

## نتایج درمانی متعاقب مصرف OCP در بیماران نابارور کاندید IVF/ICSI با پروتکل Long

دکتر انسیه شاهرخ تهرانی نژاد<sup>۱</sup>، دکتر فرشته معاون<sup>۱</sup>، دکتر بتول حسین رشیدی<sup>۱</sup>، دکتر عباس رحیمی فروشانی<sup>۲</sup>

**Title:** *A study on infertile women undergoing IVF/ICSI by Long protocol and OCP.*

**Authors:** *Tehrani nejad Sh A,(MD); Moaven F,(MD); H Rashidei B,(MD); Rahimi Forushani A.(PhD).*

**Abstract:** *The effects of oral contraceptive treatment, on pregnancy rate were studied through a randomized clinical trial on 20-35 years old infertile women undergoing IVF/ICSI with Long protocol in Valie-Asre Hospital, Reproductive-health Research Center. One hundred and twenty eligible patients randomly assigned into two groups after getting informed consent. The patients in control group were treated with GnRh agonist initiated in the 21th day of menstrual cycle. Then they received HMG from the 3rd day of next cycle, based on sufficient criteria of pituitary suppression. The case group were given OCP(LD) 1 daily which started on 5th through 21th day of menstrual cycle. The GnRh agonist were begun on 21th day and treatment were continued the same as the control group. Two groups were similar regarding age, type and duration of infertility.*

*No significant difference was seen between the control and case groups regarding to the mean of HMG ampules. The mean days of receiving GnRh agonist in the cases was significantly lower than controls ( $20.1 \pm 3.9$  days versus  $22.2 \pm 4.3$  days,  $P=0.006$ ). The frequency rate of ovarian cysts and hyperstimulation syndrome was similar in both groups. The pregnancy rate per cycle was 18.3% in the intervention cases and 16.7% in controls without any significant differences. There were no significant differences in abortion and full term pregnancy rates between these two groups.*

**Keywords:** *GnRh agonist, pituitary suppression, oral contraceptive.*

۱- گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان ولیعصر (عج)

۲- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده:

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی اثر تجویز OCP<sup>۱</sup> بر میزان حاملگی در بیماران نازای ۳۵-۲۰ ساله کاندید ICSI-IVF با Long Protocol در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج) بررسی شد. پس از کسب رضایت آگاهانه ۱۲۰ بیمار واجد شرایط بصورت تصادفی در دو گروه ۶۰ نفری قرار گرفتند. گروه کنترل از روز ۲۱ سیکل قبل از IVF، آنالوگ GnRh دریافت کرده و از روز سوم سیکل بعد بر اساس معیارهای مهار کافی هیپوفیز، HMG دریافت می‌کرد. گروه مورد از روز ۵ تا ۲۱ سیکل قبل از IVF روزانه یک عدد قرص ضدبارداری خوراکی<sup>۲</sup> دریافت کرده و از روز ۲۱ سیکل آنالوگ GnRh تجویز می‌شد و مانند گروه شاهد درمان ادامه می‌یافت. دو گروه از نظر نظر سن، مدت نازایی و نوع نازایی مشابه بودند.

میانگین تعداد آمپول‌های HMG مصرفی و نیز میانگین تعداد روزهای دریافت HMG در دو گروه فاقد اختلاف معنی‌دار آماری بود. میانگین روزهای دریافت آنالوگ GnRh در گروه مورد بطور معنی‌دار کمتر از گروه شاهد بود. (۲۰/۱±۳/۹) در برابر (۲۲/۲±۴/۳ روز) (P=۰/۰۰۶) میزان بروز کیست تخمدان و سندرم پر تحریک تخمدان OHSS<sup>۳</sup> در دو گروه یکسان بود. درصد حاملگی به ازای سیکل در گروه مورد ۱۸/۳٪ و در گروه شاهد ۱۶/۷٪ بدون اختلاف معنی‌دار آماری بود. دو گروه از نظر میزان سقط و حاملگی ترم با یکدیگر اختلاف معنی‌دار از نظر آماری نداشتند.

**کل واژگان:** آگونیست GnRh، مهار هیپوفیز، قرص ضد بارداری.

## مقدمه:

بعضی گزارشات بروز کیست تخمدان بعد از مصرف آگونیست GnRh در فاز لوتئال موجب نتایج ضعیف IVF گردیده (۶) و در بعضی گزارشات کیست‌های بدون عملکرد تخمدان روی عملکرد تخمدان طرف مقابل اثر سوئی نداشته‌اند (۷). یک روش جلوگیری از OHSS در بیماران با پاسخ‌دهی قوی، مصرف OCP در سیکل قبل از COH و بدنبال آن مصرف GnRh agonist و بعد کاربرد HMG با دوز کم می‌باشد. در یک بررسی نشان داده شده که پروژسترون با دوز کم به مدت حداقل ۲ هفته از روز ۵ سیکل قبل از IVF با روش GnRh flare control در تعداد اووسیت‌های بدست آمده و جنین‌های تشکیل شده تفاوتی ایجاد نکرده است (۹). یک روش جلوگیری از بروز OHSS استفاده از آنتاگونیست GnRh (۸) می‌باشد که با توجه به عوارض آلرژیک مورد بحث است و هنوز بطور شایع در دسترس نیست. با توجه به نتایج ضد و نقیض در مورد اثر کیست‌های تخمدان روی نتایج IVF جهت

حدود ۱۵-۱۰٪ زوج‌های در سنین باروری نازا هستند (۱)، که پس از بررسی و تشخیص علل ناباروری بر حسب مورد از روشهای (ART)<sup>۴</sup> بهره می‌گیرند (۲). در این روشها جهت بدست آوردن تخمکهای متعدد، تحریک کنترل شده تخمدان (COH)<sup>۵</sup> صورت می‌گیرد تا پتانسیل لقاح و به دنبال آن حاملگی افزایش یابد (۳). از جمله داروهای مصرفی آگونیست GnRh می‌باشد که از اثرات آن افزایش دوز HMG و مدت درمان می‌باشد که تعداد تزریقات و هزینه درمان را بالا می‌برد (۴). از جمله عوارض COH سندرم OHSS، کیست‌های تخمدانی، سقط خودبخودی و حاملگی خارج از رحمی، هیپرتانسیون و زایمان زودرس می‌باشد (۴و۵). در

<sup>۱</sup> - oral contraceptive

<sup>۲</sup> - OCP-LD

<sup>۳</sup> - ovarian hyperstimulation syndrome

<sup>۴</sup> - assisted reproductive technology

<sup>۵</sup> - controlled ovarian hyperstimulation

<sup>۶</sup> - non functional

فعالیت تخمدان و ضخامت اندومتر انجام می‌شد. معیارهای مهار کافی هیپوفیز شامل ضخامت اندومتر کمتر از ۵mm و نبودن فعالیت فولیکولر در تخمدان بود. که در اینصورت دوز آگونیست GnRh به نصف تقلیل یافته و همزمان با HMG بین ۲-۴ عدد روزانه ادامه می‌یافت. در روزهای هشتم یازدهم و سیزدهم و ... سونوگرافی واژینال سریال انجام می‌شد و با رسیدن ضخامت اندومتر به حداقل ۸mm و فعالیت فولیکولر تخمدان با قطر فولیکول حداقل 17mm HMG و آگونیست GnRh قطع و HCG به میزان ۱۰۰۰۰IU تجویز می‌شد. پس از ۳۶ ساعت عمل

بررسی اثر OCP روی کیست تخمدان در زمان COH و نیز بروز حاملگی این پژوهش صورت گرفت.

## روش کار:

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی انجام شد. جامعه مورد مطالعه بیماران نازای ۳۵-۲۰ ساله کاندید IVF/ICSI مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج) بودند. شرایط حذف از مطالعه شامل مبتلایان به کیست تخمدان قبل از شروع COH، بیماران با پاسخدهی ضعیف<sup>۷</sup>، بیماران<sup>۸</sup> POF

جدول ۱- مقایسه متغیرهای بررسی شده در گروه مداخله و کنترل در بیماران کاندید IVF و ICSI در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج) سال ۷۹-۱۳۷۸

سطح معنی دار بر اساس t test	گروه کنترل (n=۶۰) انحراف معیار ± میانگین	گروه مداخله (n=۶۰) انحراف معیار ± میانگین	
* N.S	۳۲/۷±۱۰/۳۳	۳۳/۳±۹/۹۹	تعداد آمپولهای HMG مصرفی
N.S	۱۰/۸±۲/۳۴	۱۱/۲±۲/۳۰	تعداد روزهای تزریق HMG
P=۰/۰۰۶	۲۲/۲±۴/۳۰	۲۰/۱±۳/۹۶	تعداد روزهای دریافت GnRh agonist
N.S	۱/۳۵±۵/۵۲	۰/۶۵±۲/۰۴	تعداد فولیکولهای >۹ میلیمتر
N.S	۴/۱۵±۳/۷۵	۳/۹۳±۴/۶۳	تعداد فولیکولهای ۹-۱۴ میلیمتر
N.S	۸/۱۱±۶/۲۱	۸/۱۶±۵/۹۶	تعداد فولیکولهای <۱۴ میلیمتر
N.S	۶/۴۶±۵/۷۳	۶/۹۸±۵/۸۰	تعداد اووسیت‌های حاصل از تخمک‌کشی
N.S	۹/۴۱±۳/۹۸	۹/۵۳±۳/۵۲	ضخامت اندومتر روز قبل از تزریق HCG بر حسب میلیمتر
N.S	۳/۰۰±۲/۷۳	۳/۳۶±۲/۸۴	تعداد جنینهای تشکیل شده

\* non significant

برداشتن اووسیت انجام شده و مجاور سازی تخمک و اسپرم بصورت IVF و یا ICSI انجام می‌گردید و بعد از ۴۸ ساعت انتقال جنین انجام می‌شد. در گروه شاهد بیمار از روز ۲۱ سیکل آگونیست GnRh دریافت می‌کرد و سایر اقدامات قبلی مانند گروه مورد ادامه می‌یافت. بیماران از روز تخمک‌کشی روزانه ۵۰mg پروژسترون بصورت عضلانی و یا شیاف سیکلوژست ۴۰۰ میلی گرم واژینال دو بار در روز دریافت می‌کردند. در هر بار ویزیت بیماران از نظر علائم OHSS و سایر عوارض بررسی می‌شدند. ۲ هفته بعد از انتقال جنین HCG β درخواست می‌شد و در صورت مثبت بودن، سونوگرافی جهت ثبت تست حاملگی و قلب جنین اثبات حاملگی بالینی صورت می‌گرفت. بیماران از نظر سقط، چند قلبویی و ... تا ختم حاملگی پیگیری می‌شدند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری نظیر مجذور کای، Fisher's test با سطح معنی‌داری (α=۰/۰۵) تجزیه و تحلیل گردید.

مبتلایان به میگرن کلاسیک یا سایر سردردهای عروقی، سابقه سکتته مغزی، سکتته قلبی، ترومبوفلیت، بیماری کبدی فعال یا سابقه یرقان کلستاتیک حاملگی و هیپرتانسیون کنترل نشده بودند. با استفاده از مقادیر موجود در جدول اعداد تصادفی این ۱۲۰ بیمار به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. ابزار گردآوری اطلاعات مورد نظر شامل سونوگرافی، مشاهده و معاینه فیزیکی و استفاده از پرسشنامه طراحی شده بوده است. با اطمینان ۹۵٪ (α=0.05) و توان آزمون ۹۰٪ (B=0.10) حجم نمونه مورد نیاز برای مطالعه برابر ۱۲۰ نفر (۶۰ نفر برای هر گروه) برآورد شد.

در گروه مورد از روز ۵ تا ۲۱ سیکل قبل از IVF، OCP(LD) روزانه یک عدد تجویز شد و بعد از روز ۲۱ سیکل آگونیست GnRh به میزان 0.5mg روزانه زیرجلدی داده شد. از روز سوم خونریزی ماهانه بدنبال آن سونوگرافی واژینال جهت بررسی

<sup>7</sup> - poor responder

<sup>8</sup> - premature ovarian failure

## یافته‌ها:

دو گروه از نظر میانگین سن و مدت نازایی تعداد موارد IVF و یا ICSI همسان بوده و اختلاف معنی‌دار نداشتند. میانگین تعداد آمپول‌های HMG و تعداد دوزهای تزریق آن در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱). در گروه مورد مطالعه، میانگین تعداد روزهای دریافت آگونیست GnRh ۲۰/۱ و در گروه کنترل ۲۲/۲ بود و با  $P=0/006$  اختلاف معنی‌داری نشان داد.

مقایسه تعداد فولیکول‌ها به قطر متفاوت (جدول ۱) در روز قبل از تزریق HCG اختلاف معنی‌داری نداشت. میانگین ضخامت آندومتر روز قبل از تزریق HCG در گروه مورد مطالعه ۹/۵۳mm در مقابل ۹/۴۱mm در گروه شاهد بود. میانگین تعداد تخمک‌های حاصله و جنین‌های تشکیل شده اختلاف معنی‌داری نداشتند. از نظر کیفیت جنین در گروه مورد مطالعه ۵۳/۳٪ جنین‌ها کلاس A و ۱۶/۷٪ کلاس A و B بودند که در گروه کنترل به ترتیب ۳۶/۷٪ و ۲۱/۷٪ بود. در هر دو گروه ۲ مورد کیست تخمدان ۳/۳٪ و یک مورد OHSS ۱/۷٪ خفیف داشتیم. میزان حاملگی در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۲). در گروه مداخله ۶ مورد حاملگی ترم و ۲ مورد سقط دیده شد که در گروه کنترل به ترتیب ۷ و ۲ مورد بود (جدول ۲). میزان دو قلوبی در هر دو گروه ۳/۳٪ بود.

جدول ۲- مقایسه میزان حاملگی در گروه مداخله و کنترل در بیماران کاندید IVF و ICSI در مرکز ملی تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج) سال ۷۹-۱۳۷۸

سطح معنی‌داری*	گروه کنترل (n=60) فراوانی (%)	گروه مداخله (n=60) فراوانی (%)	
**N.S	۱۰(۲۲/۲)	۱۱(۲۳/۴)	حاملگی به ازای تخمک کشی
N.S	۱۰(۶۶/۷)	۱۱(۱۸/۳)	حاملگی به ازای تخمک سیکل
N.S	۱۰(۲۳/۸)	۱۱(۲۳/۹)	حاملگی به ازای انتقال جنین
N.S	۷(۱۱/۷)	۶(۵۴/۵)	حاملگی ترم
N.S	۲(۲۰)	۲(۱۸/۲)	سقط

\* بر اساس آزمون کای‌دو یا فیشر

\*\* NS= non significant

## بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه میانگین تعداد آمپول‌های HMG مصرفی اختلاف معنی‌داری در دو گروه نداشت. در مطالعه‌ای مشابه در کانادا (۶) دو گروه از این نظر با  $P=0/0001$  اختلاف داشتند.

میانگین تعداد روزهای دریافت آگونیست GnRh در دو گروه با  $P=0/006$  اختلاف داشت که در مطالعه‌ای در کانادا هم این اختلاف دیده شد (۱۰). تعداد فولیکول‌های با قطر کمتر از ۹ و ۹-۱۴ و بزرگتر از ۱۴ نیز اختلاف معنی‌داری نداشت که مشابه مطالعه کانادا (۱۰) بود. میانگین تعداد اووسیت‌های بدست آمده و جنین‌ها در دو گروه اختلافی نداشت که با نتایج مطالعه کانادا (۱۰) مطابقت داشت. در این بررسی بروز کسیت‌های تخمدان در دو گروه مساوی بود ولی در مطالعه دیگر (۱۰) در گروه دریافت کننده OCP کسیت تخمدان مشاهده نشد و دو گروه با  $P=0/0001$  اختلاف داشتند. بنظر می‌رسد بجز OCP علل ناشناخته زیادی مثل عوامل ژنتیک و تفاوت‌های بالانس هورمونی در بین جوامع مختلف و نیز شاید اثر مستقیم GnRh روی تخمدان برای بروز کیست تخمدانی مؤثر باشد روی بروز کیست تخمدانی مؤثر باشند. در مواردی که در حین COH کسیت تخمدان تشکیل می‌شود نیاز به مدت درمان بیشتری جهت مهار هیپوفیز و در نتیجه مصرف آگونیست GnRh دیده می‌شود (۱۱). در مطالعه ما نیاز به مصرف GnRh در گروه مصرف کننده OCP بطور معنی‌دار کمتر بوده پس OCP مهار هیپوفیز را بیشتر کرده ولی عوامل دیگری دست اندرکار بروز کیست تخمدان می‌باشند که در مطالعات دیگر باید بررسی شود. در مطالعه Engmann و همکاران ترکیب درمانی نوراتیندرون و آگونیست GnRh مهار هیپوفیز را سریع‌تر کرده و بروز کیست تخمدان کمتر شده است (۱۲). در مطالعه دیگری فایده مهم نوراتیندرون را برای کنترل سیکل، سهولت مصرف و ارزانی آن دانسته‌اند (۱۳). اثر OCP و آگونیست GnRh در بیماران با پاسخدهی قوی با مکانیسم بهبود نسبت FSH/LH و کاهش غلظت آندروژن‌های سرم بخصوص دهیدرواپی آندروسترون سولفات توجیه شده است (۱۴). در این مطالعه مشاهده شده که مصرف OCP روی ضخامت آندومتر، کیفیت اووسیت و جنین و میزان حاملگی اثر سوئی روی تعداد و موارد تزریق آگونیست GnRh را بطور واضح کمتر می‌کند و در نتیجه هم در تنظیم سیکل و هم سهولت برنامه‌ریزی پزشکی و بیمار با توجه به هزینه‌های دارو، ویزیت، سونوگرافی، اقامت در محل نزدیک مرکز باروری و هم کاهش درد ناشی از تزریقات کمک کننده است. با توجه به اینکه OCP ارزان و به آسانی در دسترس است. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌هایی با تعداد نمونه‌های بیشتر و در مدت طولانی‌تر روی افراد با مورد مصرف بهتر OCP مثل بیماران high responder اثر OCP بطور وسیع‌تر بررسی شود و نیز عوامل بروز کیست تخمدان با توجه به شرایط اقلیمی - نژادی و رژیم غذایی مملکت ما و نیز بررسی اثرات مستقیم GnRh روی تخمدان در دامنه وسیع‌تری مطالعه شود.

اصفهانیان و دکتر مقیمی و آقایان دکتر زایری و دکتر خان افشار و همچنین آقای باغستانی که در امر آمار و اپیدمیولوژی ما را یاری فرمودند تشکر می‌گردد. با تشکر از رهبری حکیمانه خانم دکتر فاطمه رمضان‌زاده که در این امر بزرگ ما را راهنمایی فرمودند.

## تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از مسئولین محترم مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج) و اساتید و کارشناسان گرامی و خانم فرشته امینی که ما را در تهیه امکانات مورد نیاز و انجام این پروژه یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین از خانم‌ها دکتر

## References:

- 1- Speroff L, Glass RH, Kase GN. Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. 6th ed. Balitomor Maryland : Lippincott & Wilins USP, 1013.
- 2- Marrs RP. Assisted Reproductive Technology. USA : Blackwell Scientific Publications; 1993 : 4.
- 3- Behraman SJ, Patton GV, Holtz G. Progress in Infertility 4th ed published by Little, Brown Boston, New York, Toronto, London 1994 ; 365.
- 4- Adashi F, Jhon A, Rozenwaks ZA. Reproductive Endocrinology, Surgery, and technology : philadelphia, Newyork : Lippincott-Raven ; 1996 : 2234-5.
- 5- Keye Chang Bebar Soules, Infertility Evaluation and Treatment. USA: Saunders; 1995 : 146-7.
- 6- Keltz MD, Joes EE, Duleba AJ, et al. Baseline cyst formation after Luteal phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration is linked to poor in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1995 ; 64(3) : 568-72.
- 7- Karande VC, Scott RT, Jones GS, et al. Nonfunctional ovarian Cyst do not affect ipsilateral or contralateral ovarian performance during *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1990 ; 5(4) : 431-3.
- 8- Christin-Marites, Olivernes F, Dubourdieu s, et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRh) antagonist during the LH surge in normal women and during controlled ovarian hyperstimulation. Clinical Endocrinol(oxf) 2000 ; 52(6) : 721-6.
- 9- Al-moxyen E, Sabatini, Lower AM, et al. Does pretreatment with progesterone or oral contraceptive pills in low. Responders Followed by GnRh Flare protocol Improve the outcome of IVF-ET ? J Assisted Reprod Cent 2000 ; 52(6)721-6.
- 10- Biljan MM, Mahvtte NG, Dean N, et al. Effects of pretreatment with oral contraceptive on the time required to achieve pituitary suppesresion with gonadotropin-releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. Fertil Sterill 1998 ; 70(6) : 1063-9.
- 11- Biljan MM, Mahvtte NG, Dean N, et al. Pretreatment with an oral contraceptive is effective in reducing the incidence of functional ovarian cyst formation during pituitary suppression by gonadotropin-releasing hormone analogues. J Assist Reprod Genet 1998 ; 15(10) : 599-604.
- 12- Engmann L. Maconochie N, Bekir J. et al. Progestogen therapy during pituitary desensitization with gonadotropin-releasing hormone agonist prevents functional ovarian cyst formation : a prospective, randomizaed study. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 81 : 576-82.
- 13- Gerlis, Remohi J, Partizio P, et al. Programming of ovarian stimulation with norethindrone acetate in IVF/GIFT Cycles. Human reproduction 1989 ; 4(7) : 746-8.
- 14- Damarion MA, Barmat L, Liu HC, et al. Dual suppression with oral contraceptives and gonadotropin releasing-hormone agonists improves *in vitro*. Fertilization outcome in high responder patients. Hum Reprod 1997; 12(11): 2359-65.