

# مقایسه نتایج استفاده از GnRH-agonist به دو روش Microdose of Fulvicular Phase و Long Luteal Phase در ۱۲۳ سیکل ART که برای اولین بار تحت IVF/ICSI قرار گرفته اند

دکتر عباس افلاطونیان<sup>۱</sup>، دکتر مهناز منصوری ترضی<sup>۲</sup>، دکتر ریاب داور<sup>۳</sup>، دکتر رضا افلاطونیان<sup>۴</sup>، محمد حسین امیراجمند<sup>۵</sup>، بهروز افلاطونیان<sup>۶</sup>، مهرداد سلیمانی<sup>۷</sup>

## چکیده

**مقدمه:** استفاده از روشهای متفاوت تجویز آگونیستهای GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) به همراه گنادوتروپینها، در سیکلهای ART جهت تحریک تخمک گذاری از موارد مورد بحث در تمام مراکز ART می باشد. تأثیر روش میکرودوز در بیماران با پاسخ ضعیف (Poor-Responder) قبلاً در بسیاری از مطالعات مورد تأیید قرار گرفته است. اما این سؤال مطرح می باشد که آیا این روش در بیمارانی که برای اولین بار IVF/ICSI می شوند مؤثر است یا خیر؟ با توجه به مزیت روش میکرودوز (Microdose Flare) از جهت کمتر بودن میزان داروی مصرفی و صرفه جویی در وقت بیمار.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع آینده نگر و به روش Clinical Trial، در مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری و بیمارستان مادر یزد در سال ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۰ بر روی ۱۴۰ بیمار که برای اولین بار کاندید IVF/ICSI شدند، به دو روش Long Luteal Phase و Microdose Flare انجام گرفت از جهت نتایج آن شامل تعداد اووسیت، فولیکول، امبریو، حاملگی و سقط با یکدیگر مقایسه گردیدند. نمونه ها به روش تصادفی آسان به دو گروه ۷۰ نفری تقسیم شدند. به علت عدم دریافت پاسخ دقیق در عده ای از بیماران، تنها مواردی وارد مطالعه شدند که از نتیجهی باروری آنها مطمئن بودیم. در گروه میکرودوز ۱۴ نفر و در گروه Long ۳ نفر به دلیل عدم امکان پیگیری و مشخص نبودن نتیجه حاملگی از مطالعه حذف شدند. بدین ترتیب تجزیه و تحلیل آماری با نرم افزار SPSS بر روی ۱۲۳ بیمار انجام و از آزمون Chi-Square, t-test استفاده شد.

**یافته ها:** نتایج نشان می دهد که این دو روش از نظر به دست آمدن تعداد اووسیت، امبریو، میزان باروری و سقط با یکدیگر تفاوت معنی داری ندارند و فقط تعداد فولیکول بالغ به دست آمده در روش Long Luteal به طور قابل توجهی بیشتر از روش میکرودوز بود اما از نظر آماری معنی دار نمی باشد ( $p=0/062$ ).

**نتیجه گیری:** این روش به عنوان روشی برتر در افرادی که برای اولین بار تحت IVF/ICSI قرار گرفته اند نمی باشد اما از لحاظ اقتصادی با توجه به دوز کمتر دارو می تواند مد نظر قرار گیرد.

**واژه های کلیدی:** میکرودوز GnRH-a، GnRH-a، Long Luteal GnRH-a، ART

## مقدمه

استفاده از آگونیستهای GnRH همراه با گنادوتروپین ها، به عنوان یک درمان کمک کننده در سیکلهای ART جهت تحریک تخمک گذاری، متداولترین روش در همه نقاط دنیا محسوب می گردد. اولین مزیت استفاده از آگونیستهای GnRH جلوگیری از LH Surge خودبخودی است. در گزارشات

۱- دانشیار گروه زنان و مامایی

۲- فلوشیپ نازایی

۳- مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری

۴- استادیار گروه زنان و مامایی

۵- پزشک عمومی

۶ و ۷- کارشناس آزمایشگاه مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

### روش بررسی

این مطالعه از نوع آینده‌نگر و به روش Clinical Trial بر روی ۱۴۰ بیمار از سال ۱۳۷۹ تا سال ۱۳۸۰ در مرکز تحقیقاتی - درمانی ناباروری و بیمارستان مادر یزد صورت گرفته است. بیماران افرادی با نازایی اولیه و به علل متفاوت شامل Male Factor، Tubal Factor، Ovarian Factor و Unexplained بودند که برای اولین بار تحت IVF یا ICSI قرار گرفتند. محدوده‌ی سنی بیماران بین ۲۵-۴۵ سال و در دو گروه تقریباً یکسان می‌باشد. بیماران جهت تحریک تخمک گذاری به صورت تصادفی آسان به دو گروه تقسیم شدند. با توجه به عدم دریافت پاسخ دقیق در عده ای از بیماران، فقط مواردی در مطالعه آورده شده که از نتیجه باروری (بارداری شیمیایی) آنها مطمئن بودیم. پیگیری طولانی اکثر بیماران به منظور رسیدن به نتیجه بارداری کلینیکی با مشکل مواجه شد. ۱۴ نفر در گروه A و ۳ نفر در گروه B به دلیل عدم امکان پیگیری و مشخص نبودن نتیجه حاملگی از مطالعه حذف شدند و انتساب نمونه‌ها به دو گروه به روش تصادفی ساده صورت گرفت. در گروه یک با ۵۶ بیمار، روش تجویز دارو به صورت Microdose Flare و به این ترتیب بود که پس از تجویز ۲۱ روزه (LD) Contraceptive Pill، در سیکل بعدی از روز سوم GnRH به میزان ۰/۰۵ سی سی که معادل ۴۰ میکروگرم بوسرلین می‌باشد دو بار در روز داده شده و از روز پنجم سیکل، HMG (Organ) سه عدد روزانه تجویز شد. در گروه دوم با ۶۷ بیمار به روش Long Luteal Phase، تجویز دارو به این ترتیب بود که از روز ۲۱ سیکل روزانه ۰/۵ سی سی بوسرلین (معادل) به صورت زیر جلدی شروع شد و همزمان با شروع قاعدگی این میزان به نصف تقلیل یافت و از روز دوم سیکل نیز HMG روزانه ۳ عدد شروع شد. در هر دو گروه مانیتورینگ سونوگرافی از روز نهم سیکل شروع و زمانی که حداقل ۴ فولیکول با قطر بیشتر از ۱۸-۱۶ میلی متر دیده شد، HCG به میزان ۱۰۰۰۰ واحد تزریق گردید و ۳۶-۳۴ ساعت بعد، پونکسیون فولیکولهای تخمدانی انجام و در صورت تشکیل امبریوی مناسب به دنبال انجام IVF یا ICSI، ۷۲-۴۸ ساعت بعد، انتقال جنینها به رحم صورت گرفت. برای حمایت فاز لوتئال، پروژسترون به

مختلفی که از گنادوتروپین های خارجی استفاده کرده بودند شیوع LH Surge زودرس و لوئینیزاسیون، ۵۰-۳۰٪ می‌باشد<sup>(۱،۲)</sup>. از مزایای دیگر این آگونیستها، کاهش میزان کنسل سیکلهای تحریک تخمک گذاری و همچنین افزایش تعداد تخمکهای به دست آمده است که در نتیجه میزان حاملگی بالینی به ازای سیکلهای درمانی و سیکلهای انتقال جنین بهبود داشته<sup>(۱،۳)</sup> و نهایتاً هزینه دارویی کاهش یافته است. روشهای متفاوتی در تجویز آگونیستهای GnRH در سیکلهای تحریک تخمک گذاری وجود دارد که متداولترین آنها استفاده از روش Long Luteal می‌باشد و دیگری روش Flare است که سبب افزایش اولیه‌ی گنادوتروپین‌های اندروژن بعد از شروع درمان با این روش می‌شود. نظریات متفاوتی در مورد این روش وجود داشته و بعضی از گزارشات پیشنهاد کرده اند که این روش همراه با کاهش باروری اووسیت و کیفیت جنین است و سبب کاهش تعداد فولیکولهای پره اوولاتوری می‌شود و میزان سقط خودبخودی بیشتر و میزان حاملگی کمتر بوده است<sup>(۱۴)</sup>. در مقابل این نظریات، بعضی از محققین ثابت نموده اند که روش Flare، نتایج کلینیکی مشابهی با روش طولانی با شروع فاز لوتئال دارد. علیرغم استفاده کلینیکی وسیع از آگونیست های GnRH، اطلاعات کافی در انسانها به نفع این وجود ندارد که کمترین دوز مؤثر GnRH چقدر است و در مقالات ثابت شده که استفاده از روشهای دوزهای میکروگرمی GnRH بهتر و یا معادل اثرات دوزهای بالای آن است<sup>(۱۵)</sup>.

از مزایای استفاده از روش میکرودوز: (۱) این روش احتیاجی به تأیید فاز لوتئال ندارد و خصوصاً در بیماران با اولیگو اوولاسیون ترجیح داده می‌شود<sup>(۱)</sup>. (۲) در این روش میزان کمتری دارو استفاده می‌شود که در صرفه جویی وقت و هزینه اقتصادی بیماران نقش مهمی دارد. به منظور مقایسه دو روش Micro dose و Long Luteal، تحقیقی انجام شد و طی آن ۵۶ بیمار با روش Micro dose (گروه A) و ۶۷ بیمار با روش Long Luteal (گروه B) که برای اولین بار تحت IVF / ICSI قرار گرفته با یکدیگر مقایسه شدند.

IVF و در گروه B، حدود ۸۳/۶٪ بیماران از روش ICSI و ۱۴/۶٪ از روش IVF استفاده شده است و بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت و می‌توان گفت نوع کار و روش آزمایشگاهی نمی‌تواند بر روی نتایج حاصله از تحقیق اثری داشته باشد.

نتایج حاصله از تحریک تخمک گذاری طبق جدول (۲) به صورت بررسی تعداد فولیکولها، تعداد اووسیت، تعداد امبریو و میانگین آن به روش Chi-Squar مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته است به طوری که میانگین تعداد فولیکول در گروه A برابر با ۸/۶ و در گروه B برابر با ۱۰/۲ می‌باشد.

میانگین تعداد اووسیت در گروه A برابر ۵/۶ و در گروه B برابر ۶/۵ و  $p=0/202$  و میانگین تعداد امبریو در گروه A برابر ۳/۱ و در گروه B برابر با ۳/۱ می‌باشد که تفاوت آنها معنی دار نمی‌باشد (جدول ۲).

نتایج بارداری به صورت گزارش تیتراژ مثبت BHCG توسط بیمار پس از گذشت ۲ هفته از زمان انتقال جنین در دو گروه مقایسه گردیده که در گروه A برابر ۸ مورد (۱۴/۳٪) و در گروه B، ۱۷ مورد (۲۵/۴٪) می‌باشد و علیرغم بیش از ۲ برابر بودن میزان حاملگی در گروه B تفاوت آماری معنی دار نمی‌باشد (جدول ۳).

موارد گزارش شده سقط نیز در دو گروه مقایسه گردیده است که در گروه A یک مورد (۱/۵٪) و در گروه B نیز یک مورد (۱/۸٪) و در هر دو گروه مشابه می‌باشد.

صورت واژینال یا عضلانی از روز پونکسیون هر روزه برای بیماران تجویز و حاملگی شیمیایی توسط اندازه گیری BHCG دو هفته بعد از انتقال تأیید شد. داده‌های پژوهش با نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمونهای آماری Chi Square و t. test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## نتایج

این مطالعه بر روی ۱۴۰ بیمار با علت نازایی اولیه که برای اولین بار تحت ICSI / IVF قرار گرفتند انجام گردیده و دو روش درمانی در تجویز آگونیستهای GnRH یعنی روش Microdose Flaring (گروه A) و Long Luteal (گروه B) با یکدیگر مقایسه شدند. قبل از بررسی آماری به علت بدست نیامدن نتیجه بارداری در گروه A، ۱۶ بیمار و در گروه B، ۳ بیمار از بررسی حذف گردیدند.

در بررسی آماری میانگین سن زنان در گروه A برابر با ۳۲/۰۱ سال و در گروه B برابر با ۲۹/۹۵ سال بود.

میانگین سن مردان نیز در گروه A برابر ۳۶/۴۲ سال و در گروه B برابر با ۳۴/۷۷ سال بود (جدول ۱).

علت نازایی شامل ۵ گروه فاکتورهای و Unexplained , Male , Mix ، Tubal و Ovarian است.

میانگین مدت نازایی نیز در گروه A برابر ۹/۰۸ سال و در گروه B ۸/۴۶ سال می‌باشد که تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت (جدول ۱). روش انجام کار آزمایشگاهی به صورت IVF و ICSI بوده است که در گروه A ۷۵٪ از روش ICSI و ۲۵٪ از روش

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن زن و مرد و مدت نازایی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه مورد مطالعه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P Value
سن زن	A	۵۶	۳۲/۰۱	۵/۸	۰/۰۴۹
	B	۶۷	۲۹/۹۵	۵/۵	
سن مرد	A	۵۶	۳۶/۴۲	۶/۷	۰/۱۳۷
	B	۶۷	۳۴/۷۷	۵/۵	
مدت نازایی	A	۵۶	۹/۰۸	۵/۷	۰/۵۲۷
	B	۶۷	۸/۴۶	۵	

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه مورد مطالعه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P Value
تعداد فولیکول	A	۵۶	۸/۶	۴/۹	۰/۰۶۲
	B	۶۷	۱۰/۲	۴/۳	
تعداد اووسیت	A	۵۶	۵/۶	۳/۸	۰/۲۰۲
	B	۶۷	۶/۵	۳/۸	
تعداد امبریو	A	۵۶	۳/۱	۱/۲	۰/۷۹۱
	B	۶۷	۳/۱	۱/۱	

جدول ۳: توزیع فراوانی نتیجه حاملگی در دو گروه مورد بررسی

نتیجه حاملگی	گروه A	گروه B	کل
منفی	۴۸ (%۸۵/۷)	۵۰ (%۷۴/۶)	۹۸ (%۷۹/۷)
مثبت	۸ (%۱۴/۳)	۱۷ (%۲۵/۴)	۲۵ (%۲۰/۳)
جمع کل	۵۶ (%۱۰۰)	۶۷ (%۱۰۰)	۱۲۳ (%۱۰۰)

PValue = ۰/۱۲۸

## بحث

با توجه به استفاده گسترده آگونیستهای GnRH همراه با گنادوتروپین ها در برنامه های IVF، امروزه تحقیقات معطوف به مقایسه روشهای متفاوت تجویز این فرآورده می باشد تا شاید ضمن افزایش اثربخشی از هزینه های آن کاسته گردد.

هدف این مطالعه نیز مقایسه دو روش Microdose Flare Protocol و Long Luteal Phase Protocol در بیمارانی است که برای اولین بار تحت IVF قرار می گیرند. در گزارشی مشابه با این تحقیق، تفاوت معنی داری از نظر آماری در تعداد اووسیت، تعداد آمپول مصرفی و پیک استرادیول و موارد حاملگی در بین دو گروه A و B وجود نداشته و فقط میزان ابطال سیکل در گروه میکرودوز بیشتر از گروه LP بوده است<sup>(۳)</sup>. در مطالعه ای دیگر نیز همین نتایج بدست آمده است و حتی دیده شده که در گروه Long Luteal Phase میزان امبریوی فریز شده و زایمانهای موفق بیشتر نیز بوده است<sup>(۵)</sup>.

مطالعه ای در سال ۲۰۰۱ در استانبول بر روی ۱۴۴ بیمار که IVF/ICSI شده بودند انجام شد. ۱۱۱ بیمار در سیکل قبلی

به روش Long IVF/ET پاسخ نداده بودند (گروه ۱) و ۳۳ بیمار در پاسخ به رژیم Long در سیکل قبلی تحریک تخمدان داشتند اما پس از انتقال جنین نتیجه نگرفتند (گروه ۲). تمام بیماران تحت Microdose Flare قرار گرفتند. در گروه یک ۴۴ بیمار (۳۹/۶٪) تحریک تخمدان نداشتند. ۶۷ بیمار دیگر به تحریک تخمدان پاسخ داده بودند. در ۶۴ بیمار انتقال جنین انجام شد و لقاح در ۳ بیمار صورت نگرفت و میزان حاملگی ۹/۹٪ بود. در گروه دو در ۳ بیمار به دلیل پاسخ ناکافی تخمدان، احتمال هیپراستیمولاسیون و نداشتن اووسیت ادامه درمان متوقف شد. در ۲۸ بیمار دیگر میزان حاملگی ۱۸/۱٪ بود. در نتیجه استفاده از Flare up regimen پس از یکبار شکست در روش Long میزان حاملگی را به مقدار کمی افزایش می دهد<sup>(۱۱)</sup>.

در این مطالعه نتایج آماری به دست آمده از ۱۲۳ بیمار نشان می دهد که تفاوت قابل ملاحظه و معنی داری بین دو گروه از نظر تعداد اووسیت، تعداد امبریو، نتایج بارداری و میزان سقط وجود ندارد و فقط میانگین تعداد فولیکولهای بالغ بدست آمده در گروه Long Luteal Phase نسبت به گروه Micro dose بیشتر بوده

افزایش میزان باروری و کاهش میزان کنسل کردن سیکلها به دنبال روش میکرودوز در افراد Poor- Responder در یکسری مقالات<sup>(۷۸،۹،۱۰)</sup> و عکس این نتایج را در گزارشات دیگری<sup>(۴،۶)</sup> مشاهده می کنیم .

### نتیجه گیری

استفاده از روش میکرودوز جهت تحریک تخمک گذاری نسبت به روش long Luteal در بیمارانی که قرار است برای اولین بار تحت IVF/ICSI قرار گیرند علیرغم ارزاتر بودن و راحت تر بودن روش درمانی مزیتی ندارد و تا کامل شدن تحقیقات می توان این روش را به عنوان پروتکلی مناسب جهت بیمارانی Poor Responder در نظر داشت .

### References

- 1- Zeev Shoham . Colin Mhowles - Howard S Jacobs Novel **Approaches to the management of PCO with GnRH agonists**: Marco Filicori , Graciela Estela & et al. Female Infertility Therapy - UK - Martin Dunitz- 1999: 69-75.
- 2- Peter R.Brinsden : **The use of GnRH agonists and 69-75 antagonists in infertility**: Fidelis T. Akagbosu , In Vitro fertilization and Assisted Reproduction , UK Parthenon publishing 1999: 83-91.
- 3- Mark P. Leondires, Mariabelle Escalpes & et al: **Microdose Follicular Phase gonadotropin-releasing hormone agonists compared with Luteal phase GnRH-a for Ovarian stimulation at in vitro fertilization**. Fertil Steril 1999, 72(6):1018-1023.
- 4- Seang - Lin Tan , Charles Kingsland & et al:**The long protocol of administration of gonadotropin -releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization**. Fertil Steril 1992, 57(4):810-14.
- 5- Sharara FI, M.Clamrek HD: **Use of microdose GnRH agonist protocol in women with low ovarian volumes undergoing IVF**. Hum Reprod, 2001, Sep, 16(9): 2030.
- 6- Marcus SF, Brinsden PR, Macnumee M & et al: **Comparative trial between an ultra- short and long protocol of luteinizing hormone-releasing**

agonist for ovarian stimulation in in-vitro fertilization . Hum Reprod 1993, 8(2):230-43.

7- Schoolcraft W, Schlenker T, Gec M & et al : **Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle - stimulating hormone flare, growth hormone protocol**. Fertil Steril 1997, 67(1): 93-7.

8- Surrey ES, Bower , Hill DM, Ramsey J & et al: **Clinical and endocrine effects of microdose GnRH responders who are undergoing in vitro fertilization**. Fertil setril 1998, 69 (3): 414-24.

9- K.Silverberg , R Ormand , L .Hansard & et al: **Ultra - Low Dose upon flare shows promising result for poor IVF responders**; American Society for Reproductive Medicine , Toronto , (Canada), 1999 Sep: 25-30.

10- Secott RT. Navot D : **Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization**. Fertile Steril 1994, 61(5): 880-5.

11- Karacan M, Erkan H, & et al: **Clinical Pregnancy tates in an IVF program. Use of the flare-up regimen patients who failure with long regimen of GnRH-a** . J Reprod Med, 2001, May; 46(5): 485-9.

Archive of SID