

نتایج بارداری در بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان IVF با دو پروتکل Long GnRh آگونیست و Flexible GnRh آنتاگونیست

دکتر نیره خادم غائبی^۱، دکتر ملیحه امیریان^{۲*}، دکتر سیده حورا موسوی واحد^۳، دکتر یلدا آریان^۴، دکتر ویدا وکیلی^۵، دکتر یوسف یوسفی^۶، سیده اعظم تشکری هاشمی^۷

۱. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دستیار تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. دستیار تخصصی گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۷. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۶/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۰۷

خلاصه

مقدمه: در بیماران نابارور مبتلا به سندرم پلی کیستیک که عدم پاسخ به درمان‌های تحریک تخمک‌گذاری دارند، لقاح آزمایشگاهی (IVF) گزینه مناسبی است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه نتایج بارداری در بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان IVF که تحت پروتکل GnRH آگونیست بلندمدت یا آنتاگونیست GnRH قرار می‌گیرند، انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۱۳۹۳ بر روی ۹۶ بیمار نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) مراجعه‌کننده به مرکز میلاد انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی به ۲ گروه آگونیست GnRH بلندمدت و آنتاگونیست GnRH قرار گرفتند و به هر دو گروه قرص ضد بارداری خوراکی به‌عنوان پیش درمان و FSH نوترکیب جهت تحریک تخمدان تجویز شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و آزمون‌های آماری کی دو، دقیق فیشر، و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: دو گروه آگونیست GnRH و آنتاگونیست GnRH از نظر نتایج بارداری نظیر حاملگی شیمیایی ($p=۰/۵۴۴$)، حاملگی بالینی ($p=۰/۶$)، سقط ($p=۱$) و چندقلویی ($p=۰/۶۶۸$) تفاوت آماری معناداری نداشتند. شیوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در گروه آنتاگونیست نسبت به آگونیست کمتر بود که از نظر آماری معنادار بود ($p=۰/۰۰۰۱$). دوز گنادوتروپین ($p=۰/۳۴۴$) و تعداد روزهای تحریک با گنادوتروپین ($p=۰/۲۳۶$) بین دو گروه از نظر آماری معنادار نبود. **نتیجه‌گیری:** آنتاگونیست GnRh می‌تواند در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک که کاندید IVF هستند، مورد استفاده قرار گیرد و استفاده از رژیم آنتاگونیست GnRh در مقایسه با آگونیست GnRH بر روی نتایج بارداری تفاوتی ندارد و فقط عارضه درمان ناباروری را کاهش می‌دهد.

کلمات کلیدی: آنتاگونیست گنادوتروپین، آگونیست گنادوتروپین، سندرم تخمدان پلی کیستیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ملیحه امیریان؛ مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۲۲۶۰۸
پست الکترونیک: amirianm@mums.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک، یکی از شایع‌ترین اختلالات غددی است که ۱۰-۵٪ زنان در سنین باروری را متأثر می‌سازد (۱). زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که تمایل به حاملگی دارند، در قدم اول تحریک تخمک‌گذاری و در صورت عدم حاملگی، کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) هستند (۲).

تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک طبق معیارهای انجمن "سندرم تخمدان پلی کیستیک- فزونی آندروژن"^۱ (۲۰۰۶) بر اساس وجود دو معیار از سه معیار: فزونی آندروژن (هیپرسوتیسم یا هیپرآندروژنمی)، اختلال عملکرد تخمدان (کاهش تخمک‌گذاری، آمنوره، اولیگوآمنوره) و تخمدان‌های پلی کیستیک در سونو و رد علل ثانویه می‌باشد (۳).

بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان لقاح آزمایشگاهی (IVF)، در معرض خطر بالای سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) می‌باشند که یک عارضه جدی ناشی از تحریک تخمدان با FSH، HCG درون‌زا یا برون‌زا می‌باشد (۲). بسیاری از زنان به مقدار کم دارو بسیار حساس‌اند (۳). در رژیم ایده‌آل تحریک تخمدان در IVF، ضمن اینکه باید تعداد مناسبی اووسیت استخراج شود، باید با میزان پایین از لغو سیکل IVF همراه باشد، هزینه‌های دارویی، مخاطرات و عوارض جانبی را به حداقل ممکن و میزان بارداری تک قلو را به حداکثر ممکن برساند.

پروتکل آگونیست‌های GnRH بلندمدت، روشی برای سرکوب ترشح گنادوتروپین هیپوفیزی درون‌زاد و در نتیجه پیشگیری از فوران زودرس LH در حین تحریک تخمدان با استفاده از گنادوتروپین برون‌زاد می‌باشد که از مدت‌ها قبل مورد استفاده قرار می‌گرفته است. یکی از معایب این پروتکل این است که درمان با آگونیست GnRH، مقدار و طول مدت درمان با آمپول گنادوتروپین لازم جهت تحریک رشد و نمو فولیکولی را افزایش می‌دهد، لذا هزینه کل درمان را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد (۴). با این وجود، پروتکل

طولانی به رژیم استاندارد تحریک تخمدان در چرخه‌های IVF تبدیل شده و همچنان این جایگاه را برای خود حفظ کرده است. در چرخه IVF، درمان با آگونیست GnRH در اواسط مرحله لوتئال یعنی یک هفته پس از تخمک‌گذاری آغاز می‌شود و تا زمان برداشت تخمک به طور روزانه ادامه می‌یابد (۵).

آنتاگونیست‌های GnRH، دارای چندین مزیت بالقوه نسبت به آگونیست‌ها هستند. نخست آن‌که طول مدت درمان در هنگام استفاده از آنتاگونیست‌ها، به مراتب کوتاه‌تر از آگونیست‌ها می‌باشد. از آنجایی که تنها هدف درمان با آنتاگونیست، پیشگیری از فوران زودرس LH درون‌زاد بوده و تأثیر آن نیز فوری است، می‌توان این درمان را از روزهای پنجم تا ششم تحریک گنادوتروپینی آغاز نمود و بدین‌ترتیب، مانع بروز نشانه‌های کمبود استروژن (که ممکن است در زنان تحت درمان با آگونیست ایجاد شوند) گردید. دوم آنکه، از آنجایی که تمامی اثرات سرکوب‌کننده‌ای که آگونیست‌ها ممکن است بر روی پاسخ تخمدان به تحریک گنادوتروپینی اعمال نمایند نیز از میان برداشته می‌شود، لذا کل مقدار و طول مدت تحریک گنادوتروپینی مورد نیاز نیز کاهش می‌یابد. سوم آنکه، آنتاگونیست‌های GnRH به دلیل حذف تأثیر شعله‌ای آگونیست‌ها، با خطر تشکیل کیست فولیکولی همراه نیستند و در نهایت آنکه، به نظر می‌رسد خطر ایجاد OHSS شدید ناشی از مصرف آنتاگونیست‌ها نیز کمتر از خطر ایجاد آن در هنگام استفاده از آگونیست‌ها باشد (۶).

به‌رحال در بیماران PCO، مطالعات بسیار اندکی به مقایسه پروتکل‌های آگونیست و آنتاگونیست GnRH با هم پرداخته‌اند، در نتیجه اطلاعات به‌دست آمده نمی‌تواند منجر به نتایج قابل اعتمادی شود (۱)، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دو رژیم درمانی آگونیست و آنتاگونیست GnRH در بیماران PCO تحت درمان IVF با هدف نهایی بررسی میزان حاملگی بالینی انجام شد.

¹ Androgen Excess Society

روش کار

این مطالعه کارآزمایی تصادفی بالینی پس از بررسی و تأیید در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی با کد اخلاق IR.MUMS.REC.1393.901، از اسفند سال ۱۳۹۲ تا شهریور سال ۱۳۹۴ بر روی ۹۶ نفر از زنان نابارور مبتلا سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید IVF مراجعه کننده به مرکز نازایی میلاد مشهد، با هدف مقایسه اثر دو رژیم درمانی آگونیست و آنتاگونیست GnRH بر میزان حاملگی بالینی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (بر اساس معیارهای AES) (۲۰۰۶) (۳)، داشتن سنین ۳۷-۱۸ سال، مقاوم به درمان طبی و کاندید FSH, IVF پایه کمتر از ۱۰ و تست های تیروئیدی و پرولاکتین نرمال، حفره رحمی نرمال با یا بدون انسداد لوله و بدون هیدروسالپنکس (بر اساس هیسترو سالپنگوگرافی یا هیستروسکوپی)، با یا بدون نازایی با فاکتور مردانه (طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت) (۷) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماران با انسداد لوله همراه با هیدروسالپنکس^۱، پاسخ دهی ضعیف^۲ یا پاسخ کم در سیکل های قبلی IVF، ناهنجاری های مادرزادی رحم، بیماری های قلبی، کبدی، کلیوی، سرطان تخمدان و زنان بالای ۳۸ سال بود. حجم نمونه با در نظر گرفتن $\alpha=5\%$ ، $\beta=20\%$ و فرمول مقایسه نسبت ها، حداقل ۴۴ نفر در هر گروه محاسبه گردید.

در دو گروه نتایج درمان با تعداد حاملگی شیمیایی و بالینی و میزان سندرم تحریک بیشتر از حد تخمدانی ارزیابی شد. حاملگی شیمیایی با مثبت شدن تست حاملگی ۱۵ روز بعد از انتقال جنین و حاملگی بالینی با دیدن ساک حاملگی دارای ضربان قلب در سونوگرافی تعریف شدند. بیماران با علائم بالینی درد شکم، دیستانسیون، تهوع و استفراغ و اولیگوری به عنوان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در نظر گرفته شدند.

در مطالعه حاضر ۱۰۰ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و تمامی بیماران تحت سونوگرافی پایه در روز ۳-۲ قاعدگی قرار گرفتند. ضخامت آندومتر و تعداد

فولیکول های آنترال تخمدان اندازه گیری و کیست تخمدان بزرگ تر از ۱۲ میلی متر در آنها رد شد. روش تصادفی سازی با استفاده از پاکت در بسته و توسط یک فرد مستقل انجام شد و بیماران به دو گروه ۵۰ نفره رژیم آگونیست GnRH و آنتاگونیست GnRH تقسیم شدند. چون در این مطالعه ۴ بیمار از گروه آنتاگونیست، جهت ادامه درمان امتناع نمودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در رژیم آگونیست GnRH از روز ۵ سیکل قاعدگی، قرص جلوگیری از بارداری با دوز پایین (OCP LD) شروع شد و از روز ۲۱ سیکل، آمپول آگونیست GnRH بوسرلین (Superfact, 5.5 mg Iran) با دوز ۵۰ واحد با سرنگ انسولین به صورت زیرجلدی تزریق گردید و از روز سوم سیکل قاعدگی بعدی، تمام بیماران تحت سونوگرافی واژینال (sonix japan 6- 8MHz) و اندازه گیری LH و استرادیول سرم قرار گرفتند. در صورتی که سطح استرادیول سرم کمتر از ۵۰ پیکوگرم/ میلی لیتر و سطح LH کمتر از ۵ میلی واحد/ میلی لیتر و در سونوگرافی واژینال ضخامت آندومتر کمتر از ۵ میلی متر بود، تزریق روزانه FSH نوترکیب^۳ یا (Gonal-F 75IU MERK, Italy) روزانه ۱۵۰ واحد به صورت زیرجلدی شروع و دوز GnRH agonist به ۲۵ واحد زیرجلدی کاهش پیدا کرد و تا زمان تزریق HCG ادامه یافت. بیماران در این رژیم تحت سونوگرافی واژینال سریال قرار گرفته و درمان آنها تا زمان رسیدن دو تا سه فولیکول تا قطر ۱۸-۱۷ میلی متر ادامه پیدا می کرد و با دیدن فولیکول بالغ در سونوگرافی واژینال، آمپول HCG (Chorimun 5000 IU Swiss, IBSA) ۱۰-۵ هزار واحد تجویز می شد و ۳۴-۳۶ ساعت بعد، استخراج تخمک (آسپیراسیون تخمک) تحت هدایت سونوگرافی واژینال زیر بیهوشی انجام می گرفت.

در رژیم آنتاگونیست (FLEXIBLE dose) در سیکل قبل از شروع درمان، به تمام بیماران روز پنجم پرودی قرص جلوگیری از بارداری با دوز پایین (OCP LD) داده شد و از روز ۲ سیکل، تزریق روزانه rFSH^۴ با دوز

³ recombinant FSH

⁴ recombinant FSH

¹ hydrosalpinx

² Poor responder

۱۵۰ واحد به بیماران داده شد و سپس رشد فولیکول-های تخمدان توسط سونوگرافی واژینال به صورت متناوب کنترل گردید. با دیدن فولیکول ۱۴-۱۲ میلی متری، آمپول آنتاگونیست GnRH ستروتاید ۰/۲۵ میلی گرم (Cetrolex, 0.25mg, Merk, France) روزانه به بیماران داده می شد و همزمان با تزریق آنتاگونیست، تزریق روزانه FSH نوترکیب یا (75IU MERK, Gonalf Italy) روزانه ۱۵۰ واحد به صورت زیرجلدی شروع و تا رسیدن ۳-۲ فولیکول به قطر ۱۷ میلی متر ادامه می یافت. سپس آمپول HCG ۱۰ هزار واحد تزریق و ۳۴-۳۶ ساعت بعد، استخراج تخمک (آسپیراسیون تخمک) تحت هدایت سونوگرافی واژینال زیر بیهوشی انجام می گرفت. در تمام بیماران، لقاح آزمایشگاهی به روش تلقیح داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) انجام و انتقال جنین در مرحله ۸-۶ سلولی ۷۲-۴۸ ساعت بعد از استخراج تخمک، تحت هدایت سونوگرافی ابدومینال انجام گردید.

در تمام مراحل انجام مطالعه، برای تمامی بیماران، اطلاعات به دست آمده شامل تعداد روزهای استفاده از آمپول گنادوتروپین (FSH نوترکیب)، کل دوز گنادوتروپین (FSH نوترکیب) مصرفی در طی سیکل، تعداد فولیکول های تخمدان در روز تجویز HCG، تعداد تخمک های استخراج شده، تعداد اووسیت های بارور شده و تعداد جنین منتقل شده، ثبت گردید.

در صورت بروز علائم بالینی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) ۳ روز بعد از استخراج تخمک و یا در صورتی که روز قبل از تجویز HCG در سونوگرافی تعداد فولیکول های کوچک (کمتر از ۱۲ میلی متر) و یا متوسط (۱۴-۱۲ میلی متر) بیشتر از ۱۰ عدد و یا تعداد فولیکول های بزرگ آنها بیشتر از ۱۵ عدد بود، انتقال جنین برای بیماران انجام نمی گرفت. حاملگی شیمیایی بیماران با انجام آزمایش BHCG، ۱۵ روز بعد از انتقال جنین تأیید و حاملگی بالینی با انجام سونوگرافی واژینال ۲ هفته بعد از آزمایش مثبت حاملگی تأیید شد. پیامد

اصلی بررسی شده شامل میزان حاملگی و نتایج بارداری در هر دو گروه و پیامدهای ثانویه شامل شیوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)، طول مدت تحریک با FSH نوترکیب، دوز کلی مصرف FSH نوترکیب، تعداد فولیکول های تخمدانی، تعداد تخمک های استخراج و بارور شده و تعداد جنین های منتقل شده بود.

داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و روش های آمار توصیفی شامل جداول فراوانی انجام شد. جهت بررسی نرمال بودن متغیرهای کمی از آزمون کولموگروف اسمیرنوف، جهت بررسی اهداف و سؤالات تحقیق از آزمون های آماری کی دو و دقیق فیشر برای دو گروه مستقل و یا معادل ناپارامتری آن یعنی آزمون من ویتنی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه که از اسفند سال ۱۳۹۲ تا شهریور سال ۱۳۹۴ بر روی ۱۰۰ بیمار نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) مراجعه کننده به مرکز نازایی میلاد مشهد و با هدف مقایسه اثر دو رژیم درمانی آگونیست و آنتاگونیست GnRH بر میزان حاملگی بالینی انجام شد، ۴ بیمار از گروه آنتاگونیست، جهت ادامه درمان امتناع نمودند و از مطالعه کنار گذاشته شدند و در نهایت مطالعه بر روی ۹۶ نفر انجام شد.

اطلاعات پایه بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک شامل سن، مدت نازایی، نوع نازایی، علل دیگر نازایی همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک و آزمایشات پایه هورمونی بیماران در دو گروه رژیم آگونیست و آنتاگونیست GnRH با هم مقایسه شد که نتایج آن در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- خصوصیات فردی و مشخصات پایه هورمونی در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست GnRH

متغیر	آگونیست (n=۵۰)	آنتاگونیست (n=۴۶)	سطح معنی داری
سن (سال)	۳۱±۴/۴۳	۲۹/۴۳±۴/۳۴	۰/۳۴۷
نازایی	اولیه (نفر) ثانویه (نفر)	۴۲ (۸۴) ۸ (۱۶)	۰/۴۷ ۰/۵۴
مدت نازایی اولیه (ماه)	۷۸/۰۹±۴۴/۶	۹۴/۲۴±۵۲/۸۱	۰/۲۲
مدت نازایی ثانویه (ماه)	۳۵/۲۵±۲۰/۳۹	۳۵/۲۵±۴۰/۳۴	۰/۳۵
علت نازایی	فاکتور مردانه همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک	۲۲ (۴۴)	۰/۲۳۴
تعداد (درصد)	فاکتور لوله‌ای همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک نازایی مردانه و لوله‌ای همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک سندرم تخمدان پلی کیستیک به تنهایی	۶ (۱۲) ۵ (۱۰) ۱۷ (۳۴)	۰/۵۲ ۰/۳۸ ۰/۲۷
(IU/l) FSH	۷/۲۸±۳/۲۷	۵/۹۴±۳/۱۱	۰/۰۷
(IU/l) LH	۶/۴۸±۴/۴	۷/۱±۳/۹۹	۰/۰۸۱
(μIU/ml) TSH	۱/۹۵±۰/۹۵	۲/۱۵±۱/۳۶	۰/۰۶۵
پرولاکتین (ng/ml)	۱۷/۵۴±۱۲/۴۷	۱۸/۴۷±۱۲/۸۵	۰/۰۹

نازایی مردانه و لوله‌ای همراه با سندرم تخمدان پلی-کیستیک نیز در گروه آگونیست ۵ نفر (۱۰٪) و در گروه آنتاگونیست ۲ نفر (۳٪) بود. بر اساس نتایج آزمون فیشر در مقایسه فراوانی علل نازایی شامل سندرم تخمدان پلی کیستیک به تنهایی (p=۰/۲۷)، نازایی مردانه همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک (p=۰/۲۳۴)، نازایی با فاکتور لوله‌ای همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک (p=۰/۵۲) و نازایی مردانه و لوله‌ای همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک (p=۰/۳۸)، در دو گروه، تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. میانگین FSH در گروه آگونیست ۷/۲۸±۳/۲۷ میلی واحد در میلی لیتر و در گروه آنتاگونیست ۵/۹۴±۳/۱۱ میلی واحد در میلی لیتر بود که بر اساس نتایج آزمون من ویتنی، تفاوت معناداری بین سطح FSH بیماران در دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۰۷). میانگین LH در گروه آگونیست ۶/۴۸±۴/۴ میلی واحد در میلی لیتر و در گروه آنتاگونیست ۷/۱±۳/۹۹ میلی واحد در میلی لیتر بود که بر اساس نتایج آزمون من ویتنی، تفاوت آماری معناداری بین سطح LH بیماران دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۰۸۱). میانگین TSH در گروه آگونیست ۱/۹۵±۰/۹۵ و در گروه آنتاگونیست ۲/۱۵±۱/۳۶ بود که بر اساس نتایج آزمون من ویتنی، تفاوت معناداری بین سطح TSH بیماران دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۰۶۵).

میانگین سن بیماران در گروه رژیم آگونیست GnRH، ۳۱±۴/۴۳ سال و در گروه رژیم آنتاگونیست GnRH، ۲۹/۴۳±۴/۳۴ سال بود که میانگین سن بیماران در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت (p=۰/۳۴۷). در مطالعه حاضر ۴۲ نفر (۸۴٪) از بیماران گروه آگونیست دارای نازایی اولیه و ۸ نفر (۱۶٪) دارای نازایی ثانویه بودند. میانگین مدت زمان نازایی اولیه ۷۸/۰۹±۴۴/۶ ماه و میانگین مدت زمان نازایی ثانویه ۳۵/۲۵±۲۰/۳۹ ماه بود. در گروه آنتاگونیست نیز ۴۱ بیمار (۸۹/۱٪) دارای نازایی اولیه و ۵ بیمار (۱۰/۹٪) دارای نازایی ثانویه بودند. میانگین مدت زمان نازایی اولیه در این گروه ۹۴/۲۴±۵۲/۸۱ ماه و میانگین مدت زمان نازایی ثانویه ۳۵/۲۴±۴۰/۳۴ ماه بود که بر اساس نتایج آزمون کای دو در مقایسه نوع نازایی اولیه (p=۰/۴۷) و ثانویه (p=۰/۵۴) و مدت نازایی اولیه (p=۰/۲۲) و ثانویه (p=۰/۳۵) در دو گروه، تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. فراوانی نازایی تنها به علت سندرم تخمدان پلی کیستیک در گروه آگونیست ۱۷ نفر (۳۴٪) و در گروه آنتاگونیست ۲۱ نفر (۴۵/۷٪) بود. فراوانی نازایی مردانه (عوامل نازایی خفیف) همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک در گروه آگونیست ۲۲ نفر (۴۴٪) و در گروه آنتاگونیست ۲۰ نفر (۴۳/۵٪) بود. فراوانی نازایی با فاکتور لوله‌ای همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک در گروه آگونیست ۶ نفر (۱۲٪) و در گروه آنتاگونیست ۳ نفر (۶/۵٪) بود. فراوانی

گنادوتروپین (FSH نوترکیب) مصرفی در طی سیکل در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست GnRH، با استفاده از آزمون من‌ویتنی مقایسه شد که از نظر آماری، بین دو گروه آگونیست و آنتاگونیست GnRH، از نظر تعداد روزهای استفاده از آمپول گنادوتروپین ($p=0/344$) و کل دوز گنادوتروپین مصرفی ($p=0/236$) تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول ۲).

میانگین سطح پرولاکتین در گروه آگونیست $17/54 \pm 12/47$ نانوگرم و در گروه آنتاگونیست $18/47 \pm 12/85$ نانوگرم بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، تفاوت آماری معناداری بین سطح پرولاکتین بیماران دو گروه مشاهده نشد ($p=0/09$). تعداد روزهای استفاده از آمپول گنادوتروپین (FSH نوترکیب) و کل دوز

جدول ۲- مقایسه طول مدت تحریک گنادوتروپین و کل دوز گنادوتروپین مصرفی در طی سیکل در دو گروه آگونیست و

آنتاگونیست GnRH

متغیر	گروه	آگونیست	آنتاگونیست	سطح معنی‌داری*
مدت تحریک گنادوتروپین (روز)	$9/28 \pm 2/1$	$9/28 \pm 2/1$	$9/92 \pm 2/0$	$0/344$
کل دوز گنادوتروپین مصرفی در طی سیکل (IU)	$13/02 \pm 427/5$	$13/02 \pm 427/5$	$1404/75 \pm 442/5$	$0/236$

* آزمون تی مستقل

میانگین تعداد تخمک‌های بارور شده در گروه آگونیست $8/28 \pm 4/51$ و در گروه آنتاگونیست $6/22 \pm 5/36$ بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، تعداد اووسیت‌های بارور شده در گروه آگونیست به‌طور معناداری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($p=0/019$).

میانگین تعداد جنین منتقل شده در گروه آگونیست $2/2 \pm 1/21$ و در گروه آنتاگونیست $2/3 \pm 1/68$ بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، تفاوت معناداری بین تعداد امبریو ترنسفر شده در دو گروه مشاهده نشد ($p=0/822$) (جدول ۳).

میانگین تعداد فولیکول‌های تخمدان در روز تجویز HCG در گروه آگونیست $19/12 \pm 8/18$ و در گروه آنتاگونیست $21/65 \pm 8/11$ بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، تفاوت معناداری بین تعداد فولیکول‌های تخمدان در روز تجویز HCG در دو گروه مشاهده نشد ($p=0/065$).

میانگین تعداد اووسیت‌های اسپیره شده در گروه آگونیست $14/26 \pm 6/04$ و در گروه آنتاگونیست $9/96 \pm 6/73$ بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، تعداد تخمک‌های استخراج شده در گروه آگونیست به‌طور معناداری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($p=0/001$).

جدول ۳- مقایسه فراوانی فولیکول‌های تخمدانی، تخمک‌های استخراج و بارور شده و جنین‌های منتقل شده در دو گروه

آگونیست و آنتاگونیست GnRH

متغیر	گروه	آگونیست	آنتاگونیست	سطح معنی‌داری*
تعداد فولیکول‌های تخمدان در روز تجویز HCG	$19/12 \pm 8/18$	$19/12 \pm 8/18$	$21/65 \pm 8/11$	$0/065$
تعداد اووسیت‌های اسپیره شده	$14/26 \pm 6/04$	$14/26 \pm 6/04$	$9/96 \pm 6/73$	$0/001$
تعداد اووسیت‌های بارور شده	$8/28 \pm 4/51$	$8/28 \pm 4/51$	$6/22 \pm 5/36$	$0/019$
تعداد امبریو ترنسفر شده	$2/2 \pm 1/21$	$2/2 \pm 1/21$	$2/3 \pm 1/68$	$0/822$

* آزمون تی مستقل

در گروه آگونیست به‌طور معناداری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($p=0/0001$) (جدول ۴).

فراوانی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در گروه آگونیست ۲۶ بیمار (۵۲٪) و در گروه آنتاگونیست ۸ بیمار (۱۷/۴٪) بود، لذا فراوانی OHSS

جدول ۴- آزمون کای دو برای مقایسه فراوانی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)

متغیر	گروه		مقدار احتمال*
	آگونیست	آنتاگونیست	
سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)	۲۶ (۰.۵۲)	۸ (۰.۱۷/۴)	$p=۰/۰۰۰۱^{**}$

*آزمون کای دو

میزان حاملگی شیمیایی در گروه آگونیست ۱۷ نفر (۰.۳۴) و در گروه آنتاگونیست ۱۳ نفر (۰.۲۸/۳) و میزان حاملگی بالینی در گروه آگونیست ۱۲ نفر (۰.۲۴) و در گروه آنتاگونیست ۹ نفر (۰.۱۹/۶) بود که فراوانی حاملگی شیمیایی (۰/۵۴۴) $p=۰/۵۴۴$ و حاملگی بالینی (۰/۶) $p=۰/۶$ در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت.

میزان حاملگی شیمیایی در گروه آگونیست ۱۷ نفر (۰.۳۴) و در گروه آنتاگونیست ۱۳ نفر (۰.۲۸/۳) و میزان حاملگی بالینی در گروه آگونیست ۱۲ نفر (۰.۲۴) و در گروه آنتاگونیست ۹ نفر (۰.۱۹/۶) بود که فراوانی حاملگی شیمیایی (۰/۵۴۴) $p=۰/۵۴۴$ و حاملگی بالینی (۰/۶) $p=۰/۶$ در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت.

جدول ۵- مقایسه فراوانی میزان حاملگی و عوارض حاملگی در دو گروه آگونیست و آنتاگونیست GnRH

متغیر	گروه		مقدار احتمال*
	آگونیست	آنتاگونیست	
حاملگی شیمیایی	۱۷ (۰.۳۴)	۱۳ (۰.۲۸/۳)	۰/۵۴۴
حاملگی بالینی	۱۲ (۰.۲۴)	۹ (۰.۱۹/۶)	۰/۶
چندقلویی	۲ (۰.۴)	۳ (۰.۶/۵)	۰/۶۶۸
سقط	۵ (۰.۱۰)	۴ (۰.۸/۷)	۱

*آزمون کای دو

در مطالعه حاضر میزان سقط و چندقلویی در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت (۰/۶۶۸, $p=۱$) که با نتایج سایر مطالعات نظیر کودوس و همکاران (۲۰۰۹)، ایکسایو و همکاران (۲۰۱۳)، کیمچی و همکاران (۲۰۱۲)، هایان لین و همکاران (۲۰۱۴) و دپالو و همکاران (۲۰۱۲) همخوانی داشت (۳، ۱۶-۱۳).

در مطالعه حاضر میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در گروه آنتاگونیست کمتر بود که چنین نتایجی در مطالعات کوئر و همکاران (۲۰۱۲)، کارزاوا و همکاران (۲۰۰۸) و اشرفی و همکاران (۲۰۰۵) نیز به دست آمده بود (۹، ۱۰، ۱۱) مطالعات متعددی پیشنهاد می کنند که رژیم آنتاگونیست ها، درمان مطمئن برای تحریک تخمک گذاری در بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) می باشند. در مطالعه حاضر تعداد روزهای استفاده از آمپول گنادوتروپین (FSH) نوترکیب و کل دوز گنادوتروپین (FSH) نوترکیب مصرفی در طی سیکل در دو گروه

بحث

در مطالعه حاضر که نتایج بارداری در ۹۶ بیمار سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) با پروتکل GnRH آگونیست بلندمدت و پروتکل آنتاگونیست GnRH بررسی شد، هر دو گروه از نظر ویژگی های فردی شامل سن، مدت نازایی، نوع نازایی، علل دیگر نازایی همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک و آزمایشات پایه هورمونی (TSH, LH, FSH) و PRL همگن بودند.

در مطالعه حاضر میزان حاملگی شیمیایی و بالینی در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت (به ترتیب $p=۰/۵۴۴$, $p=۰/۶$) که با مطالعه مانسینی و همکاران (۲۰۱۱) که در آن GnRH ۲۶۹ سیکل آنتاگونیست و ۳۰۳ سیکل آگونیست در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) مقایسه شدند و میزان حاملگی بین گروه ها تفاوت آماری قابل ملاحظه ای نداشت (۰/۰۶۱) $p=۰/۰۶۱$ (۸)، همخوانی داشت.

آگونیست و آنتاگونیست GnRH مشابه بود که با نتایج مطالعه کوئر و همکاران (۲۰۱۲) همخوانی داشت (۱۱)، ولی با نتایج مطالعه کودوس و همکاران (۲۰۰۹)، حسینی و همکاران (۲۰۱۰)، ایکسایو و همکاران (۲۰۱۳)، کیمچی و همکاران (۲۰۱۲)، هایان لین و همکاران (۲۰۱۴) و دپالو و همکاران (۲۰۱۲) همخوانی نداشت (۳، ۱۶-۱۲).

در مطالعه حاضر از نظر ویژگی‌های تعداد فولیکول‌های تخمدان در روز تجویز HCG، تفاوت معناداری بین تعداد فولیکول‌های تخمدان در روز تجویز HCG در دو گروه مشاهده نشد ($p=0/065$) که با نتایج مطالعه کودوس و همکاران (۲۰۰۹) و حسینی و همکاران (۲۰۱۰) (۸، ۱۲) همخوانی داشت، ولی با نتایج مطالعه ایکسایو و همکاران (۲۰۱۳) همخوانی نداشت و در مطالعه ایکسایو، تعداد فولیکول‌های تخمدان در روز تجویز HCG در گروه آگونیست بیشتر بود (۱۳).

در مطالعه حاضر میانگین تعداد تخمک‌های استخراج شده و تعداد تخمک‌های بارور شده در گروه آگونیست به‌طور معناداری بیشتر از گروه آنتاگونیست بود ($p=0/01$, $p=0/019$) که با نتایج مطالعه کودوس و همکاران (۲۰۰۹) و حسینی و همکاران (۲۰۱۰) همخوانی داشت (۳، ۱۲)، ولی با نتایج مطالعه ایکسایو و همکاران (۲۰۱۳) همخوانی نداشت (۱۳).

در مطالعه حاضر میانگین تعداد جنین منتقل شده در گروه آگونیست و در گروه آنتاگونیست تفاوت آماری معناداری نداشت ($p=0/822$) (جدول ۳) که با نتایج

سایر مطالعات نظیر کودوس و همکاران (۲۰۰۹)، حسینی و همکاران (۲۰۱۰)، ایکسایو و همکاران (۲۰۱۳)، کیمچی و همکاران (۲۰۱۲)، هایان لین و همکاران (۲۰۱۴) و دپالو و همکاران (۲۰۱۲) همخوانی داشت (۳، ۱۶-۱۲).

نتیجه‌گیری

نتایج باروری در استفاده از پروتکل GnRH آنتاگونیست مشابه با پروتکل GnRH آگونیست بود، ولی میزان کمتر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در پروتکل GnRH آنتاگونیست، آن را به گزینه‌ای مناسب جهت تحریک تخمدان در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) معرفی می‌نماید، البته جهت کسب نتایج دقیق‌تر، نیاز به کارآزمایی بالینی در جمعیت وسیع‌تر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر منتج از پایان‌نامه شماره ۹۲۲۳۳۴ می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاران محترم سرکار خانم شفیقی به‌خاطر کمک در اجرای طرح در مرکز نازایی میلاد، سرکار خانم حسینی به‌خاطر راهنمایی و کمک در تهیه و جمع‌آوری اطلاعات بیماران، جناب آقای دکتر عطاران به‌خاطر اطلاعات امبریولوژی و همچنین از دانشگاه علوم پزشکی مشهد به‌خاطر حمایت مالی از این طرح، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod* 2010; 25(3):683-9.
2. Onofriescu A, Bors A, Luca A, Holicov M, Onofriescu M, Vulpoi C. GnRH antagonist IVF protocol in PCOS. *Curr Health Sci J* 2013; 39(1):20-5.
3. Kdous M, Chaker A, Bouyahia M, Zhioua F, Zhioua A. Increased risk of early pregnancy loss and lower live birth rate with GNRH antagonist vs. long GNRH agonist protocol in PCOS women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Tunis Med* 2009; 87(12):834-42.
4. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013; 6(12):1-13.
5. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27(2-3):121-8.

6. Abuzeid MI, Mitwally M, Abuzeid YM, Bokhari HA, Ashraf M, Diamond MP. Early initiation of gonadotropin-releasing hormone antagonist in polycystic ovarian syndrome patients undergoing assisted reproduction: randomized controlled trial ISRCTN69937179. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(11):1193-202.
7. Aubuchon M, Burney RO, Schust DJ, Yao MW. Infertility and assisted reproductive technology. In: Novak F, editor. *Berek & Novaks gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. P. 1133-89.
8. Mancini F, Tur R, Martinez F, Coroleu B, Rodríguez I, Barri PN. Gonadotrophin-releasing hormone-antagonists vs long agonist in in-vitro fertilization patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(3):150-5.
9. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, Safranow K, Brelik P. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25(8):365-74.
10. Ashrafi M, Moini A, Mohammadzadeh A, Ezabadi Z, Zafarani F, Baghestani AR. A comparative study of GnRH antagonist and GnRH agonist in PCO patients undergoing IVF/ICSI cycles. *Iran J Reprod Med* 2005; 3(1):14-8.
11. Kaur H, Krishna D, Shetty N, Krishnan S, Srinivas M, Rao KA. A prospective study of GnRH long agonist versus flexible GnRH antagonist protocol in PCOS: Indian experience. *J Hum Reprod Sci* 2012; 5(2):181-6.
12. Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(3):605-10.
13. Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: a systematic review and meta analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(3):187-91.
14. Kim CH, Moon JW, Kang HJ, Ahn JW, Kim SH, Chae HD, et al. Effectiveness of GnRH antagonist multiple dose protocol applied during early and late follicular phase compared with GnRH agonist long protocol in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Clin Exp Reprod Med* 2012; 39(1):22-7.
15. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs. *PloS One* 2014; 9(3):e91796.
16. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10(1):26.
- 17.