

# مقایسه اثر پروژسترون عضلانی روغنی با شیاف پروژسترون در حمایت از فاز لوتئال در سیکل‌های تلقیح داخل رحمی

دکتر نیره خادم<sup>۱\*</sup>، دکتر نزهت موسوی فر<sup>۲</sup>، دکتر فرناز بنکدار<sup>۳</sup>، دکتر نفیسه برادران رفیعی<sup>۴</sup>

۱. دانشیار گروه زنان، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲. استادیار گروه زنان، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳. متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴. متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۴

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۷/۱۲

## خلاصه

**مقدمه:** حمایت فاز لوتئال در بیمارانی که تحت تحریک تخمک گذاری همراه با تلقیح داخل رحمی قرار می‌گیرند در بعضی از مراکز ایران به طور معمول انجام می‌شود. هدف از این مطالعه مقایسه اثر پروژسترون تزریقی و شیاف پروژسترونی برای حمایت از فاز لوتئال در این بیماران بود.

**روش کار:** این کارآزمایی بالینی تصادفی آینده‌نگر روی ۲۲۵ بیمار مراجعه کننده به مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۸۷ انجام شد. این بیماران که تحت تحریک تخمک گذاری و تلقیح داخل رحمی قرار گرفتند و نیاز به حمایت فاز لوتئال داشتند به طور تصادفی به دو گروه درمان با پروژسترون تزریقی عضلانی ۵۰ میلی گرم (۱۱۴ بیمار) و شیاف واژینال ۴۰۰ میلی گرمی (۱۱۱ بیمار) تقسیم شدند. در بیمارانی که  $\beta hCG$  سرم در آنها مثبت شد دوره درمانی تا هفته ۱۲ حاملگی ادامه یافت. میزان حاملگی، سقط و ادامه حاملگی بعد از هفته ۲۰ ارزیابی شد. داده‌ها با آزمون‌های تی دانشجویی، مجذور کای، آزمون دقیق فیشر و من ویتنی و به کمک نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) تحلیل شد.

**یافته‌ها:** به طور کلی نتیجه حاملگی در گروه درمان با شیاف بهتر بود ( $p=0/008$ ). همچنین میزان سقط و عوارض دارویی کمتر بود ( $p=0/000$ ). رضایت‌مندی بیماران به طور معنی‌داری در گروه درمان با شیاف بیشتر بود ( $p=0/000$ ).

**نتیجه‌گیری:** تاثیر شیاف پروژسترون در حمایت از فاز لوتئال و نتیجه حاملگی در بیماران تحت تحریک تخمک گذاری به همراه تلقیح داخل رحمی نسبت به پروژسترون تزریقی بهتر است و با توجه به عوارض کمتر و رضایت‌مندی بیشتر بیماران می‌توان از آن استفاده نمود.

**کلمات کلیدی:** پروژسترون تزریقی روغنی؛ شیاف واژینال پروژسترون؛ تلقیح داخل رحمی؛ تحریک تخمک گذاری

\* نویسنده مسؤؤل مکاتبات: دکتر نیره خادم؛ مشهد، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛

تلفن: ۸۵۳۸۶۵۹ (۰۵۱۱)؛ پست الکترونیک: Khademn@mums.ac.ir

## مقدمه

عدم کفایت فاز لوتئال از جمله علل فقدان نسبی پروژسترون است که طی آن جسم زرد قادر به بلوغ نبوده یا پیش از بلوغ سیر قهقرایی طی می‌کند (۱). این اختلال حدود ۵۰ سال قبل توسط جونز جنورینا تحت عنوان نارسایی فاز لوتئال مطرح شد (۲). اختلاف نظرهای مختلف در رابطه با وجود، تشخیص، پاتوفیزیولوژی و درمان آن وجود داشته است. موفقیت مرحله اولیه حاملگی، تا حدود هفته هفتم حاملگی (براساس زمان قاعدگی) به حمایت پروژسترونی مترشحه جسم زرد بستگی دارد (۳). که این حمایت چه با تزریق HCG و چه به کمک پروژسترون، بعد از روش‌های کمک باروری میزان بارداری را افزایش می‌دهد (۴).

امروزه حمایت از فاز لوتئال در سیکل‌های القای تخمک‌گذاری و تلقیح داخل رحمی توسط فرآورده‌های پروژسترون مورد توجه است که میزان بارداری را بالا برده و شانس سقط را کاهش می‌دهد (۲، ۵-۶). پروژسترون انواع خوراکی، تزریقی و واژینال دارد. پروژسترون عضلانی، ترکیبی روغنی است که نیاز به تزریق روزانه دارد، در حالی که شیاف پروژسترون را می‌توان به صورت مقعدی یا واژینال جهت حمایت فاز لوتئال استفاده نمود (۴). بسیاری از منابع به برتری نوع واژینال آن معتقد هستند، در حالی که با تجویز عضلانی، سطح سرمی پروژسترون بالاتر می‌رود، اما با تجویز واژینال سطح پروژسترون در بافت آندومتر ۷ برابر بیشتر می‌شود که قابل مقایسه با تجویز عضلانی است (۷). این که چه رژیم کمکی در درمان حمایت فاز لوتئال به خصوص در پروتکل‌های تحریک تخمک‌گذاری ترجیح دارد هنوز به درستی روشن نشده است (۸). این مطالعه با هدف مقایسه بین نتایج مصرف پروژسترون عضلانی روغنی با شیاف پروژسترون ۴۰۰ میلی گرم در حمایت از فاز لوتئال در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری و تلقیح داخل رحمی و مقایسه میزان سقط، حاملگی و عوارض دارو و رضایتمندی بیماران در دو گروه مورد مطالعه انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی آینده‌نگر روی ۲۲۵ بیمار که به‌طور سرپایی جهت درمان ناباروری در سال ۱۳۸۷

به بیمارستان فوق تخصصی ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کردند و کاندید تحریک تخمک‌گذاری و تلقیح داخل رحمی بودند، انجام شد. اطلاعات به کمک پرسش‌نامه، شرح حال و معاینه بالینی و پاراکلینیک به‌دست آمده و در مراجعات بعد پیگیری شد. حاملگی شیمیایی با بررسی مقدار  $\beta$ hCG و میزان حاملگی بالینی با بررسی وجود ضربان قلب جنین در هفته ۷-۶ حاملگی توسط سونوگرافی ترانس واژینال مشخص شد.

بیماران با روش نمونه‌برداری آسان انتخاب و به‌طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند. ۱۱۱ نفر در گروه درمان با پروژسترون تزریقی ۵۰ میلی گرم و ۱۱۴ نفر در گروه درمان با شیاف پروژسترون ۴۰۰ میلی گرمی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: رضایت آگاهانه، امکان تماس حضوری یا تلفنی در صورت لزوم، سابقه ناباروری، اندیکاسیون تلقیح داخل رحمی و اندیکاسیون حمایت فاز لوتئال، عدم مصرف رژیم‌های درمانی مداخله گر دیگر، مراجعه جهت پیگیری‌های بعدی و مصرف داروها طبق دستور توسط بیمار. در این مطالعه افرادی که FSH سرم آنها ناکافی و یا بالاتر از ۱۵ داشتند و یا دارای سابقه مشکلات رحمی یا لوله های رحم بودند از مطالعه حذف شدند.

بیماران انتخاب شده وارد سیکل تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن و تلقیح داخل رحمی می شدند و بعد از انجام تلقیح داخل رحمی به یک گروه از بیماران پروژسترون عضلانی روغنی ساخت شرکت ابوریحان ایران روزانه ۵۰ میلی گرم تزریق می‌شد و گروه دیگر شیاف واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی گرمی ساخت شرکت ابوریحان ایران شبی یک عدد دریافت می نمودند. بعد از ۱۶ روز  $\beta$ hCG سرم برای بررسی وقوع حاملگی انجام می شد که در صورت مثبت شدن، حمایت فاز لوتئال با یکی از داروها تا هفته ۱۲ بارداری ادامه می‌یافت. و سونوگرافی‌های سریال برای بررسی وضعیت جنین انجام می شد.

برای سنجش رضایتمندی بیماران از روش امتیازدهی ۰ تا ۱۰ نمره دهی دیداری<sup>۱</sup> استفاده شد.

<sup>1</sup> visual scale

دیسپارونی، اختلال عملکرد جنسی، سابقه بیماری طبی، معالجات قبلی بیمار، سابقه گالاکتوره، سطح پرولاکتین، سابقه هیرسوتیسم، معاینه و آزمایشات مربوط به تیروئید، سطح FSH و LH سرم در روز سوم قاعدگی، سابقه مصرف سیگار و اختلال اسپرموگرام همسر در دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت و دو گروه از این نظر همگن بودند ( $p > 0.05$ ).

معاینه لگنی، معاینه پستان و بررسی از نظر صفات ثانویه جنسی در دو گروه طبیعی بود.

در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t دانشجویی، مجذور کای، آزمون دقیق فیشر و من ویتنی برحسب مورد استفاده شد. داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) تجزیه و تحلیل شد.

## نتایج

میانگین کلی سن بیماران مراجعه کننده جهت درمان ناباروری  $28 \pm 5/80$  بود. از لحاظ متغیرهای مخدوش کننده سن، شغل، سن و شغل همسر، مدت ازدواج، مدت ناباروری، نوع ناباروری (اولیه و ثانویه)، سابقه

جدول ۱- پیامد حاملگی در دو گروه بیماران مورد مطالعه در مرکز ناباروری منتصریه در سال ۱۳۸۷

p Value	پروژسترون تزریقی (درصد) (۱۱۴ بیمار)	شیاف پروژسترون (درصد) (۱۱۱ بیمار)	
N.S	۳۴/۵	۴۵/۶	حاملگی شیمیایی
N.S	۳۱/۴	۴۰/۲	حاملگی بالینی
0.0008	۳۸/۷	۱۳/۳	سقط خود بخود
0.008	۱۰/۷	۱۸/۳	سقط فراموش شده
N.S	۴/۳	۵	حاملگی پوچ
0.08	۴۶/۲	۶۳/۳	حاملگی بعد از ۲۰ هفته

جدول ۲- میزان رضایتمندی بیماران در دو گروه مورد مطالعه در مرکز ناباروری منتصریه در سال ۱۳۸۷

p Value	پروژسترون تزریقی (درصد) (۱۱۴ بیمار)	شیاف پروژسترون (درصد) (۱۱۱ بیمار)	رضایتمندی
	۲۱/۶	۱/۸	کم
0.000	۵۵/۹	۴۸/۲	متوسط
	۲۲/۵	۵۰	زیاد

رضایتمندی در دو گروه اختلاف معنی دار داشت ( $p = 0.000$ ) (جدول ۲).

در بررسی از نظر عوارض دارویی، در گروه درمان با شیاف پروژسترون ۱/۸٪ حساسیت عمومی مشاهده شد و ۹۸/۲٪ بدون عارضه بودند و در گروه درمان با پروژسترون تزریقی ۱۶/۵٪ حساسیت عمومی، ۱۶/۵٪ خارش، ۶/۴٪ کهیر، ۱/۸٪ آبرسه و ۶/۴٪ خونریزی زیر جلدی واکیموز مشاهده شد و ۵۲/۳٪ بدون عارضه بودند. عوارض مذکور در گروه درمان اختلاف معنی دار داشت ( $p = 0.000$ ).

نتایج همانطور که در جدول ۱ مشاهده می شود، از ۲۲۵ بیمار بررسی شده از نظر جواب  $\beta hCG$  سرم در گروه درمان با شیاف پروژسترون ۴۵/۶٪ و در گروه درمان با پروژسترون تزریقی ۳۴/۵٪ سطح  $\beta hCG$  سرمی بیشتر از ۱۰۰ (حاملگی شیمیایی) داشتند که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $p = 0.091$ ). در این بررسی حاملگی بالینی در گروه درمان با شیاف پروژسترون نسبت به گروه درمان با پروژسترون تزریقی تفاوتی مشاهده نشد ( $p = 0.188$ ). پیامد حاملگی بیماران در دو گروه بررسی شده به طور معناداری تفاوت داشت ( $p = 0.008$ ) همچنین میزان

## بحث

در دو گروه اختلاف معناداری بین میزان حاملگی شیمیایی و بالینی مشاهده نشد.

در مورد پیامدهای حاملگی سقط خود بخود در گروه درمان با پروژسترون تزریقی نزدیک به سه برابر گروه درمان با شیاف پروژسترون بود، در حالی که حاملگی بیش از ۲۰ هفته در گروه درمان با شیاف پروژسترون ۱۷٪ بیشتر از گروه دیگر مشاهده شد. نتیجه مطالعات لودویگ و همکاران نیز که در سال ۲۰۰۱ برای ارزیابی حمایت فاز لوتئال در سیکل با لقاح خارج رحمی (IVF)<sup>۱</sup> انجام شد نشان داد که نوع واژینال پروژسترون در مقایسه با تزریق عضلانی آن موثرتر بوده است، نتایج به دست آمده شبیه مطالعه حاضر بوده است (۷).

در مطالعه حاضر در مورد عوارض دارو، در گروه درمان با پروژسترون تزریقی عوارض بیشتر بوده است.

در گروه درمان با شیاف پروژسترون رضایتمندی "زیاد" و بیشتر از دو برابر گروه درمان با پروژسترون تزریقی بوده است (۵۰٪ در مقابل ۲۲/۵٪) و گروه درمان با پروژسترون تزریقی ۱۲ برابر بیشتر عدم رضایت خود را بیان داشته‌اند (۲۱/۶٪ در مقابل ۱/۸٪). در این زمینه نتیجه مطالعه حاضر نتایج مطالعات قبلی را تایید می‌نماید. در مطالعه لوویدیگ و همکاران مشخص شد که به علت دردناک بودن تزریق پروژسترون و عدم توانایی بیمار در تزریق به خود، در مقابل نوع واژینال که بیمار آن را خود جایگذاری می‌کند، این روش طرفدار کمتری دارد (۷).

به منظور کاهش عوارض تزریق، مطالعه‌ای تحت عنوان مقایسه اثر پروژسترون روغنی روزانه با ۱۷- $\alpha$  هیدروکسی پروژسترون هفتگی در حمایت فاز لوتئال توسط خادم و همکاران در سال ۱۳۸۶ انجام شد و نشان داد که استفاده از ۱۷- $\alpha$  هیدروکسی پروژسترون کاپروات برای حمایت فاز لوتئال در بیماران تحریک تخمک گذاری شده و تلقیح داخل رحمی به اندازه پروژسترون روغنی روزانه موثر است و به علت کاهش تعداد تزریق و رضایتمندی بیشتر بیماران می‌تواند جایگزین آن شود (۹). نتایج مطالعه هو و همکارانش

که در کشور چین در سال ۲۰۰۸ انجام شد نیز شبیه پژوهش ما می‌باشد با این تفاوت که به جای شیاف پروژسترون از ژل کرینون ۸٪ استفاده شده است و نتایج به دست آمده شبیه پژوهش ما می‌باشد (۱۰). در مطالعه اردم و همکاران در سال ۲۰۰۸ در کشور ترکیه با عنوان اثر حمایت از فاز لوتئال بر میزان حاملگی در تلقیح داخل رحمی به صورت یک مطالعه آینده نگر تصادفی بر روی ۲۱۴ زوج نابارور انجام شده که در آن، ۴۲۷ سیکل تحریک تخمدان انجام شده است و بیماران به دو گروه ۱۰۹ نفری برای دریافت ژل پروژسترون کرینون و گروه ۱۰۵ نفری بدون حمایت فاز لوتئال به طور تصادفی تقسیم شدند. در نتایج این مطالعه نزدیک ۴۰٪ افراد گروه دریافت کننده ژل باردار شدند. در حالی که در گروه شاهد این میزان ۲۳/۸٪ بوده است. (۶)

نتایج مطالعه باسی و همکاران نیز که با عنوان روش-های تجویز پروژسترون برای حمایت فاز لوتئال در سال ۲۰۰۸ در ترکیه انجام شد، نشان داد میزان حاملگی شیمیایی در نوع واژینال بیشتر بوده ولی درصد لانه-گزینی و میزان حاملگی بالینی به طور معناداری در مصرف پروژسترون عضلانی بیشتر بوده است (۱۱).

در مطالعه پروپست و همکاران که در سال ۲۰۰۱ انجام شد، به جای شیاف از ژل کرینون ۸٪ استفاده شد و نتایج حاصل از آن در سه مورد بررسی میزان حاملگی بالینی، جایگزینی جنین و میزان تولد زنده کاملاً مخالف مطالعه حاضر بوده است (۱۲). این تفاوت شاید به دلیل اختلاف بین اثرات ژل کرینون ۸٪ و شیاف پروژسترون باشد، هرچند در مطالعه پلی زوس و همکاران در سال ۲۰۰۹ از ژل واژینال پروژسترون در مقایسه با دیگر اشکال واژینال پروژسترون در حمایت فاز لوتئال استفاده شد و مشخص شد که بین ژل و دیگر اشکال پروژسترون واژینال از لحاظ میزان حاملگی بالینی هیچ تفاوت معناداری وجود ندارد (۱۳).

<sup>1</sup> In Vitro Fertilization

## نتیجه گیری

در پایان با توجه به نتایج به دست آمده، پروتکل استفاده از شیاف پروژسترون به جای روش تزریقی در حمایت فاز لوتئال در سیکل‌های تلقیح داخل رحمی پیشنهاد می‌شود. البته برای تعمیم بهتر نتایج و استخراج پروتکل جامع‌تر مطالعات بیشتری روی سایر روش‌های تجویز پروژسترون در دیگر روش‌های کمک باروری لازم خواهد بود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دستیاری تخصصی زنان می باشد که از جناب آقای مهندس ابراهیم زاده به خاطر همکاری صمیمانه ایشان در تجزیه و تحلیل آماری و همچنین سرکار خانم سمیرا توسلی، سرکار خانم صبوریان و تمامی همکاران پرتلاش و زحمتکش مرکز تحقیقاتی درمانی باروری منتصریه مشهد قدردانی و سپاسگزاری می‌شود.

## منابع

1. Kumar V, Cotran R. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia: Faunberf 2007.P.722-723.
2. Georgeanna J. newer aspects of the management in fertility JAWA. 1999;141:1123-1129
3. Bayer SR, Alper MM, Penzias AS. The Boston IVF handbook of infertility. London: science Technology; 2002.
4. Daya S, Gunby JL. WITHDRAWN: Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD.4830.
5. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berdeley As, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. Fertile 1999; 71(4):614-8).
6. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. Fertile steril. 2008 Aug8. [Epub ahead of print].
7. Ludwig M, Diedrich k. Evaluation of an optimal Luteal phase support protocol in IVF. Acta obstet Gynecol scand. 2001 May; 80 (5): 452-66. Review.
8. Smitz j, D., Camusm, The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH agonist. HMG treatment for superovulation in IVF of GIFT. Hum Repord. 1988 Jul ;3(s) :585-90.
9. Khadem N. Anbar louei M. Comparing 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and progesterone in oil for luteal phase support in IUI cycles. J Reproduction and Infertility. 2007; 8(3 (32)):230-237.
10. Ho CH, Chen SU, Peng FS, Chang Cy, Yang YS. Luteal support for IVF/ICSI cycles with crinone 8% (90mg) twice daily results in higher pregnancy rates than with intramuscular progesterone. J Chin Med Assoc. 2008 Aug;71(8):386-91.
11. Bahceci M, Ulug U. Route of progesterone administration for luteal phase support may affect outcome of controlled ovarian hyperstimulation for IVF with ICSI using GnRH antagonist. J Assist Reprod Genet. 2008 sep- Oct;25(9-10):499-502
12. propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz s, Politch J. A randomized study comparing crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in vitro fertilization- embryo transfer cycles. Fertile steril. 2001 Dec; 76(6):1144-9.
13. Polyzos NP, M.C., Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. Fertility and Sterility. 2010-Feb; Article in Press.