

مقایسه حاملگی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان با استفاده از دو روش آگونیستهای هورمون آزاد کننده گونادوتروپین و گونادوتروپین جفتی در تحریک تخمک گذاری بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

مهتاب زینال زاده*^۱، زهرا بصیرت^{۲،۳}

۱- استادیار گروه زنان و زایمان، فلوشیپ نازایی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲- دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- مرکز تحقیقات باروری و ناباروری فاطمه زهرا (س)، بابل

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۱۲

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۶/۴/۱۷

خلاصه

مقدمه: بیماران نازایی که به روشهای مختلف تحریک تخمک گذاری، فولیکولهای مناسب ایجاد می کنند، جهت آزاد شدن تخمک ها نیاز به ایجاد LH SURGE دارند که به طور معمول از آمپول گونادوتروپین جفتی (HCG) استفاده می شود. بنابراین این مطالعه با هدف مقایسه نتایج حاملگی و میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCO)، با استفاده از HCG و آگونیست هورمون آزاد کننده گونادوتروپین (GnRH) طراحی گردید.

روش کار: این مطالعه توصیفی تحلیلی بر ۱۳۰ بیمار نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که در سال ۱۳۸۲-۱۳۸۳ به مراکز ناباروری بابل مراجعه کرده بودند انجام شد. ۷ نفر از بیماران به علت عدم مراجعه برای تلقیح داخلی رحمی (IUI) از مطالعه حذف شدند. بیماران PCO در سیکل تلقیح داخل رحمی (IUI) بعد از تحریک تخمک گذاری توسط کلومیفن سیترات و HMG در صورتی که ۲ فولیکول بیشتر از ۱۶ میلی متر یا ۳ فولیکول بزرگتر از ۱۴ میلی متر داشتند و تمایل به متوقف کردن درمان نداشتند، به طور تصادفی جهت LH surge، از HCG یا از GnRH استفاده شد و وجود حاملگی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران بررسی و اطلاعات از طریق نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: در گروه HCG ۷۹ نفر و در گروه آگونیست GnRH ۴۴ نفر قرار داشتند. میانگین سنی بیماران، مدت ناباروری، تعداد آمپول مصرفی، اندکس توده بدنی و نوع نازایی در گروه HCG و GnRH-a، اختلاف معنی داری نداشت ($p > 0/05$). سندرم تحریک بیش از حد تخمدان تخمدانی در ۷ نفر (۸/۹٪) از گروه HCG و ۳ نفر (۶/۸٪) از گروه GnRH-a دیده شد ($p = 0/49$). حاملگی در ۳۵ نفر (۴۴/۳٪) از گروه HCG و ۲۰ نفر (۴۵/۵٪) از گروه GnRH دیده شد ($p = 0/526$).

نتیجه گیری: با توجه به اینکه میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و میزان حاملگی در بیماران تخمدان پلی کیستیک با تحریک تخمک گذاری با HCG و آگونیست GnRH تفاوت معنی داری نداشته است، بنابراین جهت ایجاد LH surge در بیماران PCO، GnRH می تواند به عنوان یک جایگزین HCG در نظر گرفته شود. (مجله زنان، مامائی و نازائی ایران، دوره یازدهم، شماره دوم، تابستان ۸۷: ۶-۱)

کلمات کلیدی: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، حاملگی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، گونادوتروپین جفتی، هورمون آزاد کننده گونادوتروپین

* نویسنده مسؤول: مهتاب زینال زاده

آدرس: گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی بابل

zeinalmahtab@yahoo.com

تلفن: ۰۹۸ (۱۱۱) ۲۲۲۹۵۹۱-۵

مقدمه

از میان علل ناباروری زنان، ۴۰ درصد مربوط به عدم تخمک گذاری می باشد که یکی از علل مهم عدم تخمک گذاری سندرم تخمدان پلی کیستیک است. این سندرم با طیفی از علائم و اختلالات متابولیکی سلامت زنان را در طولانی مدت تحت تاثیر قرار داده و پاسخ این تخمدانها در درمان نازایی به کاهش وزن و بهبود اختلالات متابولیک و نوع داروهای محرک بستگی دارد (۱). داروهای که در تحریک تخمک گذاری این بیماران استفاده می شود، معمولاً کلومیفن و یا ترکیبات مختلف FSH می باشد که به روش های مختلف می توان از این داروها استفاده کرد. پس از ایجاد فولیکولهای مناسب، ایجاد LH surge در آزاد شدن این تخمک ها و ایجاد حاملگی نقش عمده ای دارد و در ضمن سندرم تحریک بیش از حد تخمدان یک عارضه بسیار مهم و جدی و گاهی کشنده است که به دنبال مصرف گونادوتروپینها در تحریک تخمک گذاری دیده می شود (۲). تظاهرات این بیماری معمولاً پس از اوولاسیون و یا پس از برداشتن تخمک ایجاد می شود که با بزرگ شدن ناگهانی تخمدانها، افزایش نفوذ پذیری عروق و خروج مایع غنی از پروتئین از فضای داخل عروقی به فضای سوم، منجر به آسیت و جمع شدن مایع در فضای پلور و پریکارد می شود. از طرف دیگر این خروج مایع و تغلیظ خون سبب: نفخ شکم، تهوع و افزایش خطر ترومبو آمبولی می شود. این سندرم خود به خود بهبود می یابد، بدین صورت که ۱۰-۱۴ روز پس از شروع علائم با درمانهای نگهدارنده و همزمان با کاهش سطح HCG^۱ در خون علائم رو به بهبودی می رود (۳). سن کم، وزن کم بدن، پروتکل های خاص تحریک تخمک گذاری، سطوح بالای استرادیول، افزایش سریع سطوح استرادیول، تعداد فولیکولهای تحریک شده، تعداد اوسیت های برداشت شده و وجود تخمدانهای پلی کیستیک ریسک فاکتورهای سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

می باشند (۴-۷). بنابراین این مطالعه با هدف بررسی نتایج استفاده از آگونیستهای GnRH^۲ به جای هورمون HCG در تحریک تخمک گذاری بیماران PCO^۳ شهرستان بابل درسالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۳ انجام شده است.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت توصیفی-تحلیلی بر بیماران نابارور مبتلا به تخمدان پلی کیستیک که جهت درمان به مراکز ناباروری بابل مراجعه نموده بودند، انجام شد. بیماران مراجعه کننده در طی سال های ۱۳۸۲-۱۳۸۳ با تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک (الیگومنوره، تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی و سطح LH بالاتر از طبیعی) و رد سایر علل نازایی که در سیکل درمانی IUI^۴ قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. داروی تحریک تخمک گذاری با کلومیفن (قرص ۵۰ میلی گرمی) و آمپولهای HMG^۵ (ساخت شرکت مرینول هلند) شروع شد. دوز دارو بر اساس سن بیماران و دوره های قبلی درمان تعیین شده و رشد فولیکول های تخمدانی با سونوگرافی واژینال کنترل شد و بیمارانی که ۲ فولیکول بیشتر از ۱۶ میلیمتر یا سه فولیکول بزرگتر از ۱۴ میلیمتر داشتند، به علت احتمال تحریک بیش از حد تخمدان مشاوره جهت متوقف کردن درمان صورت گرفت. ۱۳۰ بیماری که ادامه درمان را ترجیح دادند به نسبت ۲ به ۱ (HCG یا پورفکت) به صورت تصادفی جهت ایجاد surge LH، ۱۰/۰۰۰ واحد آمپول HCG (سفارش شرکت داروپخش) یا ۵/۰ سی سی آمپول سوپرفکت (ساخت شرکت اونتیس آلمان) دریافت نمودند و ۳۶ ساعت بعد از تزریق، IUI برای بیماران انجام شد و در نهایت وجود حاملگی و علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در این بیماران بررسی شد و به همراه

2- Gonadotropin Releasing Hormonic

3- Polycystic Ovary

4- Intra Uterine Insemination

5- Human Menoposal Gonadotropin

1- Human Chronich Gonadotropain

بیماران تخمدان پلی کیستیک که به جای HCG از آگونیستهای GnRH (GnRH-a) استفاده کرده بودند، شرکت داشتند که خصوصیات اولیه دو گروه در زیر آمده است:

همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ($p > 0.05$) و در مورد نوع نازایی نیز در گروه HCG، ۶۵ نفر (۸۲/۳٪) نازایی اولیه و ۱۴ نفر (۱۷/۷٪) نازایی ثانویه داشتند و در گروه GnRH-a نیز علت نازایی در ۳۵ نفر (۷۹/۵٪) اولیه ۹ نفر (۲۰/۵٪) ثانویه بود ($p = 0.422$). پروتکل درمان ناباروری برای همه افراد در هر دو گروه IUI بود.

اطلاعاتی نظیر سن، مدت ازدواج و مدت نازایی، تعداد آمپول مصرفی، شاخص توده بدنی و نوع نازایی (اولیه یا ثانویه) در فرمهای از پیش تعیین شده ثبت شد. اطلاعات پس از ورود به کامپیوتر توسط نرم افزار آماری SPSS 10 و آزمونهای تی تست و فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج

این مطالعه بر ۱۳۰ بیمار انجام شد که ۷ نفر به علت عدم مراجعه برای IUI از مطالعه حذف شدند. در این مطالعه ۷۹ بیمار مبتلا به تخمدان پلی کیستیک که برای تحریک تخمک گذاری از HCG و ۴۴ نفر از

جدول ۱- میانگین (\pm انحراف معیار) و مقادیر حداکثر و حداقل خصوصیات اولیه در دو گروه HCG و GnRH-a

| متغیر | گروه | تعداد | بیشترین - کمترین | انحراف معیار \pm میانگین | Pvalue (t-test) |
|--------------------------|--------|-------|------------------|----------------------------|-----------------|
| سن | HCG | ۷۹ | ۱۷-۳۶ | ۲۳/۴ \pm ۳/۹ | ۰/۱۳۷ |
| (سال) | GnRH-a | ۴۴ | ۱۸-۳۶ | ۲۴/۵ \pm ۴/۲ | |
| مدت ازدواج | HCG | ۷۹ | ۱-۱۹ | ۴/۴ \pm ۳/۶ | ۰/۲۲۷ |
| (سال) | GnRH-a | ۴۴ | ۱-۲۲ | ۳/۹ \pm ۳/۵ | |
| مدت نازایی | HCG | ۷۹ | ۰/۵-۱۸ | ۳/۳ \pm ۲/۷ | ۰/۵۲۱ |
| (سال) | GnRH-a | ۴۴ | ۰/۸-۲۲ | ۳/۸ \pm ۳/۵ | |
| تعداد آمپول | HCG | ۷۹ | ۲-۴۶ | ۷/۱ \pm ۶/۴ | ۰/۰۸۲ |
| HMG | GnRH-a | ۴۴ | ۲-۴۶ | ۱۰/۱ \pm ۹/۹ | |
| اندکس توده | HCG | ۷۹ | ۲۱/۷-۳۵/۶ | ۲۷/۲ \pm ۲/۳ | ۰/۳۸۸ |
| بدنی (Kg/m^2) | GnRH-a | ۴۴ | ۲۲/۵-۴۰/۱ | ۲۷/۶ \pm ۲/۳ | |

جدول ۲- توزیع فراوانی و درصد فراوانی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در تحریک تخمک گذاری بیماران تخمدان پلی کیستیک در دو گروه HCG و GnRH-a

| گروه سندرم | GnRH-a | | HCG | |
|------------|--------|---------|------|---------|
| | درصد | فراوانی | درصد | فراوانی |
| بلی | ۶/۸ | ۳ | ۸/۹ | ۷ |
| خیر | ۹۳/۲ | ۴۱ | ۹۱/۹ | ۷۲ |
| جمع | ۱۰۰ | ۴۴ | ۱۰۰ | ۷۹ |

P value = 0.49

بیماران در گروه HCG دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدند ($p > 0.05$).

همان طور که در جدول فوق نشان داده شده است، ۶/۸٪ بیماران در گروه GnRH-a و ۸/۹٪

از بیماران نیاز به بستری پیدا نکردند.

لازم به ذکر است تمام موارد تحریک بیش از حد تخمدان مشاهده شده از نوع خفیف بوده و هیچ یک

جدول ۳- توزیع فراوانی و درصد فراوانی وقوع حاملگی در تحریک تخمک گذاری بیماران تخمدان پلی کیستیک در دو گروه GnRH-a و HCG

| GnRH-a | | HCG | | گروه حاملگی |
|--------|---------|------|---------|-------------|
| درصد | فراوانی | درصد | فراوانی | |
| ۴۵/۵ | ۲۰ | ۴۴/۳ | ۳۵ | بلی |
| ۵۴/۵ | ۲۴ | ۵۵/۷ | ۴۴ | خیر |
| ۱۰۰ | ۴۴ | ۱۰۰ | ۷۹ | جمع |

P value=۰/۵۲۶

از حد تخمدان در مراجعین به مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری و بررسی درمان دارویی و نتایج آن انجام شده بود، ۲۲۵۶ زن ناباروری که به مرکز ناباروری یزد مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. میزان بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ۱/۸٪ گزارش شد که با روش درمانی آگونیست GnRH هیچ موردی از فرم شدید سندرم اتفاق نیفتاد (۱۱). در سال ۸۰ مطالعه دیگری که توسط تهرانی نژاد و همکاران در مؤسسه رویان انجام شده بود، ۵۷ زن نابارور با محدوده سنی ۲۵-۳۵ سال وارد مطالعه شده بودند که ۲۹ نفر در گروه HCG و ۲۸ نفر در گروه آگونیست GnRH قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، اتیولوژی ناباروری و تعداد HMG مصرفی همسان بودند. میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در گروه HCG، ۸/۱۳٪ بود در حالی که در گروه آگونیست GnRH موردی از سندرم مشاهده نشد (۱۲). کوی^۱ در سال ۲۰۰۴ در یک مقاله مروری با بررسی ۱۵ ساله مقالات انتشار یافته در این زمینه، گزارش کرد که آگونیست GnRH به طور معنی داری از بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان جلوگیری می کند (۱۳). میزان بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان به طور کل در سیکل های IVF نیز، ۱ تا ۱۰ درصد گزارش شده است (۱۴).

در این مطالعه بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در گروه دریافت کننده GnRH کمتر بوده

همان طور که در جدول فوق نشان داده است درصد حاملگی در دو گروه HCG (۳/۴۴٪) و GnRH-a (۵/۴۴٪) اختلاف معنی داری ندارد ($p < 0/05$).

بحث

این مطالعه با هدف مقایسه میزان حاملگی و بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران تخمدان پلی کیستیک که تحت درمان با HCG و آگونیست GnRH قرار داشتند، انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در گروه آگونیست GnRH (۸/۱٪) کمتر از گروه دریافت کننده HCG (۹/۸٪) می باشد ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p < 0/05$).

میزان بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در IUI حداکثر تا ۱۰ درصد گزارش شده است (۹). در سال ۲۰۰۶ در سیکل های IVF با استفاده از آنتاگونیست های GnRH بروز این سندرم حدود ۱/۳٪ گزارش شده است (۶). روش های مختلفی جهت کاهش میزان تحریک بیش از حد تخمدان ذکر شده که از جمله استفاده از گونادوتروپین های با دوز پائین و یا کنترل دقیق پاسخ تخمدانی با استفاده از سونوگرافی و میزان استرادیول و متوقف کردن سیکل در صورت احتمال بروز این سندرم، یا استفاده از متد Coasting پیشنهاد گردیده است (۱۰).

در سال ۸۰ مطالعه ای توسط دهقانی و افلاطونیان با عنوان تعیین بروز سندرم تحریک بیش

1- Koi

گذاری معمولاً پیش آگهی در این بیماران خوب بوده و درصد حاملگی بیشتری پیش بینی می شد.

نتیجه گیری

نتایج حاصله از این مطالعه نشان می دهد که میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و میزان حاملگی در بیماران تخمدان پلی کیستیک با تحریک تخمک گذاری با HCG و آگونیست GnRH تفاوت معنی داری ندارد و در صورت عدم دسترسی به HCG می توان از آگونیستهای GnRH به عنوان جایگزین استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم مراکز نازایی حضرت فاطمه الزهرا و امید بابل کلینیک تشکر و قدردانی می گردد.

ولی اختلاف معنی دار نمی باشد که این امر احتمالاً به خاطر تعداد کم نمونه در این مطالعه می باشد.

یکی دیگر از اهداف این مطالعه مقایسه فراوانی حاملگی بین دو گروه دریافت کننده HCG و آگونیست GnRH بود که در این مورد نیز درصد حاملگی رخ داده در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ($p > 0.05$) و نزدیک به هم بود (۴۴/۳ در مقابل ۴۵/۵). در مطالعه ای که توسط لانزون^۱ و همکاران در سال ۱۹۹۴ انجام شده بود، میزان حاملگی در دو گروه دریافت کننده HCG و آگونیست GnRH شبیه به هم بود (۱۵). در مطالعه تهرانی نژاد و همکاران نیز میزان حاملگی در گروه HCG و آگونیست GnRH تفاوت معنی داری نداشت (۱۲). بالا بودن درصد حاملگی در این مطالعه به این دلیل بوده که علت نازایی تمام افراد مورد مطالعه عدم تخمک گذاری بوده و با ایجاد تخمک

منابع

1. Steven R, Bayer MD, Michael M. Alper MD, Alan S. Penzias MD. The Boston IVF hand book of infertility. Parthenon publishers; 2002. 1-23.
2. Cluroe AD, Synek BJ. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with cerebral infarction. Pathology 1995; 27: 344-6.
3. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, Hackett RJ, Seifer DB, Haning RV Jr . Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: Two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod 1994; 9: 792 – 9.
4. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Koninckx P, Dhont M. The Ovarian hyper stimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. clinical and biological features. Hum Report 1993; 8: 1353 -60 .
5. Mizunuma H, Andoh K Yamada K, Tajagi T, Kamijo T, Ibuki Y. Prediction and prevention of ovarian hyperstimulation by monitoring endogenous luteinizing hormone release during purified follicle-stimulating hormone therapy. Fertile Sterile 1992; 58: 46-50.
6. Gustofson RL, Larsen FW, Bush MR, Segars JH. Treatment with gonadotropin – releasing hormone (GnRH) antagonists in women suppressed with GnRH agonist may avoid cycle cancellation in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2006; 85(1): 251-4.
7. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil sterile 1999; 71: 808 -14.
8. Buyalos RP, Lee CT. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization. Fertil Steril 1996; 65: 1- 10.
9. Steures P, Berkhouit JC, Hompes PG. Patients' preferences in deciding between intrauterine insemination and expectant management . Hum Reprod 2005; 20(3): 752-5.
10. Avrech OM, Orvieto R, Pinkas H. Inclusion of standard and low – dose gonadotropin releasing

11. hormone analog in controlled ovarian hyperstimulation regimens in normogonadotropic patients age 40–48 y who are under going in vitro Fertilization. *Gynecol Endocerrical* 2004; 19 (5): 247 – 52.
12. Dehghani firoozabadi R, Aflatoonian E. Hyperstimulation syndrome rate in patients referring to fertility and infertility research center and evaluation of medical treatment and it s results. *Abstract of infertility researches in Iran* 2000; 1:89.
13. Tehraninejad ASH, Madani T, Ramzannejad F. Comparison of induction ovulation in induced cycles by Gonadotron with HCG and GnRH. *Abstract of infertility researches in Iran* 2001; 1:268.
14. Kol S. Luteolysis induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist is the key to prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertile Sterile* 2004; 81(1):1-5.
15. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mordechai E. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17(1):107-10.
16. Lazon A, Fulghesu AM, Villa P. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus chorionic gonadotropin as a trigger of ovulation in polycyclic ovarian disease gonadotropin hyperstimulated cycles. *Fertile Sterill* 1994; 62(1):35-41.