

آثار قرص پیشگیری از بارداری بر موفقیت باروری لقاح آزمایشگاهی

نویسندگان:

صدیقه اسماعیل زاده*

دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

ممبوه فرامرزی

مربی گروه مامایی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

مهتاب زینال زاده

استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

ما هره نظری

استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل

تاریخ ارائه: ۸۵/۲/۲ تاریخ پذیرش: ۸۶/۳/۱

The Effects of Oral Contraceptive Pills on Fertilization in IVF Cycle

Abstract

Introduction: This study was planned to determine the effects of the administration of pretreatment oral contraceptive pills on in vitro fertilization.

Material and Methods: A clinical randomized controlled trial was conducted in Fatemeh – Alzahra Hospital of Babol University of Medical Sciences from 2004 – 2005, on 102 women with tubal or pelvic adhesive disease as the cause of their infertility, normal ovulatory cycle, of age under 40 years, and no male factor. Pretreatment with oral contraceptive pills was administered for 51 patients, and a similar number of women did not receive any pretreatment. The flare protocol was used in all treatment cycles combined with an individualized dose of human menopausal gonadotrophin depending on previous response, age, and early follicular stage serum FSH level. Both groups were similar in the mean of women's age, the duration of infertility, the mean of FSH and LH levels, and the distribution of various infertility etiologies. Transvaginal ultrasonography was performed twice in pre-treatment cycle and initial cycle on day 2 to identify complication of ovarian cysts formation.

Results: The mean number of follicles (6.4 ± 3.7 vs 8.8 ± 4.6) and oocyte retrieved (5.7 ± 4.7 vs 6.6 ± 5.5) were similar in OCP and control groups. OCP group had significantly the mean number of administration of ampoules of hMG used per cycle (39.9 ± 19.5 vs 34.8 ± 14.6) and the duration of ovarian stimulation (75.8 ± 11.8 vs 13.5 ± 7.1) more than the control group ($P < 5\%$). The ovarian cyst formation was similar in the two groups. Fertilization rate had no significant difference between OCP and control group (54% vs 43%). In multivariate analysis, independent predictors of clinical fertilization were women's age with negative correlation and the number of oocytes with positive correlation.

Conclusion: Pre-treatment of OCP cycle with oral contraceptives did not improve fertilization OCP cycle

Key words: Oral contraceptive pills, In vitro fertilization

آدرس:

بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه زنان و زایمان

تلفن: ۰۹۱۱۱۱۴۱۵۷۷

پست الکترونیک: sesmael@yahoo.com

مقدمه

با اینکه موفقیت لقاح آزمایشگاهی و انتقال تخمک با پاسخ القای تخمک گذاری در تخمدان ارتباط دارد، اما این پاسخ بسیار متغیر و پیشگویی آن مشکل است، زیرا تعاریف متناقضی برای آن وجود دارد. در تعریف پاسخ ضعیف تخمدانی برخی محققین از تعداد فولیکول غالب و بعضی دیگر از سطح FSH¹ مرحله فولیکولر، حداکثر میزان استروژن، میزان کامل گنادوتروپین، طول مدت درمان با گنادوتروپین تعداد تخمک های استخراج شده استفاده کرده اند (۱-۸).

در برخی از مطالعات، مصرف قرص های پیشگیری از بارداری قبل از القای کنترل شده تخمدانی پاسخ تخمدان را بهبود می بخشد (۴، ۸). طبق برخی از مطالعات آثار مطلوب دستورالعمل فلار^۲ و استفاده از قرص های پیشگیری از بارداری قبل از القای کنترل شده تخمدان، از طریق حذف جسم زرد، سرکوب و یا طبیعی کردن FSH آندوژن، افزایش حساسیت فولیکول تخمدان به FSH اگزوژن است (۹). در برخی از تحقیقات مصرف قرص های پیشگیری از بارداری با سرکوب و یا طبیعی کردن FSH و افزایش خود تنظیمی گیرنده های FSH تخمدانی، موجب ذخیره شدن و باقی ماندن فولیکولها می شود (۱۰). از طرف دیگر، مصرف قرص های پیشگیری از بارداری در دوره قبل از لقاح آزمایشگاهی (IVF)^۳ با سرکوب گنادوتروپینهای آندوژن، حساسیت به گنادوتروپینهای اگزوژن را افزایش می دهد. در بررسی تیلور^۴ مصرف قرص های پیشگیری موجب مهار LH^۵ شد (۱۱).

از آثار احتمالی دیگر مصرف قرص های پیشگیری از باروری قبل از درمان لقاح آزمایشگاهی، جلوگیری از تشکیل کیست در حین سرکوب هیپوفیزی با GnRH^۶ است. هرچند، تجویز

آگونیستهای GnRH قبل از تحریک تخمدان با گنادوتروپینها در زمان درمان لقاح آزمایشگاهی، میزان حاملگی و تولد زنده را افزایش می دهد، اما موجب افزایش احتمال بروز کیست های تخمدانی می شود که باید قبل از تحریک تخمدانها درمان شوند. نتایج بررسی بیلجان^۷ در یک آزمون تصادفی آینده نگر، نشان داد که با مصرف قرص های پیشگیری از بارداری قبل از دوره لقاح آزمایشگاهی هیچ کیست تخمدانی ایجاد نشد، اما در گروه کنترل ۵۲/۹٪ کیست تخمدانی مشاهده شد (۱۲).

هر چند بررسی هایی در مورد تأثیر مصرف قرص های ضد بارداری قبل از شروع دوره درمانی لقاح آزمایشگاهی شده است، اما آثار آن بر سرانجام لقاح آزمایشگاهی بحث انگیز است. گرچه، در برخی از مراکز ناباروری اضافه کردن قرص های ضد بارداری قبل از دوره درمانی نه تنها در پاسخ دهندگان ضعیف تخمدانی، بلکه در تمام بیماران قبل از شروع آگونیست GnRH، به طور معمول تجویز می شود (۱۳). اما در تحقیقات دیگر، مصرف قرص های ضد بارداری بر بهبود پاسخ تخمدانی تأثیر نداشت (۱۴). هرچند در برخی از تحقیقات، قرص های ضد بارداری موجب افزایش تعداد تخمکهای رسیده، جنینهای منتقل شده و بهبود سرانجام حاملگی بوده است (۱۵)، اما در تحقیقات دیگر بر میزان حاملگی تأثیر نداشته و یا تأثیر منفی گزارش شده است (۱۶، ۱۲).

در مطالعات معدودی، تأثیر قرص های ضد بارداری در دوره لقاح آزمایشگاهی به صورت آینده نگر بررسی شده است. هدف این تحقیق بررسی آثار مصرف قرص های پیشگیری از بارداری قبل از مصرف آگونیستهای GnRH در دوره لقاح آزمایشگاهی و طول مدت تحریک تخمدانی، تعداد تخمک استخراج شده و باروری تخمک بوده است. هدف دیگر این بررسی پاسخ به این پرسش است که آیا مصرف قرص های پیشگیری از بارداری، قبل از دوره لقاح

- 1- Follicular Stimulation Hormone
- 2- Flare
- 3- In Vitro Fertilization
- 4- Taylor
- 5- Luteinizing Hormone
- 6- Gonadotrophin Releasing Hormone

7- Biljan

آزمایشگاهی، تاثیری بر جلوگیری از عارضه کیست تخمدانی ناشی از تحریک GnRH دارد؟

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده بر بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی ناباروری حضرت فاطمه الزهراء^(س) دانشگاه علوم پزشکی بابل از سال ۱۳۸۳ تا سال ۱۳۸۴ انجام شد. این مطالعه پس از تأیید شورای ناباروری مرکز و رضایت آگاهانه بیماران آغاز شد. زنان ناباروری که وارد مطالعه شدند در بررسی های قبلی با سونوگرافی مهبلی دارای دوره های طبیعی تخمک گذاری، FSH و LH طبیعی بودند. اثبات تخمک گذاری با شواهد سونوگرافی وجود یک یا دو فولیکول با قطر میانگین ۲۴-۸ میلی متر، ضخامت اندومتر یال میانگین ۷/۵ میلی متر و کلاپس فولیکول تأیید شد. همچنین زنان، دارای سن کمتر از ۴۰ سال با علت ناباروری بیماری لوله تخمدان یا چسبندگی لگنی بودند و پارامترهای مایع منی همسرانشان، مطابق معیارهای سازمان بهداشت جهانی طبیعی بود (۲۳). زنان نابارور با قاعدگی نامرتب، اختلالات اندوکراین و فقدان یکی از تخمدانها از مطالعه خارج شدند.

پس از به کارگیری معیارهای ورود و خروج، ۱۰۲ نفر زن وارد مطالعه شدند. ۵۱ آزمودنی به طور تصادفی، در دو گروه مصرف کننده قرص های پیشگیری از بارداری (مورد) و بدون مصرف (شاهد) قرار گرفتند. گروه مورد، قرص های HD حاوی ۰/۰۵ میلی گرم اتینیل استرادیول و ۰/۱۵ میلی گرم لونورژسترول از روز پنجم دوره خودبخودی قبل از لقاح آزمایشگاهی برای مدت ۲ هفته مصرف کردند و در بیست و یکمین روز دوره همزمان با قطع قرص های ضد بارداری، آگونیست GnRH آغاز شد. در گروه شاهد آگونیست GnRH با میزان ثابت از روز بیست و یکم دوره، قبل از لقاح آزمایشگاهی شروع شد.

زنان دو گروه مورد و شاهد بجز مصرف قرص های ضد بارداری از دستورالعمل یکسان درمانی لقاح آزمایشگاهی بهره گرفتند. بیماران روز دوم دوره خودبخودی قبل از لقاح آزمایشگاهی مراجعه نمودند و

بعد از اخذ تاریخچه بالینی ۵ میلی لیتر خون وریدی به منظور ارزیابی سطوح هورمونهای FSH و LH گرفته شد. ارزیابی هورمون ها با کیت شرکت کاوشیار انجام شد. همچنین، سونوگرافی مهبلی با استفاده از FukuDa ESAOTE- AU: 350 پروپ ۵ مگاهرتز به منظور رد اختلالات تخمدانی انجام شد. برای تمام بیماران از دستورالعمل استاندارد طولانی مدت عدم حساسیت زردایی هیپوفیز تجویز آنالوگ GnRH در میان مرحله لوتئال استفاده شد (۱۸). پس از وقوع قاعدگی و در روز ۲-۳ دوره، مجدداً سونوگرافی مهبلی جهت رد کیست تخمدانی انجام شد. میزان شروع گنادوتروپینهای ادراری روزانه ۲-۴ آمپول، براساس سن بیمار، غلظت FSH پایه، ظاهر تخمدانها (تعداد فولیکولهای آنترال پایه) بود (۱۹). گنادوتروپین های مصرفی، آمپول ۱۵۰ میلی گرمی (۷۵ میلی گرم FSH و ۷۵ میلی گرم LH) از شرکت سوئدی بیوکمیستری سنتیک^۱ و آنالوگ GnRH ویال های ۱ میلی گرمی از شرکت آلمانی آوانتیس^۲ بودند. میزان آغازین آمپول های گنادوتروپین تا روز ششم ادامه پیدا کرد و سپس با انجام سونوگرافی مهبلی در روز هفتم تا هشتم پاسخ فولیکولی تعیین شد. در صورت مشاهده نشدن پاسخ تخمدانی، مقدار گنادوتروپین به ۱-۲ آمپول روزانه هر ۳-۴ روز افزایش یافت تا شواهدی از پاسخ دیده شود و یا میزان حداکثر کسب می شد. میزان ۸ آمپول روزانه، میزان حداکثر در نظر گرفته شد (۲۰). به محض دریافت پاسخ تخمدانی، درمان بدون افزایش دوز ادامه یافت. با این دستورالعمل افزایش تحریک تخمدانی کنترل شد و هیچ موردی از سندرم افزایش پاسخ تخمدانی (OHSS)^۳ گزارش نشد.

سونوگرافی مهبلی هر دو روز یک بار به منظور ارزیابی اندازه، تعداد و کیفیت فولیکولها انجام شد. وقتی اندازه بزرگترین فولیکول به ۱۸-۱۹ میلیمتر و یا بیشتر رسید، Iu ۱۰/۰۰۰ hCG به طور عضلانی

1- Ab. Scientific Biochimistry

2- Aventis (manefal)

3- Ovarian Hyper stimulatory Syndrome

تزیق شد و ارزیابی حاملگی ۱۵-۱۶ روز پس از تجویز hCG انجام شد. حاملگی بالینی از طریق آزمایش مثبت گنادوتروپین کوریونیک انسانی سرم به همراه شواهد وجود ساک حاملگی در هفته ۵ از سن قاعدگی تشخیص داده شد، سپس ارزیابی بیماران حامله هر ۲ هفته یکبار به مدت ۱۲ هفته، جهت بررسی احتمال سقط انجام گرفت. به دلیل اینکه وضعیت تعداد زیادی از بیماران در مورد حاملگی مشخص نشده است، در این مقاله بارداری گزارش نشده است.

پردازش آماری با نرم افزار SPSS انجام شد (۱۰). از آزمون آماری تی برای مقایسه میانگین متغیرهای سن زن، طول مدت ناباروری، میزان LH، آمپول گنادوتروپین، طول مدت تحریک تخمدانی، تعداد تخمکهای استخراج شده در دو گروه مورد و شاهد استفاده شد. به منظور مقایسه دو گروه از نظر

باروری کلینیکی و عارضه کیست تخمدانی از آزمون کای دو استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری رگرسیون چند متغیره با روش قدم به قدم رو به عقب، به منظور تعیین پیشگویی کنندگان باروری کلینیکی به کار گرفته شد. $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه متوسط سن زنان در گروه مورد $31/69 \pm 6/21$ و گروه کنترل $30/71 \pm 6/21$ بود که آزمون تی اختلاف معنی داری را نشان نداد. جدول (۱) نشان می دهد که دو گروه از نظر متوسط سن همسر، طول مدت ناباروری نیز اختلاف معنی داری نداشتند. همچنین میانگین FSH پایه سرم و LH پایه در روز ۲ سیکل قاعدگی در دو گروه یکسان بود.

جدول ۱: مقایسه برخی از متغیرهای مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری و گروه کنترل در سیکل لقاح آزمایشگاهی در مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بابل، ۱۳۸۳-۱۳۸۴

ارزش p	F	گروه های مورد مطالعه		متغیر
		کنترل	مصرف کننده قرص های ضد بارداری	
		انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۸۳	۰/۰۴۶	$30/71 \pm 6/21$	$31/69 \pm 6/07$	سن زن
۰/۷۳	۰/۱۱۹	$35/92 \pm 5/92$	$35/52 \pm 5/52$	سن مرد
۰/۷۷	۰/۰۸۰	$10/67 \pm 5/82$	$10/39 \pm 6/66$	طول مدت ناباروری
۰/۶۵	۰/۱۹	$7/98 \pm 9/92$	$7/36 \pm 6/79$	FSH mIU/mL
۰/۰۶	۳/۵	$15/16 \pm 20/96$	$9/82 \pm 9/42$	LH mIU/mL

جدول (۲)، پاسخ تخمدانی در دو گروه مصرف کننده قرص های ضد بارداری در دوره قبل از درمان لقاح آزمایشگاهی و گروه کنترل را مقایسه می کند. میانگین تعداد آمپولهای گنادوتروپین مصرفی در گروه مورد $19/59 \pm 39/98$ و گروه کنترل $14/69 \pm 24/82$ بود که آزمون تی این اختلاف را معنی دار نشان داد. طول مدت تحریک در گروه مورد (۱۱/۸۸)

نسبت به گروه کنترل ($13/54 \pm 7/1$) به طور معنی داری بیشتر بود. هر چند تعداد فولیکولهای غالب در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری از گروه کنترل کمتر بود ($3/75 \pm 6/43$ در مقابل $4/6 \pm 8/86$)، اما این اختلاف معنادار نبود. تعداد تخمکهای استخراج شده در دو گروه مورد و کنترل اختلاف معنی داری نداشتند.

جدول ۲: مقایسه پاسخ تخمدانی در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری و گروه کنترل در سیکل لقاح آزمایشگاهی در مرکز ناباروری فاطمه الزهرا(س) بابل، ۱۳۸۳-۱۳۸۴

متغیر	گروهها	مصرف کننده قرص های ضد بارداری	کنترل	F	ارزش p-
طول مدت تحریک (روز)	۱۱/۸۸ ± ۱۵/۸۰	۷/۱ ± ۱۳/۵۴		۶/۵۵	۰/۰۱
تعداد آمپول گنادوتروپین	۱۹/۵۹ ± ۳۹/۹۸	۱۴/۶۹ ± ۳۴/۸۲		۶/۶۷	۰/۰۱
تعداد فولیکولهای غالب	۳/۷۵ ± ۶/۴۳	۴/۶ ± ۸/۸۶		۲/۶۷	۰/۱۰
تعداد تخمک استخراج شده	۴/۱۳ ± ۵/۷۸	۵/۵۸ ± ۶/۶۶		۱/۶۱	۰/۲۰

جدول (۲)، پاسخ تخمدانی در دو گروه مصرف کننده قرص های ضد بارداری در دوره قبل از درمان لقاح آزمایشگاهی و گروه کنترل را مقایسه می کند. میانگین تعداد آمپولهای گنادوتروپین مصرفی در گروه مورد ۱۹/۵۹ ± ۳۹/۹۸ و گروه کنترل ۱۴/۶۹ ± ۳۴/۸۲ بود که آزمون تی این اختلاف را معنی دار نشان داد. طول مدت تحریک در گروه مورد (۱۱/۸۸) نسبت به گروه کنترل (۷/۱ ± ۱۳/۵۴) به طور معنی داری بیشتر بود. هر چند تعداد فولیکولهای غالب در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری از گروه کنترل کمتر بود (۳/۷۵ ± ۶/۴۳ در مقابل ۴/۶ ± ۸/۸۶)، اما این اختلاف معنادار نبود. تعداد تخمکهای استخراج شده در دو گروه مورد و کنترل اختلاف معنی داری نداشتند.

جدول ۳: مقایسه پاسخ تخمدانی براساس تعداد تخمکهای استخراج شده در گروه مصرف کننده قرص های ضد بارداری و گروه شاهد در مرکز ناباروری فاطمه الزهرا(س) بابل، ۱۳۸۳-۱۳۸۴

گروههای مورد مطالعه	تعداد تخمک های استخراج شده	< 4 (پاسخ ضعیف)	5-7 (پاسخ طبیعی)	> 8 (پاسخ بالا)	جمع
مصرف کننده قرص های ضد بارداری	۲۵ (۴۹٪)	۱۲ (۲۳/۵٪)	۱۴ (۲۷/۵٪)	۵۱	
کنترل	۲۸ (۵۴/۹٪)	۷ (۱۳/۷٪)	۱۶ (۳۱/۴٪)	۵۱	
جمع	۵۳ (۵۱/۹٪)	۱۹ (۱۸/۷٪)	۳۰ (۲۹/۴٪)	۱۰۲	

جدول (۳)، با توجه به تعداد تخمکهای استخراج شده، گروه مورد و کنترل را در سه گروه پاسخ ضعیف < 4، پاسخ طبیعی (5-7) و پاسخ بالا (> 8) مقایسه شده) تفاوت معنی داری نداشتند.

جدول ۴: مقایسه پاسخ تخمدانی براساس تعداد فولیکولهای غالب در گروه مصرف کننده قرص ضد بارداری با گروه کنترل در مرکز ناباروری فاطمه الزهرا(س) بابل، ۱۳۸۳-۱۳۸۴

گروههای مورد مطالعه	تعداد فولیکولهای غالب	< 4 (پاسخ ضعیف)	5-15 (پاسخ طبیعی)	> 16 (پاسخ بالا)	جمع
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
مصرف کننده قرص ضد بارداری	۱۵ (۲۹/۴٪)	۳۳ (۶۴/۷٪)	۳ (۵/۹٪)	۵۱	
کنترل	۷ (۱۳/۷٪)	۳۸ (۷۴/۵٪)	۶ (۱۱/۸٪)	۵۱	
جمع	۲۲ (۲۱/۶٪)	۷۱ (۶۹/۶٪)	۹ (۸/۸٪)	۱۰۲	

p = 0/05

جدول (۴)، مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری و گروه کنترل را از نظر تعداد فولیکولهای غالب مقایسه کرده و آنها را به سه گروه پاسخ دهنده ضعیف ≤ 4 ، پاسخ طبیعی (۵-۱۵) و پاسخ بالا ≥ 16 فولیکول تقسیم می کند. یافته ها بیانگر آن است که بین دو گروه از نظر تعداد فولیکول های غالب، اختلاف

معناداری وجود نداشت ($p > 0.05$). در آزمون دو متغیر کای دو نیز، بین مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری و احتمال بروز پاسخ ضعیف تخمدانی و یا پاسخ طبیعی اختلاف معنی داری وجود نداشت.

جدول ۵: مقایسه سرانجام دوره لقاح آزمایشگاهی در مصرف کنندگان قرص های پیشگیری از بارداری با گروه کنترل در مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) بابل، ۱۳۸۳-۱۳۸۴

ارزش-P	گروه مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری		گروه های مورد مطالعه سرانجام دوره
	گروه کنترل	تعداد (درصد)	
۰/۴۷	۶ (۱۱/۷)	۵ (۹/۸)	عارضه کیست تخمدانی
۰/۶۴	۳ (۵/۸)	۳ (۵/۸)	میزان بارداری کلینیکی

جدول (۵) نشان می دهد که مصرف کنندگان قرص ضد بارداری از نظر بروز عارضه کیست تخمدانی پس از تجویز آنالوگ GnHR، با گروه کنترل تفاوتی نداشتند. همچنین بین مصرف کنندگان قرص ضد بارداری و گروه کنترل از نظر میزان باروری تخمک، اختلاف معنی داری وجود نداشت. متغیرهای سن مرد، سن زن، طول مدت ناباروری، سطح FSH و LH سرم روز دوم دوره، طول مدت تحریک با گنادوتروپین، تعداد آمپول گنادوتروپین و تعداد تخمکهای استخراج شده، به عنوان متغیرهای احتمالی مستقل پیشگویی کننده وقوع باروری در نظر گرفته شدند. این نتایج نشان می دادند که از میان متغیرهای فوق، مهمترین پیشگویی کننده های باروری در دوره درمانی لقاح آزمایشگاهی، سن زن با رابطه منفی و تعداد تخمکهای استخراج شده با ارتباط مثبت هستند و تأثیر سایر متغیرها بر وقوع باروری آزمایشگاهی ناچیز است.

ضد بارداری به طور معنی داری از گروه کنترل بیشتر بود. همچنین مصرف قرص های ضد بارداری بر تعداد فولیکول غالب، تعداد تخمک استخراج شده تأثیری نداشت. نتایج آزمون بالینی تصادفی کنترل شده آینده نگر کلی بینا^۱ (۲۰۰۳)، بر ۱۱۷ بیمار وارد شده به دوره لقاح آزمایشگاهی (۵۹ نفر مصرف کننده قرص های ضد بارداری قبل از دوره) و ۵۸ نفر (کنترل) نشان داد که در گروه مصرف کننده قرص های ضد بارداری طول مدت تحریک گنادوتروپینی افزایش یافت، در ضمن مصرف قرص های ضد بارداری تأثیری بر LH و استرادیول سرم نداشت (۱۶). بررسی کلتز^۲ (۲۰۰۳) نشان داد که مصرف قرص های ضد بارداری قبل از به کارگیری آگونیست GnRH، موجب اوج FSH نمی شود و در نتیجه بر پاسخ تخمدانی بدون تأثیر است، اما به طور معنی داری موجب افزایش LH می شود که آثار سودمندی بر کاهش آندروژنهای مرحله فولیکولی و پیشگیری از تولید پروژسترون در یک جسم زرد در حال انحلال دارد (۱۴). تأثیر مصرف قرص های ضد بارداری بر FSH سرم متغیر است و در نتیجه تأثیر آن بر پاسخ تخمدانی غیرقابل پیش بینی است. در بررسی میرکین^۳ (۲۰۰۳) دیده شد که در ۵۵٪ از مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری در قبل از دوره لقاح آزمایشگاهی، میزان

بحث

یافته های این بررسی در مورد ارتباط مصرف قرص های ضد بارداری قبل از دوره درمانی لقاح آزمایشگاهی و پاسخ تخمدانی، نشان می دهد که میانگین تعداد گنادوتروپین مصرفی و همچنین طول مدت تحریک با گنادوتروپین در گروه مصرف کننده قرص های

1- Kolibianais
2- Keltz
3- Mirkin

افت می‌کند، در حالیکه در ۳۶٪ بیماران سطح FSH سرم افزایش یافت (۲۱).

از نکات جالب توجه دیگر این بررسی آن است که پاسخ تخمدانی در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری و گروه کنترل را با توجه به هر دو تعریف معروف پاسخ تخمدانی، یعنی برحسب تعداد فولیکولهای غالب و تعداد تخمکهای استخراج شده تقسیم‌بندی کرد. نتایج این بررسی دلالت دارد که در صورت پذیرش هر کدام از تعاریف فوق، مصرف قرص های ضد بارداری قبل از دوره لقاح آزمایشگاهی تأثیری بر پاسخ ضعیف تخمدانی ندارد. بانسی^۱ (۲۰۰۲) پاسخ دهندگان ضعیف را با فولیکول ۴-۰ عدد تعریف کرده و شیوع آنها را در دوره لقاح آزمایشگاهی ۳۰٪ گزارش می‌کند (۲۲)، اما ایواس^۲ (۲۰۰۵) تعداد تخمکهای کمتر از ۵ عدد را به عنوان پاسخ ضعیف تخمدانی در نظر می‌گیرد (۲۳).

در این بررسی قرص های پیشگیری از بارداری بر جلوگیری از بروز عارضه کیست تخمدانی ناشی از مصرف آنالوگهای GnRH تأثیری نداشت. بیلگان^۳ (۱۹۹۸) به این نتیجه رسید که مصرف این قرص ها، قبل از تجویز دستورالعمل GnRH از بروز کیست تخمدانی جلوگیری می‌کند (۱۲). رامسواک^۴ (۲۰۰۵) نیز گزارش کرد که بروز کیست تخمدان در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری نسبت به گروه کنترل کمتر است (۲۴).

نتایج این بررسی نشان داد که میزان تخمکهای استخراج شده در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری با گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشت. گزارش کوپرمن^۵ (۲۰۰۳) نشان داد که در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری نسبت به گروه شاهد، تعداد جنین منتقل شده بیشتر و شکست دوره کمتر بود (۱۳). کواواکس^۶ (۲۰۰۱) گزارش کرد که در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری، تعداد جنین منتقل شده و کیفیت جنین مشابه گروه کنترل بود (۲۵).

در این بررسی، مصرف قرص های ضد بارداری قبل از دوره درمانی لقاح آزمایشگاهی بر میزان باروری آزمایشگاهی تأثیری نداشت. کولی بیانکیس^۷ (۲۰۰۳) گزارش داد که در مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری نسبت به گروه کنترل، میزان انتقال جنین (۱۷/۵٪ در مقابل ۲۹/۴٪) و وقوع حاملگی کمتر بود (۲۹/۶٪ در مقابل ۴۹/۱٪) (۱۶). طالبیان^۸ (۲۰۰۴) وقوع حاملگی را در رژیمهای مختلف قرص های ضد بارداری بررسی کرد. نتایج تحقیقات او نشان داد که در تمام رژیمهای مصرف قرص های ضد بارداری (به همراه آگونیستها، آنتاگونیستها، rFSH، hMG) هیچ اثر منفی بر حاملگی، تولد بچه زنده و یا شانس وقوع سقط و از دست دادن حاملگی مشاهده نشد (۲۶). در برخی از بررسیها، مانند یافته‌های این تحقیق، مصرف قرص ضد بارداری سرانجام دوره لقاح آزمایشگاهی را بهبود بخشید (۸، ۱۲، ۲۴، ۲۵) و در بعضی گزارشات بر میزان لانه‌گزینی و حاملگی تأثیر منفی داشت (۱۶). برانینگان^۹ و همکاران (۲۰۰۰) توصیه کردند که در دوره های لقاح آزمایشگاهی، رژیم تحریک ضعیف تخمدانی قرص ضد بارداری با کلومیفن، با توجه به هزینه پایین، مصرف آسان، خطر کمتر و حاملگی قابل مقایسه، جایگزین دوره های پرهزینه تحریک تخمدانی با آمپولهای گنادوترپینی شود (۲۷).

در این بررسی تجزیه و تحلیل رگرسیون چندتایی نشان داد که تنها عوامل پیشگویی کننده وقوع باروری کلینیکی، سن زن با رابطه منفی و تعداد تخمکهای استخراج شده با رابطه مثبت بودند. طالبیان (۲۰۰۴) گزارش کرد که در تجزیه و تحلیل رگرسیون، مصرف کنندگان قرص های ضد بارداری گروه پاسخ دهنده ضعیف تخمدانی، هیچ متغیری پیشگویی کننده حاملگی، لانه‌گزینی و سقط نبود (۲۶). در بررسی تادونیک^{۱۰} LH و FSH سرم به عنوان آزمایشهای پیشگویی کننده تعداد فولیکولهای آسپیره شده ارزش داشتند و بین FSH پایه و تعداد فولیکولهای آسپیره شده ارتباط معکوس وجود داشت (۲۸).

- 1- Bancsi
- 2- Iwas
- 3- Bilgan
- 4- Ramsewak
- 5- Cooperman
- 6- Kovacs

- 7- kolibiankis
- 8- Talebian
- 9- Braningan
- 10- Todonic

در این بررسی طول مدت ناباروری از متغیرهای مستقل پیشگویی کننده وقوع باروری نبود. در بررسی تمپلتان^۱ (۱۹۹۶) ارتباط معکوسی بین طول مدت ناباروری زن و وقوع حاملگی در دوره لقاح آزمایشگاهی وجود داشت (۲۹). همچنین در بررسی کاپکا^۲ (۲۰۰۳) طول مدت ناباروری از عوامل تأثیرگذار بر میزان حاملگی بالینی بود (۳۰). آشکنازی^۳ (۱۹۹۶) همانند نتایج این بررسی گزارش کرد که در آنالیز لوجستیک، سن از متغیرهای مؤثر بر باروری بود و در زنان مسن‌تر، شانس باروری تخمک کاهش یافت (۳۱).

و مصرف آمپولهای گنادوتروپینی را نیز افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، چون مصرف قرص پیشگیری از بارداری موجب افزایش وقوع باروری تخمک نشد و متغیرهای پیشگویی کننده باروری، تعداد فولیکولهای غالب، تخمکهای استخراج شده منتقل شده بودند که مصرف قرص ضد بارداری بر آنها تأثیری نداشت، بنابراین مصرف قرص ضد بارداری قبل از دوره درمانی لقاح آزمایشگاهی، بر بهبود باروری آزمایشگاهی و یا پیشگیری از بروز عارضه کیست تخمدانی ناشی از مصرف آنالوگهای GnRH، سودمند نیست.

نتیجه گیری

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف قرص ضد بارداری قبل از دوره درمانی لقاح آزمایشگاهی، نه تنها پاسخ تخمدانی به گنادوتروپینها را بهبود نمی‌بخشد، بلکه طول مدت تحریک تخمدانی

تشکر و قدردانی

از کلیه بیماران محترم که با شرکت در این تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

خلاصه

مقدمه: این مطالعه به منظور تعیین تأثیر قرص های پیشگیری از بارداری در دوره درمانی قبل از لقاح آزمایشگاهی بر این نوع باروری طراحی شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، در مرکز ناباروری فاطمه‌الزهراء دانشگاه علوم پزشکی بابل از سال ۸۴-۱۳۸۳ انجام شد. ۱۰۲ زن با علت ناباروری لوله‌ای، چسبندگی لگنی، دوره طبیعی تخمک‌گذاری، سن کمتر از ۴۰ سال و فاقد اختلالات عامل مردانه، وارد مطالعه شدند. ۵۱ زن در دوره قبل از درمان لقاح آزمایشگاهی، قرص پیشگیری از بارداری مصرف کردند و همین تعداد زن هیچ درمان دارویی قبل از دوره درمانی دریافت نکردند. دستورالعمل حساسیت‌زدایی هیپوفیز با آنالوگ GnRH در هر دو گروه به طور مشابه استفاده شد که برحسب شرایط فردی، سن، میزان FSH مرحله اولیه فولیکولر، تعداد آمپولهای گنادوتروپین تنظیم شد. هر دو گروه از نظر میانگین سن، طول مدت ناباروری، FSH، LH مرحله فولیکولر اولیه و علت ناباروری یکسان بودند. همچنین دوبار سونوگرافی مهبل، یک بار قبل از دوره درمانی در زمان قاعدگی و بار دوم در شروع دوره و روز سوم، به منظور تشخیص عارضه کیست تخمدانی انجام شد. در تجزیه و تحلیل آماری از آزمونهای تی، X^2 و تجزیه و تحلیل رگرسیون چند متغیره استفاده شد.

نتایج: میانگین تعداد فولیکولها در مصرف کنندگان قرص ضد بارداری نسبت به گروه کنترل ($3/7 \pm 6/4$ در مقابل $4/6 \pm 8/8$) و تخمکهای استخراج شده ($4/1 \pm 5/7$ در مقابل $5/5 \pm 6/6$) اختلاف معنی داری نداشت. در گروه مصرف کننده قرص های پیشگیری از بارداری، تعداد آمپولهای hMG در هر دوره ($19/5 \pm 29/9$ در مقابل $14/6 \pm 34/8$) و طول مدت تحریک گنادوتروپینی در ($11/8 \pm 15/8$ در مقابل $7/1 \pm 13/5$) به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0/05$). میزان بروز عارضه تشکیل کیست تخمدان در دو گروه یکسان بود.

نتیجه گیری: مصرف قرص های پیشگیری از بارداری در دوره قبل از لقاح آزمایشگاهی، بر بهبود باروری تأثیر نداشت.

کلمات کلیدی: لقاح آزمایشگاهی، قرص پیشگیری از بارداری، گنادوتروپین

References

1. Surrey E, Bower J, Hill D, Ramsey J, Surrey M. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 419-24.
2. Raga F, Bonill – Musoles F, Casan Em, et al. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and estradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1431 – 4.
3. Lashen H, Ledger W, Lopez – Bernal A, et al. Poor responders to ovulation induction: is proceeding to in – vitro fertilization worthwhile? *Hum Reprod* 1999; 14: 964 – 9.
4. Faber B – Mayer J, Cox B, Jones D, et al. Cessation of gonadotropin – releasing hormone agonist therapy combined with high – dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69: 826- 30.
5. Karande V, Morris R, Rinehart J, et al. Limited success using the “flare” protocol in poor responders in cycles with low basal follicle – stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 67: 900 – 3.
6. Lindheim S, Barad D, Witt B, et al. Short- term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 1996; 16: 745–7.
7. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M , Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertili zation. Patients with a microdose follicle – stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997; 67: 93 – 7.
8. Mizyen E, sabatini L, Lower A, et al. Does pretreatment with progestogen or oral contraceptive pills in low responders followed by the GnRH a Flare protocol improve the outcome of OCP – ET? *J Assisted Reproduct Gene* 2000; 17 (3): 140 – 46.
9. Russell JB. Precycle estrogen treatment and poor responders. *Assisted Reprod Rev* 1995; 5: 82 – 89.
10. Keay SD, Liversedge N H, Mathur R S, et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 521-7.
11. Taylor S N, Lu P , Rye P H, et al .Oral contraceptive , not GnRH suppression , may be responsible for low endogenous LH during OCP cycle. *Fetil Steril* 2001; suppl 1 ,76(3): 52 370.
12. Bilgan mm, mahutte NG, Dean N,et al. Effects of pretreatment with an oral Contraceptive on the time required to achieve pituitary suppression with gonadotrophin – releasing hormone analogues and on subsequent implantation and pregnancy rates. *Fetil Steril* 1998 Dec; 70 (6): 106 3-9.
13. Copperma AB, Mukherjee T,Sadler B ,et al. Pre–treatment with oral contraceptive pill improves outcome in OCP cycles of poor- responders using the GnRH antagonist. *Fetil Steril* 2003 suppl.3; 80: S 108.
14. Keltz MD, Sharma P, Stein D E. Comparison of FSH flare in poor responders undergoing in vitro fertilization (OCP) with and without prior oral contraceptive suppression. *Fetil Steril* 2003 suppl. 3 ; 80: S 107.
15. Scott RT, Novort D, Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin – releasing hormone agonist during ovulation for in vitro fertilization. *Fetil Steril* 1994; 61:880- 885.
16. Kolibianakis E M, Albano C, Tournaye H, et al. Pre- treatment with oral contracetive pill affects adversely implantation rate in OCP /ICSI cycles stimulated with rec – FSH and GnRH antagonists. *Ferti Steri* 2003; suppl. 3; 80 : 0-177.
17. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm–cervical mucus interaction. Cambridge, England: Cambridge university press; 1992.



18. Ran SL, King S, Campbell S, et al. The long protocol of administration of GnRH is a superior to the short protocol of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 57: 810 – 4.
19. Flattarelli J, Denis F, Lauria C. Basal antral follicle number and main ovarian diameter predict cycle cancelled and ovarian responsiveness in ART cycle. *Fertil Steril* 2000; 74 (3): 512 – 1.
20. Land IA, Yarmalinskaya MI, Dumoulin IC, et al. High dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996; 65: 961-50.
21. Mirkin S, Stadtmauer LA, Gibbon WE, et al. Clinical and endocrine impact of pretreatment with oral Contraceptive pills in poor responders undergoing OCP with a combination of microdose flare leuprolide acetate and high dose gonadotropins. *Fertil Steril* 2003 suppl. 3; 80: p – 205
22. Bancsi L, Broekmans F, Eijkemans M, et al. Predictors of poor ovarian response in invitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Ferti Steril* 2002; 77(2): 328- 336
23. Iwas A, Ando H, Kunok, et al. Use of Follicle- Stimulating Hormone test to predict poor response in In Vitro Fertilization. *Obstet & Gynecol* 2005; 105(3): 645-52.
24. Ramsewak SS, Duffy S, Taylor T, et al. The oral Contraceptive pill effectively permits cycle batching for an intermittent in vitro fertilization programme in Trinidad and Tobago. *West Indian Med J* 2005 Mar; 54 (9): 127- 9.
25. Kovacs P, Bar PE, Witt BR. Hypothalamic – pituitary suppression with oral contraceptive pills does not improve outcome in poor responder patients undergoing in vitro fertilization – embryo transfer cycle. *T Assist Reprod Genet* 2001 Jul ; 18 (7) : 391 – 4.
26. Talebian S, Krey LC, Noyes N. Use of oral contraceptives with GnRH antagonists and recombinant gonadotropin in OCP cycles have no deleterious effect on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2004 suppl. 2; 82: S 234.
27. Branig EF, Estess M. A. minimal stimulation OCP using clomiphene citrate and oral contraceptive pill pretreatment for LH suppression. *Fertil Steril* 2000; 7(3): 587- 590
28. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al. A prospective study of predictive factors of ovarian response in “standard” OCP/ ICSI patients treated with recombinant FSH, A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod* 2003; 18 (4): 781-787.
29. Templeton A, Morris ID, Parslow W. Factors that affect outcome of in- vitro fertilization treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-6.
30. Kupka M, Dorn C, Richter O, et al. Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German OCP Registry. *Ferti Steril* 2003; 60(3): 508- 16.
31. Ashkenazi J, Orvieto R, Gold – Deuteh R, et al. The impact of woman’s age and sperm parameters on fertilization rates in OCP cycles. *Europ J Obstetrics & Gynecol Reproduct Biol* 1996; 60 (2): 155- 9.