲۳

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، ۸۴ زوج مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری بیمارستان فاطمیه همدان با مشکل ناباروری با فاکتور مردانه، به‌طور تصادفی در دو گروه ۴۲ نفری قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با داروی آگونیست GnRH (Bucereline) و گروه دوم تحت درمان با داروی آنتاگونیست GnRH (Cetrotide) قرار گرفتند. در پایان دو گروه از نظر میزان وقوع بارداری، تعداد اووسیت‌های به‌دست‌آمده، میانگین روزهای اینداکشن، تعداد تخمک‌های بارور شده، میزان بروز سندرم تحریک شدید تخمدان (OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome) و هزینه درمان با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد میزان بارداری کلینیکی در گروه آگونیست ۱۹ مورد (۴۵/۲۳ درصد) و در گروه آنتاگونیست ۷ مورد (۱۶/۶۷ درصد) بود و تفاوت مشاهده‌شده از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/009$). تعداد اووسیت‌های بارور شده نیز در گروه آگونیست به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P < 0/004$). میانگین روزهای اینداکشن در گروه آنتاگونیست به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/001$). میزان بروز سندرم تحریک شدید تخمدان و هزینه کلی درمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد کارایی داروهای آگونیست در وقوع بارداری به‌مراتب بهتر از داروهای آنتاگونیست است و درعین‌حال میزان عوارض درمان را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

واژگان کلیدی: بیوسرلاین، ستروتاید، فاکتور مردانه، ناباروری

مقدمه

اووسیت است که با حداقل هزینه و عوارض همراه باشد. رژیم‌های متعددی از جمله عدم تحریک (سیکل‌های طبیعی)، تحریک بسیار خفیف (کلومیفن سیترات)، تحریک خفیف (درمان متناوب با کلومیفن سیترات و دژ کم گنادوتروپین‌های برون‌ریز) و تحریک تهاجمی (دژ زیاد گنادوتروپین برون‌زا به‌تنهایی یا در ترکیب با آگونیست یا آنتاگونیست GnRH) وجود دارند. هریک از این روش‌ها مزایا، معایب و کاربردهای خاص خود را دارند. رژیم

بررسی‌های جدید نشان می‌دهد ۱۴ درصد از زوج‌های آمریکایی (۲۸ میلیون نفر) نابارور هستند. تقریباً نصف این بیماران به دنبال درمان می‌روند و ۸۵ درصد از آن‌ها با استفاده از روش‌های دارودرمانی بارور می‌شوند. در حال حاضر روش‌های جدید و مؤثری برای درمان ناباروری در دسترس است [۱-۳]. در روش‌های لقاح مصنوعی (ART: Assisted Reproductive Technique) هدف اولیه تحریک تخمدان و رشد تعدادی

بیماران با پاسخ ضعیف درمانی و ذخیره تخمدانی کم که تحت لقاح آزمایشگاهی (IVF: In Vitro Fertilization) قرار می‌گیرند اهمیت ویژه‌ای می‌یابد. تاکنون روش‌های متنوعی شناخته و استفاده شده‌اند، ولی همچنان روش درمانی انتخابی در این زمینه جای سؤال دارد. تاکنون مطالعات انگشت‌شماری برای بررسی و مقایسه این روش‌های درمانی از جمله کاربرد آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های GnRH در جهان صورت گرفته است. به همین منظور این مطالعه درصدد برآمد این دو روش درمانی را طی یک کارآزمایی تصادفی بالینی تحلیل و مقایسه کند تا در انتخاب روش کارآمد و درعین حال مقرون‌به‌صرفه‌ترین روش درمانی کمک کند.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌دار شامل تمام زوج‌های مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری بیمارستان فاطمیه همدان با مشکل ناباروری با فاکتور مردانه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد بود: زانی با هورمون محرکه فولیکولی بیشتر از ۱۰، حجم تخمدان بیش از ۱۰ سی‌سی، سن بیشتر از ۴۰ سال و قاعدگی نامرتب. بر اساس مطالعات قبلی حجم نمونه ۴۲ نفر برای هر گروه و در مجموع ۸۴ نفر محاسبه شد. تمام بیمارانی که کاندید لقاح آزمایشگاهی یا انتقال درون لوله‌ای تخم (ZIFT: Zygote Intrafallopian Transfer) بودند به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند و در پروتکل آگونیست و یا آنتاگونیست GnRH قرار گرفتند.

در پروتکل آگونیست GnRH بیماران از روز سوم سیکل قاعدگی تحت درمان با قرص‌های ضدبارداری خوراکی (OCP: Oral Contraceptive Pill) قرار می‌گرفتند. ۱۴ روز پس از شروع LD سونوگرافی انجام می‌شد و در صورتی که کیست وجود نداشت، ۰/۵ سی‌سی بوسرلین زیر جلدی تزریق می‌شد. در روز سوم سیکل بعد مجدداً بیماران برای سونوگرافی و شروع گنادوتروپین مراجعه می‌کردند. بر اساس میزان هورمون محرکه فولیکولی، سن بیمار و پاسخ به درمان قبلی، تعداد آمپول‌ها تنظیم و با ۰/۲ سی‌سی گنادوتروپین سیکل ادامه پیدا می‌کرد و بر اساس میزان رشد فولیکول به‌تناوب سونوگرافی انجام و تعداد داروها تنظیم می‌شد. در نهایت وقتی سایز فولیکول به کوهورت ۱۸ می‌رسید، آگونیست GnRH قطع و گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG: Human Chorionic Gonadotropin) تزریق می‌شد. ۳۶ ساعت بعد از تزریق hCG، بیمار برای پانکچر تخمدان آماده می‌شد.

در پروتکل آنتاگونیست GnRH نیز بیماران از روز سوم سیکل تحت درمان با قرص‌های ضدبارداری خوراکی قرار می‌گرفتند و از روز سوم سیکل بعد تجویز گنادوتروپین‌ها شروع می‌شد. از روز هشتم سیکل و با سایز فولیکول ۱۴ میلی‌متر، ۰/۲۵ میلی‌گرم آنتاگونیست GnRH تزریق می‌شد و تا رسیدن فولیکول

تحریک در هر فرد با توجه به تحریک‌های قبلی و وضعیت ذخیره تخمدان انتخاب می‌شود [۱].

رایج‌ترین رژیم برای سوپراوولاسیون در ART، «پروتکل تنظیم کاهشی درازمدت یا لوتئال» نامیده می‌شود. در این پروتکل، تجویز آگونیست GnRH در مرحله لوتئال سیکل قبلی (روز ۲۱) آغاز می‌شود تا اثر flare آن به حداقل برسد و در مقایسه با «پروتکل flare یا کوتاه‌مدت» که شروع تجویز در مرحله فولیکولی سیکل ART است، منافع زیادی دارد. در پروتکل درازمدت تعداد اوسیت‌ها و رویان‌های حاصل به میزان قابل‌توجهی بیشتر است، درحالی‌که احتمال سندرم تحریک شدید تخمدان (OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome) کاهش پیدا می‌کند و میزان حاملگی بالینی و تولد نوزاد زنده به ازای هر بار بازیافت تخمک به‌مراتب بیشتر است. از معایب آن این است که استفاده از آگونیست‌های GnRH گاهی پاسخ به تحریک بعدی با گنادوتروپین را کمتر می‌کند و دُر و مدت موردنیاز درمان گنادوتروپینی را برای تحریک تکامل فولیکولی افزایش می‌دهد. هزینه‌های توأم میزان اضافی گنادوتروپین‌ها و آگونیست سبب افزایش هزینه کلی درمان می‌شود [۱،۳].

آنتاگونیست‌های GnRH به‌صورت وابسته به دُر، آزادشدن هورمون محرکه فولیکولی (FSH: Follicle-Stimulating Hormone) و هورمون لوتئینی (LH: Luteinizing Hormone) را کنترل می‌کنند. اثر سرکوبگر این عامل روی هورمون لوتئینی بارزتر از هورمون محرکه فولیکولی است. آزادشدن اولیه گنادوتروپین‌های درون‌زا با مصرف آنتاگونیست‌های GnRH شناسایی نمی‌شود؛ چون در آنتاگونیست‌های GnRH اثر flare دیده نمی‌شود که در ارتباط با مصرف آگونیست‌های GnRH رخ می‌دهد. می‌توان تجویز آن‌ها را با گنادوتروپین‌ها آغاز کرد و این عوامل به زمان بیشتر برای تنظیم کاهشی نیاز ندارند. به‌طور معمول، این آنتاگونیست‌ها روزانه و به‌صورت زیر جلدی تزریق می‌شوند. تجویز این عوامل در روز هفتم سیکل یا به‌طور شایع‌تر هنگامی آغاز می‌شود که قطر فولیکول پیشرو به ۱۴ میلی‌متر برسد. همچنین دارو را می‌توان به‌صورت دُر بولوس منفرد تقریباً در روز هشتم سیکل تجویز کرد [۱،۳].

در یک کارآزمایی تصادفی شاهددار که به‌منظور مقایسه آگونیست GnRH با آنتاگونیست GnRH در سیکل‌های ART انجام شده بود، کارایی یکسان دو پروتکل در پیشگیری از تخمک‌گذاری پیش از موعد نشان داده شد. باوجوداین، میزان حاملگی در موارد استفاده از پروتکل آنتاگونیست‌های GnRH به‌طور معنی‌دار کمتر بود. همچنین کاهش معنی‌دار میزان بروز سندرم تحریک شدید تخمدان در رژیم آنتاگونیستی در مقایسه با پروتکل درازمدت آگونیست GnRH مشاهده شده بود [۳].

با توجه به اینکه درمان ناباروری از چالش‌های مهم ژنیکولوژی است، شناسایی پروتکل‌های مؤثر و کارآمد در درمان

آنتاگونیست $9/14 \pm 7/40$ به دست آمد. تفاوت میانگین تعداد اووسیت‌ها در دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/566$). میانگین تعداد جنین‌های به دست آمده $4/32 \pm 3/19$ عدد بود که کمترین آن صفر و بیشترین تعداد ۱۴ عدد محاسبه شد. میانگین تعداد تخمک‌های بارور شده در پایان دوره درمان در گروه آگونیست $3/62 \pm 3/03$ و در گروه آنتاگونیست $5/02 \pm 3/24$ به دست آمد که میانگین تعداد اووسیت‌ها در گروه آگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P=0/043$).

میانگین تعداد تخمک‌های بارور شده بالغ در گروه آگونیست $2/98 \pm 2/64$ و در گروه آنتاگونیست $1/83 \pm 2/35$ بود. میانگین تعداد اووسیت‌های گروه A در گروه آگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P=0/040$). میانگین تعداد اووسیت‌ها در سایر گروه‌ها از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت.

تعداد موارد مثبت β -hCG در بین ۸۴ مورد JCSI-ET، برابر با ۲۶ مورد (۳۱ درصد) بود و در ۵۸ مورد (۶۹ درصد) تست β hCG منفی به دست آمد. تعداد موارد β -hCG مثبت در گروه آگونیست ۱۹ مورد و در گروه آنتاگونیست ۷ مورد بود. مقایسه میان دو گروه مطالعه با آزمون مجذور کای نشان داد میزان β hCG مثبت در گروه آگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P=0/009$). در بین ۸۴ مورد JCSI-ET، تعداد موارد بارداری موفق ۲۶ مورد (۳۱ درصد) بود و در ۵۸ مورد (۶۹ درصد) بارداری ایجاد نشد. تمام موارد β -hCG مثبت در نهایت با بارداری کلینیکال همراه بود. تعداد موارد بارداری در گروه آگونیست ۱۹ مورد و در گروه آنتاگونیست ۷ مورد به دست آمد. تفاوت میان دو گروه مطالعه با آزمون مجذور کای نشان داد میزان بارداری در گروه آگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P=0/009$).

میانگین تعداد روزهای اینداکشن $8/94 \pm 1/90$ روز به دست آمد که حداقل آن ۴ روز و حداکثر ۱۳ روز بود. میانگین تعداد روزهای اینداکشن در گروه آگونیست $9/70 \pm 1/66$ روز و در گروه آنتاگونیست $8/13 \pm 1/80$ روز بود. میانگین روزهای اینداکشن در گروه آگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P<0/001$).

هزینه داروهای مصرفی در گروه آنتاگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آگونیست بود ($P<0/001$). هزینه درمان داروهای گنادوتروپین در گروه آگونیست نیز بیشتر از میانگین هزینه در گروه آنتاگونیست بود. همچنین هزینه داروهای مصرفی در گروه آگونیست با توجه به طولانی بودن دوره اینداکشن به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P=0/003$). در کل، هزینه دارودرمانی در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/218$).

۳ مورد (۳/۶ درصد) سندرم هیپرآستیمولیشن تخمدانی در این مطالعه رخ داد که یک مورد (۲/۳۸ درصد) در گروه آگونیست

به اندازه ۱۸ میلی‌متر ادامه می‌یافت. سپس تزریق hCG انجام و بیمار ۳۶ ساعت بعد از تزریق برای پانکچر تخمدان آماده می‌شد [۱]. پس از پانکچر اووسیت‌ها شمرده و بر اساس ظاهر طبقه‌بندی می‌شدند. سپس اووسیت‌ها تحت لقاح قرار می‌گرفتند و اووسیت‌های بارور شده طبقه‌بندی می‌شدند و تعداد هر یک در چکلیست ثبت می‌شد. پس از انتقال اووسیت‌های بارور شده، سطح β -hCG و در نهایت وقوع بارداری بالینی بررسی و پیگیری می‌شد.

به منظور بررسی بارداری آزمایشگاهی سطح سرمی β -hCG بررسی و سطح β -hCG بیشتر از ۱۰ مثبت تلقی می‌شد. هزینه درمان بر اساس تعداد داروهای آگونیست و آنتاگونیست استفاده شده و هزینه هر یک از داروها در زمان انجام مطالعه تعیین می‌شد. همچنین هزینه کل داروهای استفاده شده برای هر فرد نیز طی یک دوره درمانی تعیین می‌شد.

در خانمه داده‌های گردآوری شده در چکلیست نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ وارد شد. به منظور مقایسه میانگین‌ها از آزمون تی و برای مقایسه متغیرهای اسمی و نسبت‌ها از آزمون آماری مجذور کای استفاده شد. نتایج متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان و $P<0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

میانگین سن مراجعه‌کنندگان $30/19 \pm 5/98$ سال بود. کمترین سن مراجعان ۲۱ سال و بیشترین سن آنان ۴۹ سال بود. میانگین سنی مراجعان در گروه آگونیست $29/17 \pm 4/72$ سال و آنتاگونیست $31/21 \pm 6/92$ سال بود ($P<0/11$). میانگین تعداد فولیکول‌های به دست آمده $8/20 \pm 4/91$ محاسبه شد که کمترین آن صفر و بیشترین تعداد ۲۲ مورد بود. میانگین تعداد فولیکول‌های بالغ طی دوره درمان در گروه آگونیست $4/70 \pm 3/98$ و آنتاگونیست $9/02 \pm 5/65$ بود. تفاوت میانگین تعداد اووسیت‌ها در دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/134$).

اندازه فولیکول‌های به دست آمده در ۲ مورد (۲/۴ درصد) کمتر از ۱۶ میلی‌متر، ۲۱ مورد (۲۵/۶ درصد) برابر با ۱۶ میلی‌متر و ۵۹ مورد (۷۲ درصد) بیشتر از ۱۶ میلی‌متر گزارش شد. فراوانی فولیکول‌های بزرگتر از ۱۶ میلی‌متر در گروه آگونیست GnRH ۴ مورد (۹/۵۲ درصد) و در گروه آنتاگونیست ۱۹ مورد (۴۷/۵ درصد) به دست آمد. فراوانی فولیکول‌های کوچکتر از ۱۶ میلی‌متر در گروه آگونیست GnRH ۳۸ مورد (۹۰/۵۸ درصد) و در گروه آنتاگونیست ۵۲/۵ (درصد) بود. فراوانی فولیکول‌های کوچکتر از ۱۶ میلی‌متر در گروه آگونیست به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($P<0/001$).

میانگین تعداد تخمک‌های به دست آمده در جمعیت مطالعه شده $9/58 \pm 6/98$ عدد، میانگین تعداد تخمک‌های به دست آمده در گروه آگونیست $10/02 \pm 6/58$ و در گروه

جدول ۱: فراوانی هریک از انواع مورفولوژی اووسیت‌های بارور شده در دو گروه مطالعه

ارزش P	گروه آگونیست (میانگین±انحراف معیار)	گروه آنتاگونیست (میانگین±انحراف معیار)	مجموع (میانگین±انحراف معیار)
A	۲/۹۸±۲/۶۴	۱/۸۳±۲/۳۵	۲/۴۰±۲/۵۵
B	۱/۴۸±۱/۷۷	۱/۲۹±۱/۴۵	۱/۳۸±۱/۶۱
C	۰/۴۳±۰/۸۰	۰/۶۴±۱/۲۲	۰/۵۴±۰/۹۷۵
D	۰/۰۷±۰/۳۴	۰/۰۲±۰/۱۵	۰/۰۵±۰/۲۶

Del Gadillo و همکارانش [۷] و مطالعه Al-Inany و همکارانش [۸] نیز حاکی از آن بود که طول مدت درمان در مصرف آنتاگونیست کمتر و کاربرد آن کوتاه‌مدت و ساده با نتایج کلینیکی خوب است که مقدار گنادوتروپین‌های تجویزی را کاهش می‌دهد.

نتایج مطالعه حاضر در زمینه میزان بارداری کلینیکی در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست نشان داد تعداد موارد بارداری در گروه آگونیست به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود. این در حالی است که نتایج مطالعات قبلی در این زمینه در مواردی متناقض بوده است؛ از جمله در مطالعات Al-Inany و همکاران میزان حاملگی کلینیکی در گروه آنتاگونیست کمتر بود [۸،۹].

در تحقیق Li و همکاران و Del Gadillo و همکاران نیز بیان شد که میزان حاملگی و تعداد بازایافت مجدد اووسیت در گروه آنتاگونیست کمتر بوده است [۶،۷]. میزان کاشته‌شدن زیگوت و حاملگی در گروه GnRH آنتاگونیست به علت نازکی اندومتر در نتیجه باندشدن رسپتورهای GnRH موجود در اندومتر به وسیله GnRH آنتاگونیست کمتر بوده است.

در تأیید مطالعه اخیر تعدادی از مطالعات میزان بارداری و نتایج حاملگی در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست را مشابه و بدون تفاوت معنی‌دار گزارش کرده‌اند؛ از این میان مطالعه Del Gadillo و همکارانش قابل‌ذکر است که در این مطالعه ارجحیتی بر GnRH آگونیست و آنتاگونیست از نظر کلینیکی دیده نشد [۷]. میزان باروری و حاملگی تفاوت واضحی نداشت، تعداد اووسیت‌های رسیده و بالغ فرق چندانی نداشت، حتی بیان شد که افرادی که قبلاً GnRH آگونیست گرفته بودند به آنتاگونیست GnRH بهتر جواب دادند.

در مطالعه Kim و همکاران نیز که اثرات پروتکل با دُز چندگانه آنتاگونیست GnRH، به همراه قرص ضدبارداری را در درمان بیماران با پاسخ ضعیف طی لقاح آزمایشگاهی/تزیق داخل سیتوپلاسمی اسپرم به‌داخل تخمک (ICSI: Intracytoplasmic Sperm Injection) بررسی کردند. در سه گروه مطالعه مشتمل بر آنتاگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین MDP (GnRH) پس از درمان با قرص‌های ضدبارداری خوراکی (گروه ۱)، آنتاگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین MDP (GnRH) بدون قرص‌های ضدبارداری

و ۲ مورد (۴/۵۶ درصد) در گروه آنتاگونیست بود. با وجود اینکه تعداد موارد هیپر استیمولیشن تخمدانی در گروه آنتاگونیست بیشتر از گروه آگونیست بود، تفاوت میان دو گروه مطالعه معنی‌دار نبود (P=۱/۰۰).

فراوانی مورفولوژی اووسیت‌های بارور شده در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

بحث

مدیریت درمانی بیماران با پاسخ ضعیف درمانی و با ذخیره تخمدان کاهش یافته، همچنان یکی از چالش‌های بزرگ در درمان نازایی است، اگرچه بسیاری از مطالعات انجام شده در این زمینه به دنبال روش کارآمدی برای تحریک تخمک‌گذاری زنان نابارور با کاهش ذخیره تخمدانی بوده‌اند. بسیاری از مطالعات در زمینه بررسی رژیم‌های تحریک کنترل شده تخمدان (COS: Controlled Ovarian Stimulation) برای بهبود نتایج و پاسخ ضعیف بیمارانی انجام شده‌اند که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار می‌گیرند، ولی همچنان پروتکل خاصی شناسایی نشده است که به‌عنوان بهترین راه‌حل درمانی برای تمامی بیماران مناسب باشد [۴].

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن بود که بیمارانی که تحت درمان با داروهای آنتاگونیست GnRH قرار می‌گیرند تعداد روزهای اینداکشن تحریک تخمدانی به‌طور معنی‌داری کمتر از داروهای آگونیست GnRH است. همچنین دُز مصرفی از هورمون محرکه فولیکولی نو ترکیب نیز در گروه آنتاگونیست کمتر از گروه درمانی با آگونیست بود.

مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده است که نتایج مشابهی به همراه داشته است. از جمله آن‌ها می‌توان به مطالعه Huang و همکاران اشاره کرد که دُز کم آنتاگونیست‌های GnRH را در مقایسه با درمان طولانی‌تر با آگونیست GnRH در بیمارانی مقایسه کردند که به‌طور غیرانتخابی تحت لقاح آزمایشگاهی قرار گرفتند. در گروه آنتاگونیست مدت‌زمان کوتاه‌تر تحریک، دُز کمتر مصرفی از هورمون محرکه فولیکولی نو ترکیب و اندومتر نازک‌تر در روز تجویز hCG مشاهده شد [۵].

در تحقیقی که Li و همکاران انجام دادند نیز دوره مصرف گنادوتروپین و تعداد مصرف آمپول آن در گروه آنتاگونیست کمتر بوده است [۶]. همچنین مطالعات دیگر از جمله مطالعات

اینداکشن در گروه آگونیست هزینه کلی دارودرمانی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است.

یکی از نکاتی که در درمان با GnRH باید همواره مدنظر قرار گیرد، عوارض درمان است که در صدر آن سندرم هیپر استیمولیشن تخمدانی است. در مطالعه حاضر سه مورد سندرم تحریک شدید تخمدان مشاهده شد که میزان بروز آن در دو گروه مطالعه از نظر آماری تفاوت قابل ذکری نداشته است؛ برای مثال، در مطالعه Al-Inany و همکارانش کاهش قابل توجه بروز سندرم تحریک شدید تخمدان در گروه آنتاگونیست دیده نشد.

در نتیجه گیری کلی این مطالعه پروتکل استفاده از آنتاگونیست های GnRH به عنوان یک روش کوتاه مدت و ساده که نتیجه کلینیکی خوبی دارد و بروز سندرم تحریک شدید تخمدان و همچنین مقدار گنادوتروپین ها را کاهش می دهد همانند سایر مطالعات در نظر گرفته شد [۹، ۱۴-۱۶].

Pundir و همکاران در مطالعه ای متاآنالیز پروتکل های درمانی با آنتاگونیست های GnRH را ارزیابی و تأثیر آن ها را در کاهش سندرم هایپر استیمولیشن تخمدانی در مقایسه با داروهای آگونیست GnRH بررسی کردند. در مجموع در این مطالعات تفاوتی میان بروز سندرم هیپر استیمولیشن تخمدانی در گروه آنتاگونیست GnRH نسبت به مصرف آگونیست وجود نداشت [۱۷]. نتایج مطالعه حاضر نیز در راستای این مطالعه مروری بوده است؛ چراکه میزان سندرم تحریک شدید تخمدان که در این مطالعه ارزیابی شد در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر در زمینه میزان بارداری کلینیکی در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست نشان داد تعداد موارد بارداری در گروه آگونیست بیشتر از گروه آنتاگونیست بود. همچنین میزان β hCG مثبت و تعداد اووسیت های بارور شده نیز در گروه آگونیست بیشتر بود، بدون اینکه تفاوت قابل ملاحظه ای میان میزان بروز سندرم تحریک شدید تخمدان و هزینه های درمان در دو گروه وجود داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه دوره دکتری تخصصی جراحی زنان و زایمان مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره ۹۰۱۲۰۹۴۴۷۸ گرفته شده است. بدین وسیله از همکاری دکتر ساغر صالحی پور ریاست محترم مرکز تحقیقات ناباروری بیمارستان طالقانی تهران، دکتر ربابه طاهری پناه معاونت مرکز تحقیقات ناباروری بیمارستان طالقانی تهران، دکتر نسرين سحرخیز هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و تمامی همکاران مرکز تحقیقات ناباروری بیمارستان فاطمیه همدان که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می شود.

خوراکی (گروه ۲) و آگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) لوتئال با دژ کم بدون قرص های ضدبارداری خوراکی (گروه ۳) با وجود اینکه مجموع دژ و روز تجویز rh هورمون محرکه فولیکولی استفاده شده به طور معنی داری در گروه ۳ نسبت به گروه ۱ و ۲ بیشتر بود و در گروه ۲ نسبت به گروه ۱ و ۳ تعداد تخمک های بالغ، تخمک بارور شده با درجه I و II جنین به طور معنی داری کمتر بود. تفاوت معنی داری در میزان حاملگی کلینیکی و لانه گزینی در بین سه گروه وجود نداشت [۱۰].

Takahashi و همکاران پیشنهاد دادند پروتکل GnRH آنتاگونیست یک ایده قابل قبول برای انجام در بیمارانی است که به GnRH آگونیست پاسخ ضعیف داشته اند یا در سیکل های قبلی لقاح آزمایشگاهی با شکست مواجه شده اند یا سن بالا دارند [۱۱].

با در نظر گرفتن تمامی این مطالعات، حتی مطالعاتی که میزان بارداری در دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است، نیز میزان اووسیت های بارور شده در گروه آنتاگونیست به مراتب کمتر از گروه آگونیست بوده است. در مطالعه حاضر نیز میزان اووسیت های بارور شده در گروه آگونیست بیشتر از گروه آنتاگونیست به دست آمد که با نتایج مطالعات یاد شده همخوانی دارد.

در مطالعه مدنی و همکاران در تهران تعداد متوسط اووسیت ها و اووسیت های بالغ به دست آمده به طور معنی داری در گروه آگونیست بیشتر بود. با این حال تفاوت معنی داری میان لانه گزینی و بارداری در گروه ها مشاهده نشد. این مطالعه حاکی از آن بود که کاربرد هریک از انواع پروتکل های درمانی در این بیماران با پاسخ ضعیف، نتایج مشابهی در پیامدهای بالینی از جمله بارداری و لانه گزینی در پی داشته است، ولی در رژیم درمانی دژ زیاد آگونیست GnRH تعداد اووسیت های به دست آمده و بالغ بیشتر بوده است [۱۲].

در مطالعه Kovacs و همکاران نیز بیان شد که یکی از فاکتورهای دخیل در میزان بارداری، دژ مصرفی دارودرمانی بوده است که دژ کمتر گنادوتروپین مستقل از سن و نوع پروتکل (هورمون آزادکننده گنادوتروپین آگونیست در مقابل آنتاگونیست) عامل پیش بینی کننده مثبت از میزان بارداری بالینی بوده است (۹۵ درصد فاصله اطمینان ۱/۰۹-۲/۲۴) نتایج این مطالعه نشان دهنده تأثیرات مضر دژ بیشتر گنادوتروپین در آندومتر و تأیید ارتباط منفی بین دژ بیشتر گنادوتروپین و نتیجه لقاح آزمایشگاهی بوده است و رژیم های سبک تر تحریکی در زنان با سن بیشتر از ۳۵ سال را مؤثرتر دانسته است [۱۳]. در نتیجه چنین به نظر می رسد که با وجود ارجحیت رژیم آگونیست در تعداد زیادی از مطالعات بر نتایج حاملگی، عوامل دیگری از جمله دژ دارودرمانی نیز در نتایج دخیل هستند.

در تحلیل هزینه درمان نیز در مطالعه حاضر هزینه درمان با GnRH در گروه آنتاگونیست به طور مشخصی بیشتر از گروه آگونیست به دست آمد. با این حال با در نظر گرفتن دوره طولانی تر

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طراحی پروژه، ویرایش علمی مقاله ۳۰ درصد؛ نویسنده دوم (پژوهشگر اصلی): مشارکت در تدوین و طراحی پروژه، نگارش مقاله ۵۰ درصد؛ نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): تحلیل آماری، روش‌شناسی، ویرایش ادبی مقاله ۲۰ درصد.

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره نامه ۹۱/۱/۲۱/پ/د/۱۶/۳۵/۹/۳۵ مورخ ۹۱/۱/۲۱ و از مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی کشور با کد IRCT 201111058010N1 تأییدیه دارد. همچنین قبل از شرکت در مطالعه، ضمن توضیح درباره اهداف تحقیق، از تمام افراد رضایت‌نامه آگاهانه کتبی گرفته شده است.

حمایت مالی

این پروژه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

REFERENCES

- Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 17th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 1215-32.
- Danforth DN. Danforth's obstetrics and gynecology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 705
- Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 1238-87.
- Surrey ES. Management of the poor responder: the role of GnRH agonists and antagonists. *J Assist Reprod Genet.* 2007;**24**(12):613-9. PMID: 18046641 DOI: 10.1007/s10815-007-9180-3
- Huang SY, Huang HY, Yu HT, Wang HS, Chen CK, Lee CL, et al. Low-dose GnRH antagonist protocol is as effective as the long GnRH agonist protocol in unselected patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;**50**(4):432-5. PMID: 22212313 DOI: 10.1016/j.tjog.2011.10.006
- Li Y, Li Y, Lai Q, Zhang H, Zhu G, Jin L, et al. Comparison between a GnRH agonist and a GnRH antagonist protocol for same patient undergoing IVF. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2008;**28**(5):618-20. PMID: 18846352 DOI: 10.1007/s11596-008-0529-3
- Delgadillo JC, Siebzehnrübl E, Ditttrich R, Wildt L, Lang N. Comparison of GnRH agonist and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matches study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;**102**(2):179-83. PMID: 11950487 DOI: 10.1016/s0301-2115(01)00580-2
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a cochrane review. *Reprod Biomed Online.* 2006; **14**(5):640-64
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Reprod Biomed Online.* 2006;**12**(3):534-9. PMID: 17509210 DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61059-0
- Kim CH, You RM, Kang HJ, Ahn JW, Jeon I, Lee JW, et al. GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pretreatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. *Clin Exp Reprod Med.* 2011;**38**(4):228-33. PMID: 22384447 DOI: 10.5653/cecm.2011.38.4.228
- Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama T, Goto T, Oka C. GnRH antagonist improved blastocyst quality and pregnancy outcome after multiple failures of IVF/ICSI with a GnRH agonist protocol. *J Assist Reprod Genet.* 2004;**21**(9):317-22. PMID: 15587144 DOI: 10.1023/b:jarg.0000045470.68525.a4
- Madani T, Ashrafi M, Yeganeh LM. Comparison of different stimulation protocols efficacy in poor responders undergoing IVF: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2012; **28**(2):102-5. PMID: 22263965 DOI: 10.3109/09513590.2011.579206
- Kovacs P, Sajgo A, Kaali SG, Pal L. Detrimental effects of high dose gonadotropin on outcome of ivf: making a case for gentle ovarian stimulation strategies. *Reprod Sci.* 2012; **19**(7):718-24. PMID: 22378863 DOI: 10.1177/1933719111432859
- Berin I, Stein DE, Keltz MD. Comparison of GnRH antagonist and GnRH agonists flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;**93**(2):360-3. PMID: 19131055 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.007
- Nikoletos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, Demirel LC, Kupker W, Montzka P, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;**97**(2):202-7. PMID: 11451549 DOI: 10.1016/s0301-2115(00)00535-2
- Ragni G, Vegetti W, Riccaboni A, Engl B, Brigante C, Crosignani PG. Comparison of GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.* 2005;**20**(9):2421-5. DOI: 10.1093/humrep/dei074
- Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reprod Biomed Online.* 2012;**24**(1):6-22. PMID: 22133908 DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.09.017