

## تأثیر دوز کم GnRH-a طولانی اثر در مقایسه با تزریق روزانه GnRH-a کوتاه اثر برای مهاری هیپوفیز در سیکلهای ART و نتایج حاملگی

دکتر ربابه طاهری پناه<sup>۱</sup>، دکتر محمد علی کریم زاده میبیدی<sup>۲</sup>، دکتر محمد غفورزاده<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** از نکات بسیار مهم در هر سیکل درمانی ART دستیابی به تعداد مطلوب اووسیت با کیفیت مناسب و قابلیت تقسیم کافی است که بر اساس شرایط بیمار، سن و علت ناباروری با استفاده از پروتکل مناسب تحریک تخمک گذاری حاصل می شود. هدف از این بررسی مقایسه نتایج حاصل از مصرف دو فرآورده مختلف از آگونیست GnRH به روش Long Protocol در مهاری هیپوفیز و نتایج حاصل از نظر تعداد و پیش آگهی حاملگی است.

**روش بررسی:** این بررسی از نوع Clinical – Trial بوده و بر روی بیمارانی که به مرکز ناباروری یزد مراجعه نموده و کاندید ART بودند، انجام شده است. ۶۰ بیمار با ۶۱ سیکل درمانی وارد این تحقیق شدند. بیمارانی که سن بالای ۴۰ سال داشته و یا دچار مشکلات اندومتریوز و فاکتور مردانه شدید بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. دز ۳۰ بیمار

گروه I در روز ۲۱ سیکل قاعدگی قبلی، فقط نصف آمپول دکاپیتیل (۱/۸۷ mg) تزریق گردید و در ۳۱ بیمار گروه II، بوسرلین با روزی ۰/۵ CC شروع و پس از شروع گنادوتروپین از روز دوم سیکل قاعدگی میزان آگونیست به ۰/۲۵ CC کاهش یافت و تا زمان تزریق HCG ادامه یافت. یافته های حاصل در رابطه با تعداد آمپول، تخمک با کیفیت خوب، جنین، میزان کنسل شدن سیکل و حاملگی و سقط در هر دو گروه با یکدیگر مقایسه گردید.

**یافته ها:** تعداد متوسط آمپولهای مصرف شده در گروه اول ۴/۲ ± ۲۷/۵ و در گروه دیگر ۲۸/۴ ± ۲۸/۴ بود، که تفاوت محسوسی با یکدیگر ندارد. تعداد کلی تخمک در گروه اول ۳۱۲ عدد و در گروه دیگر ۲۹۴ عدد بود. نسبت تعداد تخمکهای خوب در گروه I، ۷۷/۲٪ و در گروه II، ۸۴/۳۵٪ بوده که از نظر آماری معنی دار است (p<0.05). لقاح در گروه اول ۸۳/۹۳٪ در مقابل ۷۱/۱۲٪ در گروه دوم بود که از نظر آماری معنی دار است ولی این تفاوت معنی دار در مراحل بعدی تقسیم سلولی و تشکیل جنین مشاهده نگردید. تنها یک سیکل در گروه I کنسل گردید که به علت عدم رشد فولیکول کافی بوده است. میزان حاملگی در گروه اول ۶ مورد (۲۰٪) و در گروه دوم ۴ مورد (۱۲/۹٪) و هیچ مورد سقط مشاهده نگردید.

**نتیجه گیری:** با توجه به اینکه تزریق نصف آمپول دکاپیتیل علاوه بر سهولت و کاهش هزینه بیمار، از نتایج مشابهی با دیگر انواع آگونیست GnRH برخوردار است و با LH surge زودرس همراه نیست، بنظر می رسد که روشی مفید در سیکلهای ART باشد و لزوم ادامه چنین مطالعاتی جهت یافتن دوز مناسب دکاپیتیل توصیه می گردد.

**واژه های کلیدی:** دکاپیتیل، آگونیست GnRH، بوسرلین

### مقدمه

تحریک تخمک گذاری یکی از مراحل اساسی و مهم در هر سیکل درمانی ART (Assisted Reproductive Technology) می باشد که بر اساس شرایط بیمار، سن و علت ناباروری به منظور دست یابی به تعداد مطلوب اووسیت با کیفیت مناسب و قابلیت تقسیم کافی انتخاب می گردد. در ابتدا اغلب از گنادوتروپینهای انسانی استفاده می کردند ولی با توجه به شیوع زیاد LH surge زودرس و اثر سوء آن بر روی اووسیتها<sup>(۱)</sup> و با در دسترس قرار گرفتن آنالوگهای GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone)، تمایل زیادی

۳-۱- استاد یار گروه زنان و زایمان

۲- استاد گروه زنان و زایمان

۲- مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری

۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی -

تهران

۳-۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید

صدوقی یزد

۲۱ سیکل قاعدگی ۰/۵mg آنالوگ کوتاه اثر بوسرلین (superfact) دریافت کردند. در هر دو گروه پس از شروع سیکل قاعدگی، گنادوتروپین از روز دوم با مقدار ۳ آمپول (۲۲۵ Iu) در روز شروع گردید و از روز هفتم سیکل کنترل سونوگرافی انجام گرفت و بر اساس میزان پاسخ دهی تخمدانها تعداد آمپول HMG تعدیل گردید. در گروه دوم از روز دوم قاعدگی و همزمان با شروع گنادوتروپین میزان مصرف آنالوگ GnRH از ۰/۵mg در روز به ۰/۲۵mg کاهش یافته و تا روز تزریق HCG ادامه می یافت.

غلظت سرمی E2 و LH در روز اول و دوازدهم سیکل (روز تزریق HCG) اندازه گیری گردید. در صورتیکه استرادیول روز اول قاعدگی کمتر یا مساوی ۴۰ pg/ml بود و در سونوگرافی فولیکولار کیست  $< 10\text{mm}$  دیده نمی شد، گنادوتروپین آغاز می گردید. سونوگرافی در روزهای ۸، ۱۰ و ۱۲ انجام می شد و زمانی که قطر فولیکول غالب به ۱۹-۱۸ میلیمتر می رسید، آمپول HCG به میزان ۱۰۰۰۰ واحد تزریق گردیده و ۳۶-۳۴ ساعت پس از آن تخمکهای رشد یافته به کمک سونوگرافی واژینال خارج می گردید.

پس از جمع آوری اووسیت، IVF یا ICSI با توجه به شرایط بیمار انجام می شد. ترانسفر جنین ۴۸ ساعت پس از انتقال و به کمک کاتر والاس انجام شده و از بعد از ظهر روز ترانسفر آمپول پروژسترون به میزان 100mg جهت حمایت از فاز لوتئال شروع گردید. ۱۲ و ۱۵ روز پس از ترانسفر امبریو، مقدار B-HCG محاسبه شده و در صورت مثبت بودن تست، پروژسترون را تا هفته هشتم حاملگی ادامه می یافت. سپس یک سونوگرافی در هفته ۸-۶ حاملگی جهت تأیید حاملگی بالینی انجام می گرفت. جهت تجزیه و تحلیل داده های تحقیق از آزمون t.test و مجذور کای برای آنالیز نتایج کمک گرفته شد.  $p < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

### نتایج

از کل ۶۱ نفر بیمار شرکت کننده در این مطالعه، ۳۰ نفر در گروه اول (دکاپیتیل) و ۳۱ نفر در گروه کنترل (GnRH کوتاه اثر) قرار گرفتند. اغلب بیماران شرکت کننده در این مطالعه، برای اولین بار بود در سیکل درمانی ART قرار می گرفتند و تنها یک بیمار در هر دو گروه مشترک بود، که وی هم در ابتدا در سیکل قبلی با نصف آمپول دکاپیتیل تحت تحریک تخمک گذاری قرار گرفته بود و سپس به علت عدم رشد کافی فولیکول سیکل کنسل شده و با پروتکل گروه کنترل اینداکشن اوولاسیون انجام گرفته است. متوسط سن و

به استفاده از این داروها همزمان با گنادوتروپین معطوف گردید<sup>(۲)</sup>. استفاده از آگونیستهای GnRH بخصوص روش Long Protocol که موجب افزایش میزان حاملگی و کاهش احتمالی کنسل شدن سیکل می گردد<sup>(۳)</sup>، امروزه به عنوان روش استاندارد تحریک تخمک گذاری محسوب می گردد. روشهای مختلف و انواع متفاوتی از آنالوگها بصورت کوتاه اثر و طولانی اثر امروزه کاربرد دارد. بیشترین روش مورد استفاده از آنالوگهای کوتاه اثر Long Protocol یعنی شروع از میانه فاز لوتئال سیکل قبل می باشد. اما این روش به علت نیاز به تزریق روزانه و پیچیدگی نحوه استفاده از دوزهای مختلف آن برای بیمار قابل درک نبوده و از آنجا که استفاده از این داروها هزینه گزافی را بر بیماران تحمیل می کند و از طرفی نحوه استفاده از آن به گونه ای است که تعداد زیادی از بیماران در میزان و نحوه مصرف دچار اشتباه شده و علیرغم تزریق داروهای محرک تخمک گذاری به نتیجه مطلوبی دست نمی یابند، لذا توصیه می شود که روش درمانی را تا حد ممکن آسان نماییم. بدین منظور در جهت تسهیل مصرف دارو و کاهش هزینه و ناراحتی بیمار، بررسی هایی با استفاده از یک دوز آنالوگ طولانی اثر انجام گرفته است که جستجوهای انجام گرفته در medline کاربرد بالینی این روش درمانی را توسط برخی از محققین توصیه نموده است<sup>(۴)</sup>. بدین منظور قبلاً بررسی هایی بر روی استفاده از GnRH طولانی اثر مثل دکاپیتیل صورت گرفته است که برخی از آنها نتایج خوب<sup>(۴)</sup> و عده ای دیگر نتایج نامطلوبی را ارائه داده اند<sup>(۵،۶)</sup>. لذا ضروری است مطالعاتی بر روی دوز مورد نیاز صورت گیرد. در این بررسی تلاش بر آن است تا از نصف دوز معمول دکاپیتیل استفاده کنیم تا بتوانیم از هزینه و همچنین اثرات سوء طولانی اثر دارو تا حد ممکن بکاهیم.

### روش بررسی

این بررسی از نوع Clinical - Trial است که بیماران بر اساس ردیف ورود به سیکل درمانی به طور تصادفی در یکی از دو گروه قرار می گرفتند. این مطالعه از تاریخ ۱۳۸۰/۱/۳۰ لغایت ۱۳۸۰/۱۰/۳۰ بر روی ۶۱ بیماری که وارد سیکل درمانی مرکز ناباروری یزد شده اند انجام گرفته است. بیمارانی که در سنین بالای ۴۰ سال بوده و یا افراد مبتلا به اندومتریوز به منظور حذف اثر مخدوش کننده اندومتریوز بر روی نتایج، از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیماران از نظر سنی، علت، مدت نازایی با یکدیگر همگون شدند. برنامه های درمانی مورد نظر در هر گروه از نوزادان Long Protocol بود. در گروه هدف (۳۰ نفر) در روز ۲۱ سیکل قاعدگی پس از اندازه گیری LH و E2، نصف آمپول دکاپیتیل (۱/۸۷ mg) به صورت یک دوز منفرد تزریق گردید و در گروه دیگر به منظور مهار غده هیپوفیز از روز

برابر ۸۵/۶٪ و در گروهی که بوسرلین دریافت کرده بودند ۹۴/۱۱٪ بود که با  $Pvalue < 0.01$  اختلاف معنی داری داشته است.

در هیچیک از موارد LH surge زودرس مشاهده نگردید. یک مورد کنسل شدن سیکل به علت عدم پاسخ دهی مناسب تخمدان و عدم رشد فولیکول در گروهی که دکاپیتیل استفاده کرده بودند وجود داشت. میزان حاملگی که نسبت به کل سیکلهای درمانی محاسبه گردیده است، در گروه اول ۲۰٪ یعنی ۶ مورد و در گروه دوم ۱۲/۹٪ (۴ مورد) بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین تعداد در بین دو گروه وجود نداشت. در هیچیک از بیماران دو گروه سقط مشاهده نگردید. تعداد امبریوهای منتقل شده در هر گروه بر اساس سن و شرایط بیمار انتخاب شده ولی از نظر تعداد کل امبریوی بدست آمده تفاوت محسوسی به چشم نمی خورد.

اندیکاسیونهای ART در هر دو گروه ارزیابی شده و در جدول (۱) به مقایسه گذاشته شده است.

از نظر میانگین گنادوتروپین مورد نیاز در هر بیمار در گروه اول بطور متوسط  $4/2 \pm 27/5$  و در گروه دوم  $27/9 \pm 4/2$  عدد آمپول تزریق گردیده است که تفاوت محسوسی نداشته است. تعداد تخمک بدست آمده در گروه اول ۳۱۲ عدد بوده که مشابه ۲۹۴ تخمک در گروه دیگر است. درصد تخمکهای با کیفیت خوب در گروه اول  $77/2$ ٪ و در گروه دوم  $84/35$ ٪ است که تعدادی از آنها جهت تزریق اسپرم انتخاب گردیدند. پس از تزریق اسپرم  $81/93$ ٪ از تخمکهای لقاح یافته پس از ۶ ساعت دارای دو پرونوکلئوس (2PN) بودند، در حالیکه در گروه مقابل میزان لقاح کمتر و  $71/12$ ٪ بوده است که از نظر آماری با  $Pvalue < 0.01$  معنی دار بوده است. نسبت امبریوهای تقسیم یافته و جنین های موجود نسبت به تخمکهای تزریق شده (میزان تقسیم سلولی) در گروه I

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران و گروه کنترل

گروه II (بوسرلین)		گروه I (دکاپیتیل)		شرح
۳۰/۶ ± ۲/۸		۲۷/۹ ± ۴/۲		میانگین سن
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
<b>علت نازایی</b>				
۱۶	۵	۱۰	۳	لوله ای
۶۴/۵	۲۰	۸۴/۴	۲۵	مردانه
۱۹/۴	۶	۶	۲	تخمدانی
۹/۶	۳	۰	۰	ناشناخته
<b>روش ART</b>				
۶/۴	۲	۱۵/۴	۴	IVF
۸۴/۶	۲۶	۹۳/۵	۲۹	ICSI

جدول ۲: مشخصات سیکلهای درمانی

گروه II (بوسرلین)		گروه I (دکاپیتیل)		متغیر
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۲۸/۴	۲۷۸	۲۷/۵	۲۱۱	تعداد آمپول (متوسط)
۹/۵	۲۹۴	۱۰/۷۵	۳۱۲	تعداد کلی تخمک
* ۸۴/۳۵	۲۴۸	* ۷۷/۲	۲۴۱	تعداد تخمک با کیفیت خوب
۲۳۹	۷/۶۹	۸/۲۸	۲۳۲	تعداد تخمکهای تزریق شده
** ۷۱/۱۲	۱۷۰	* ۸۱/۹۳	۱۸۸	تعداد تخمکهای بارور (2PN)
* ۹۴/۱۱	—	* ۸۵/۶		میزان تقسیم سلولی
۵/۷۱	۱۶۰	۵/۷۵	۱۶۱	تعداد جنین (متوسط)

\*  $P value < 0.05$  تعداد تخمک با کیفیت خوب نسبت به کل تخمکهای بدست آمده و میزان تقسیم سلولی نسبت تعداد جنینهای حاصل به تخمکهای دارای 2PN است.

\*\*  $P value < 0.01$  نسبت تعداد تخمکهای دارای 2PN به کل تخمکهایی که تزریق در آنها انجام شده است.

جدول ۳: نتایج حاملگی بالینی در دو گروه مورد مطالعه

گروه II (بوسرلین)		گروه I (دکاپیتیل)		متغیر
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
—	۳۱	—	۳۰	تعداد سیکل
—	۰	۳/۳	۱	تعداد موارد کنسل
—	۳۱	—	۲۹	تعداد موارد پونکسیون
—	۳۱	—	۲۸	ترانسفر
۲/۵	۷۰	۳/۹۲	۱۱۰	تعداد جنین ترانسفر شده (متوسط)
۱۲/۹	۴	۲۰	۶	میزان حاملگی

## بحث

و گنادوتروپین مورد نیاز آنها تفاوت چندانی با هم نداشته است. در این بررسی مشخص گردید که عامل بیماری از جمله PCO و کیستهای تخمدان نقش مهمتری را نسبت به دوز و روش تجویز آگونیست GnRH در رسیدن به مهار هیپوفیز ایفا می‌کند. همچنین در مطالعه Ben Rafael نشان داده شد که تفاوت چندانی در طول مدت مهار هیپوفیز، تعداد اووسیت، میزان لقاح سلولی، تعداد جنین و میزان حاملگی بین مقادیر ۵۰۰  $\mu\text{g}$  و ۶۰۰  $\mu\text{g}$  وجود ندارد ولی لقاح و میزان حاملگی در گروه ۲۰۰  $\mu\text{g}$  کمتر از دو گروه دیگر بوده است و او به این نتیجه رسید که دوز آگونیست نباید کمتر از ۲۰۰  $\mu\text{g}$  باشد<sup>(۱۱)</sup>. همین نتایج توسط El-Nemr نیز به تایید رسیده است<sup>(۱۲)</sup>.

امروزه بیشتر از داروهای کوتاه اثر استفاده می‌شود، زیرا به نظر می‌رسد که فرآورده‌های طولانی اثر موجب مهار شدید و طولانی مدت گنادوتروپینها گردیده و موجب اختلال و نارسایی در فاز لوتال و نیز اثرات سوء بر حاملگی و میزان سقط می‌گردد<sup>(۱۱)</sup>. اما از آنجا که تزریق روزانه آگونیست GnRH در زیر جلد علاوه بر مشکل بودن برای بیمار، وی را در ادامه سیکل و شروع داروهای محرک تخمک گذاری دچار اشکال نموده و داروهای خود را به طریقه نادرست مصرف می‌نماید زیرا استرسهای روانی خود یکی از علل ناباروری بوده و می‌تواند بر میزان موفقیت مؤثر باشند<sup>(۱۳)</sup>. بنابراین توصیه می‌شود روش درمان تا حد امکان ساده بوده و برای بیمار قابل درک باشد. بدین منظور استفاده از فرآورده‌های طولانی اثر پیشنهاد گردید<sup>(۴)</sup>. Dada ثابت کرد که این فرآورده‌ها همانند انواع کوتاه اثر بدون هیچ تأثیر سویی بر روی سیکل‌های ART می‌باشد<sup>(۱۴)</sup>. اما از آنجایی که تأثیر این داروها برای مدت ۷-۴ هفته باقی می‌ماند و این امر موجب نارسایی فولیکول کورپوس لوتوم می‌شود، می‌توان با تجویز پروژسترون تا هفته ۷ حاملگی بر این مشکل فایز آمد<sup>(۵)</sup>. مطالعات مقایسه ای بوسرلین، تریپتورلین و لوپرولید نشان داده است که تعداد تخمک‌های جمع

مزایای استفاده از GnRH-a توام با گنادوتروپینها در تحریک تخمک گذاری کنترل شده سیکل‌های IVF و ICSI امروزه به اثبات رسیده است<sup>(۷)</sup>. ولی رژیم‌های مختلفی برای این کار توصیه شده است که انتخاب نوع فرآورده، بستگی به سهولت و هزینه و کارآیی بالینی آن نوع دارد. نکته قابل توجه، استرس و هزینه بیشتر و ناراحتی بیمار ناشی از تجویز روزانه آگونیست GnRH در زیر جلد و عدم تحمل بیمار است. به همین منظور برخی استفاده از اسپری‌های بینی را توصیه می‌کنند. یکی دیگر از اقداماتی که در جهت کاهش هر چه بیشتر استرس و ناراحتی ناشی از تزریق روزانه انواع کوتاه اثر توصیه می‌شود، استفاده از انواع طولانی اثر GnRH می‌باشد<sup>(۴)</sup> که هنوز دوز مؤثر آن در سیکل‌های ART علیرغم گذشت یک دهه از شروع استفاده از GnRH در درمان ناباروری<sup>(۸)</sup> و اولین مورد استفاده در IVF، مشخص نگردیده است<sup>(۲)</sup>. Geber و همکاران اثر تک دوز بوسرلین را با تجویز روزانه لوپرولید استات در ۲۹۲ بیمار با یکدیگر مقایسه نموده و نشان دادند که علاوه بر عدم تفاوت در مهار هیپوفیز و نتایج سیکل درمانی، استفاده از نوع طولانی اثر موجب عدم فراموشی در مصرف و تداخل در نحوه‌ی زندگی بیمار می‌گردد<sup>(۹)</sup>. Wren و همکارانش در سال ۱۹۹۱ سه رژیم مختلف را به منظور تعیین دوز مؤثر درمانی آگونیست GnRH برای دست یابی به مهار هیپوفیز مورد بررسی قرار دادند<sup>(۱۰)</sup>. آنها سه دوز ۱۲۰۰  $\mu\text{g}$  اینترانزال، ۱۰۰۰  $\mu\text{g}$  و ۵۰۰  $\mu\text{g}$  زیر جلدی را با یکدیگر قیاس نمودند و دریافتند که هیپوفیز تمامی بیماران بجز ۴ مورد کیست تخمدان و ۲ مورد تخمدان پلی کیستیک، وارد مرحله عدم حساسیت شده بودند

و لقاح بهتر و بیشتر از گروه مقابل است<sup>(۲۲)</sup> البته بر خلاف Devreker که نشان داد GnRH طولانی اثر موجب اختلال در رشد تکاملی جنین و لانه‌گزینی می‌گردد<sup>(۶)</sup>. ما توانستیم در این بررسی نشان دهیم که نه تنها تفاوتی از نظر تعداد اووسیت دیده نمی‌شود بلکه میزان لقاح سلولی و تقسیمات بعدی نیز بالاتر است.

همانگونه که مطالعات نشان داده است، فرآورده‌های طولانی اثر تأثیر خاصی بر روی پروفیل هورمونی نداشته و میزان هورمون‌ها در روز سوم قاعدگی همگی مهار گردید و تأثیر سویی بر نتایج IVF و حاملگی نداشته است. ما هم در این مطالعه توانستیم نشان دهیم که تزریق نصف آمپول تریپتورلین برای حصول مهار هیپوفیز کفایت می‌کند. تقریباً بجز یک بیمار E2 در عرض ۷-۱۰ روز به کمتر از ۱۰۰ pg/mL رسیده بود. همچنین در این بررسی ما نشان دادیم که با کاهش دوز GnRH طولانی اثر از میزان آمپول مورد مصرف گنادوتروپین کاسته شده و بر خلاف مطالعات دیگر<sup>(۲۴و۲۵)</sup>، نیازی به دوزهای بالاتر HMG نمی‌باشد و احتمالاً افزایش نیاز به گنادوتروپین وابسته عوامل دیگر از جمله سن و فاکتورهای تخمدانی می‌باشد که بهتر از برنامه‌های دیگر پیشنهادی مثل میکرودوز، توقف تجویز آگونیست یا شروع سیکل قاعدگی و همچنین بررسی‌های بیشتر با داپلر سونوگرافی و میزان خون‌رسانی به رحم کمک گرفت.

#### نتیجه گیری و پیشنهادات

با توجه به تأثیر و کارایی و رضایت بیماران از نحوه‌ی تزریق دکاپیتیل و سهولت درک مصرف و اشتباه کمتر در نحوه مصرف توصیه می‌گردد که از این روش در بیماران با امکانات کمتر بهداشتی و درمانی استفاده شود و به علاوه مطالعات بیشتری بر میزان دوز مناسب دارو انجام گردد و در صورت یافتن دوز مورد نظر به شرکتهای دارویی توصیه شود تا آمپولهای با دوز مورد نظر را تهیه کنند.

آوری شده و حاملگی بالینی در هر سه نوع یکسان است<sup>(۱۵)</sup>. البته قبلاً Balash در مطالعه خود نشان داد که در تمامی موارد با دوز کامل دکاپیتیل مهار هیپوفیز حاصل می‌شود<sup>(۱۶)</sup> و حتی مقایسه میزان دوز کامل و نصف دوز تریپتورلین هم اثرات مشابهی را نشان داده است<sup>(۱۷و۱۸)</sup>. ما نیز در مطالعه خود به این نتیجه دست یافتیم. همچنین بررسی Cochrane review بر روی ۶ مطالعه و ۵۵۲ بیمار نشان داد که تفاوت محسوسی در میزان حاملگی در استفاده از تجویز روزانه GnRH-a و دوز منفرد طولانی اثر آن مشاهده نمی‌شود ولی میزان گنادوتروپین مورد نیاز و طول مدت درمان در تزریق نوع طولانی اثر بیشتر است<sup>(۱۹)</sup> که البته در مطالعه ما با کاهش دوز دارو این اختلافات به چشم نمی‌خورد.

در این بررسی برای نشان دادن اینکه مقادیر کمتر تریپتورلین هم می‌تواند موثر باشد، از نصف آمپول دکاپیتیل در روز ۲۱ سیکل قاعدگی در مقایسه با تزریق آگونیست GnRH زیرجلدی استفاده کردیم و از آنجا که به محض مهار هیپوفیز بایستی دوز GnRH را کاهش داد<sup>(۱۴)</sup>. ما نیز با شروع گنادوتروپین دوز بوس\_\_\_\_\_رلین را از ۰/۵ mg به ۰/۲۵ mg کاهش دادیم و متوجه شدیم که با استفاده از نصف دوز دکاپیتیل هیچیک از بیماران به علت LH surge زودرس کنسل نشدند.

از آنجا که اووسیت دارای گیرنده GnRH می‌باشد<sup>(۲۰)</sup>، تجویز GnRH طولانی اثر با افزایش تعداد اووسیت‌های نارس<sup>(۲۱)</sup> و با افزایش اووسیت‌های دیپلوئید و تراکم زودرس کروموزوم‌های اسپرم پس از لقاح می‌گردد<sup>(۲۲)</sup>. Deckel و Granot نشان دادند که آگونیست GnRH موجب انسداد Gap junction وابسته به LH موجود در روی کومولوس گردیده و بدین ترتیب مراحل بلوغ نهائی اووسیت نیاز به مقادیر کمتری از HCG خواهد داشت<sup>(۲۳)</sup>. در تأیید این مسئله در مطالعه ما ثابت شد که تعداد تخمک‌های نارس در هنگام استفاده از تریپتورلین به میزان چشمگیر و معنی داری کمتر است ولی از نظر قدرت باروری

#### References

- Gemzell CA, Kemman E, Jones JR: *Premature ovulation during administration of hMG in nonovulatory women*. Infertility 1;1-10:1998
- Porter RN, Smith W, Craft IL, et al: *Induction of ovulation for in vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins*. Lancet 2 f8414):1284~1285, 1984

- Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, et al: *The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete irmeta-analysis of randomized trials*. Fertil Steril 58:888-896. 1992
- Tsai HD, Chen CM, Lo HY, Chang CC. *Subcutaneous low dose leuprolide acetate depot versus leuprolide*

- acetate for women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization*. Hum Reprod 1995;10:2909-10.
5. Wiesman A, Shoham Z: **Favorable pregnancy outcome after administration of a long acting GnRH in the midluteal phase**. Hum Reprod 8:496-497;1993
  6. Devreker F, Govaerts I, Bertand E, Van den Bergh M, Gervy C, Englert Y. **The long acting gonadotropin-releasing hormone analogs impaired the implantation rate**. Fertil Steril 1996;65:122-6
  7. Daya S: **Long versus short gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles (Cochrane review)**, in *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford, Update Software, 1999
  8. Fleming R, Adam AH, Barlow DH, et al: **A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles**. Br J Obstet Gynecol 89:80-83, 1982
  9. Geber S, Sales L, Sampaio MA. **Comparison between a single dose of goserelin (depot) and multiple daily doses of leuprolide acetate for pituitary suppression in IVF treatment: a clinical endocrinological study of the ovarian response**. J Assist Reprod Genet. 2002 Jul;19(7):313-8.
  10. Wren M, Tan SL, Waterstone J, et al: **The optimum dose and mode of administration of luteinizing hormone analogue in in vitro fertilization: A comparison of three regimens**. Hum Reprod 6:1370-1372, 1991
  11. Ben-Rafael Z, Dirnfeld M, Conen Y, et al: **Comparison of the efficacy of the gonadotropin releasing hormone analogue buserlin given intranasally and Subcutaneously at different doses for I vitro fertilization**.
  12. El-Nemr A, Bhide M, Khalifa Y, Al-Mizyen E, Gillott C, Lower AM, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. **Clinical evaluation of three different gonadotrophin-releasing hormone analogues in an IVF programme: a prospective study**. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Jul 10;103(2):140-5.
  13. Samuel KW, Swell G, Souler R. **Psychological stress as a cause of infertility**. Fertil Steril, 1993, 59:685-9
  14. Dada T, Salha O, Baillie HS, Sharma V. **A Comparison of three gonadotropin-releasing hormones analogous in an invitro fertilization programme: a prospective randomized study**. Hum Reprod 1999; 14:288-93.
  15. Tarlatzis. BG, Billi H, Bontis. **J. Follicular cyst formation after administration of different GnRH analogues for assisted reproductive technology**. Hum Reprod. 1994.9: 1983-1986
  16. Balasch J, Cornez P, Casamitjana R, et al: **Pituitary-ovarian stimulation by the standard and half doses of D-Trp-6-luteinizing, hormone-releasing hormone depot**. Hum Reprod: 7:1230-1234, 1992
  17. Hazout A, de Ziegler D, Cornel C, et al: **Comparison of short 7-day and prolonged treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist desensitization for controlled ovarian hyperstimulation**. Fertil Steril 59:596-600, 1993
  18. Juan B, Fernando G, Roser C, **Pituitary ovarian suppression by the standard and half doses of D-Trp-6-luteinizing hormone releasing hormone depot**. Hum Reprod 1992;7:1230-4
  19. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. **Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles**. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD002808.
  20. Dekel N, Granot I: **Interaction between oocyte and surrounding granulosa cells, molecular basis for an effect of GnRH-a on the oocyte-comulus complex**. Presented at the fourth International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Reproductive Medicine, Geneva, February, 1996
  21. Ron-EI R, Herman A, Golan A, et al. **The comparison of early follicular and midluteal administration of long-acting gonadotrophin releasing hormone agonist**. Fertil Steril 54:233-237, 1990
  22. Racowsky C, Prather AL, Johnson MK: **Prematurely condensed chromosomes and meiotic abnormalities in unfertilized human oocytes after ovarian stimulation with and without gonadotropin releasing hormone agonist**. Fertil Steril 63:932-938:1997
  23. Dekel N, Lewysohn O, Ayalon D, et al. **Receptors for GnRH are present in rat oocytes**. Endocrinology 123:1205-1209, 1988
  24. Gianaroli L, Ferraretti AP, Felciani E, Tabanelli C, Magli C, Fetini D. **Progressive randomized study of D-Trp-6-LHRH versus buserelin in long desensitization protocols for medically assisted conception cycles**. Hum Reprod 1994;9:220-5
  25. Porcu E, Dal Parto L, Serachioli R, Fabbri R, Longhi M, Flamingni C. **Comparison between depot and standard release triptoreine in in vitro fertilization: pituitary sensitivity, Luteal function, Pregnancy**



Archive of SID