

مقایسه اثر تریگر اوولاسیون HCG و توأم HCG و

اکسی توسین بر ایجاد حاملگی بیو کمیکال

دکتر شهناز نظام دوست^۱، دکتر فرحناز فرزانه^{۲*}

۱. رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ نازایی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۰۶

خلاصه

مقدمه: ناباروری به صورت عدم حاملگی پس از یک سال تماس جنسی بدون استفاده از هیچ گونه روش پیشگیری، تعریف می‌شود. با توجه به وسعت زیاد و جمعیت بالای استان سیستان و بلوچستان و مراجعات بسیار زیاد بیماران به مرکز نازایی در بیمارستان علی‌بن‌ابی طالب، مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو شیوه درمانی تحریک تخمک‌گذاری (یک گروه HCG و گروه دیگر HCG به همراه اکسی توسین) جهت درمان ناباروری در زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری انجام شد. **روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۱۰۰ زن نابارور مبتلا به نازایی مراجعه‌کننده به کلینیک زنان و زایمان بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) شهر زاهدان انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی دریافت‌کننده HCG و دریافت‌کننده HCG به علاوه اکسی توسین تقسیم شدند و میزان بارداری بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کای اسکوتر و تی مستقل یا من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه بر اساس نتایج آزمون کای اسکوتر، فراوانی باروری در گروه دریافت‌کننده توأم HCG و اکسی توسین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت‌کننده HCG به تنهایی بود ($p=0/016$). **نتیجه‌گیری:** استفاده همزمان اکسی توسین با HCG باعث افزایش معنی‌دار میزان بارداری می‌گردد.

کلمات کلیدی: اکسی توسین، ایندکشن اوولاسیون، میزان حاملگی، HCG، IUI

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فرحناز فرزانه؛ مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

تلفن: ۰۵۴-۳۳۲۹۵۷۱۵؛ پست الکترونیک: Farahnaz1826@yahoo.com

مقدمه

ناباروری به صورت عدم حاملگی پس از ۱۲ ماه یا بیشتر از تماس جنسی زمان بندی شده محافظت نشده، تعریف می شود (۱). ناباروری یکی از مشکلات شایع جوامع بشری است که بر اساس نتایج یک آنالیز سیستماتیک بزرگ (۲۰۱۲)، تقریباً ۵۲/۶-۴۵ میلیون زوج (به طور میانگین ۴۸/۵ میلیون زوج) در سراسر جهان از این مشکل رنج می برند (۲).

فاکتورهای زنانه، شایع ترین علل ناباروری بوده که از بین این فاکتورها، اختلالات تخمک گذاری، شایع ترین علت ناباروری با فاکتور زنانه می باشد.

تحریک تخمک گذاری، درمان اصلی برای اختلالات تخمک گذاری بوده و در موارد ناباروری بدون توجیه و اختلال فاکتور مردانه ضعیف، تحریک تخمک گذاری به همراه IUI¹، درمانی مؤثر می باشد که تعداد اووسیت ها و نیز تعداد اسپرم های متحرک را افزایش داده و فاکتور سرویکال را نیز برطرف می کند (۳).

استراتژی های مختلفی جهت القای تخمک گذاری در زنان فاقد تخمک گذاری مقاوم به کلومیفن سیترات که ترشح فورانی LH خودبه خودی در این بیماران رخ نمی دهد به کار رفته است و تحریک مستقیم تخمدان با HCG یک ترکیب مناسب می باشد. آمپول HCG شبیه هورمون LH بوده و جهت القای اوولاسیون به عنوان جایگزین برای LH به کار می رود (۴).

اکسی توسین، یک نوروپپتید است که در سیستم هیپوتالاموس - نوروهیپوفیزیال تولید شده و نقش آن در زایمان و شیردهی به خوبی مشخص است. برخی مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی نشان داده اند که اکسی توسین باعث القای فعالیت های انقباضی در ناحیه پری آپیکال فولیکول های پیش اوولاتوری شده و می تواند باعث القای تخمک گذاری شود (۵).

با توجه به وسعت زیاد و جمعیت بالای استان سیستان و بلوچستان و مراجعات بسیار زیاد بیماران به مرکز نازایی در بیمارستان علی بن ابیطالب، مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو شیوه درمانی تحریک تخمک گذاری (یک گروه HCG و گروه دیگر HCG به همراه اکسی توسین)

جهت درمان ناباروری در زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۱۰۰ زن نابارور (۵۰ نفر در هر گروه) مبتلا به نازایی مراجعه کننده به کلینیک زنان و زایمان بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) شهر زاهدان انجام شد. حجم نمونه با توجه به مطالعات گذشته مانند مطالعه مهرتورا و همکاران (۲۰۱۴)، سیدملی و همکاران (۲۰۱۲) و جاودانی و همکاران (۲۰۱۷) و با در نظر گرفتن $P_1=0/04$ (در گروه HCG)، $P_2=0/15$ (در گروه HCG به علاوه اکسی توسین)، $\alpha=0/05$ و $\beta=0/2$ ، ۱۰۰ نفر در نظر گرفته شد (۸-۵).

معیارهای ورود به مطالعه شامل تمامی بیماران نابارور ۴۰-۱۸ ساله با اختلال عملکرد تخمدانی، نرمال بودن تست های عملکرد تیروئیدی و آنالیز مایع سمن نرمال (یا با اختلالات خفیف) و دارای حداقل یک لوله فالوپ سالم و حفره رحمی نرمال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: داشتن پولیپ اندومتریال، داشتن آنومالی لوله ای و رحمی، اختلال مایع سمن در حد متوسط تا شدید از نظر تعداد، حرکت و شکل اسپرم و عدم تمایل به شرکت در مطالعه بود.

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی دریافت کننده HCG و دریافت کننده HCG به علاوه اکسی توسین تقسیم شدند؛ به طوری که روزهای زوج برای گروه HCG به علاوه اکسی توسین و روزهای فرد برای گروه HCG تعیین گردید.

بیماران با داشتن شرایط ورود به مطالعه در روز ۳-۵ سیکل قاعدگی بعد انجام سونوگرافی ترانس واژینال و در صورت نرمال بودن تخمدان ها تحت رژیم درمانی با کلومیفن سیترات یا لتروزول تولید شرکت داروپخش - گنادوتروپین شرکت کارما یا سینال اف قرار گرفتند. سپس ۵ روز پس از قطع لتروزول و یا کلومیفن سیترات، سونوگرافی ترانس واژینال انجام و در صورتی که تخمدان تعداد ۵-۲ فولیکول با اندازه بیش از ۱۸-۱۷ میلی متر داشت، در گروه مورد آمپول HCG ۵۰۰۰ واحد (تولید

¹ Intra Uterine Insemination

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کای دو اسکوتر و تی مستقل یا من‌ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ زن نابارور (۵۰ نفر در هر گروه) دارای شرایط ورود مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/778$). جهت مقایسه میانگین مدت زمان ناباروری در دو گروه از آزمون من ویتنی یو استفاده شد که بر اساس نتایج آن، میانگین مدت زمان ناباروری در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/096$) (جدول ۱).

شرکت سینال اف) به همراه آمپول اکسی‌توسین (۵ واحد تولید شرکت کاسپین تأمین) هر دو به صورت عضلانی و در گروه کنترل آمپول HCG ۵۰۰۰ واحد (تولید شرکت سینال اف) به تنهایی و به صورت عضلانی تزریق می‌شد و سپس IUI انجام و یا توصیه به نزدیکی برنامه‌ریزی شده می‌شد و در نهایت ۱۴ روز بعد از انجام IUI، میزان حاملگی بیوکمی‌کال با کمک مثبت شدن تست BHCG سرم سنجیده شد. از تمام افراد شرکت‌کننده در مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی و شفاهی گرفته شد و این طرح مورد تأیید کمیته اخلاق با کد اخلاق IR.ZAUMS.REC.1397.256 و IRCT20180307038987N1 دانشگاه علوم پزشکی زاهدان قرار گرفت.

جدول ۱- مقایسه میانگین سنی و مدت زمان ناباروری بیماران در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	HCG	اکسی‌توسین + HCG	سطح معنی‌داری
مدت زمان ناباروری		۳±۳/۴	۹/۷±۲/۳	۰/۰۹۶
میانگین سن		۱/۳±۵/۲۹	۴/۶±۵/۲۹	۷۷۹/۰

*آزمون من ویتنی یو

اکسی‌توسین به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت‌کننده HCG به‌تنهایی بود ($p=0/016$) (جدول ۲).

در این مطالعه بر اساس نتایج آزمون کای اسکوتر، فراوانی باروری در گروه دریافت‌کننده توأم HCG و

جدول ۲- مقایسه میزان حاملگی در دو گروه مورد مطالعه

سطح معنی‌داری	حاملگی		گروه
	مثبت	منفی	
۰/۰۱۶	۲۱ (۴۲)	۲۹ (۵۸)	HCG
	۳۳ (۶۶)	۱۷ (۳۴)	HCG + اکسی‌توسین

اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

معنی‌داری بیشتر از گروه دریافت‌کننده HCG به‌تنهایی بود (۶۶٪ در مقابل ۴۲٪).

در مطالعه سیاح ملی و همکاران (۲۰۱۲) در تبریز که بر روی ۱۷۷ بیمار زن مبتلا به نازایی انجام شد، بیماران به ۵ گروه تقسیم و جهت تلقیح اوولاسیون تحت درمان قرار گرفتند. گروه اول تحت لتروزول به‌همراه HCG، گروه دوم لتروزول به‌همراه اکسی‌توسین، گروه سوم HCG و اکسی‌توسین، گروه چهارم کلومیفن سترات به‌همراه اکسی‌توسین و گروه پنجم تحت درمان با

بحث

ناباروری به‌صورت عدم حاملگی پس از یک‌سال تماس جنسی محافظت نشده تعریف می‌شود. در مطالعه حاضر که با هدف مقایسه اثر تریگر اوولاسیون HCG و توأم HCG و اکسی‌توسین بر ایجاد حاملگی بیوکمی‌کال انجام شد، ۱۰۰ زن نابارور (۵۰ نفر در هر گروه) مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین مدت زمان ناباروری در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی باروری در گروه دریافت‌کننده توأم HCG و اکسی‌توسین به‌طور

کلومیفن سیترات به همراه HCG قرار گرفتند. در نهایت میزان بارداری در گروهی که تحت درمان با لتروزول و اکسی توسین یا HCG قرار گرفتند، به طور چشم گیری بالاتر بود (۵).

جاودانی و همکاران (۲۰۱۷) در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران، ۱۵۰ زن مبتلا به نازایی و سندرم تخمدان پلی کیستیک و مقاوم به درمان کلومیفن سیترات را به سه گروه تقسیم و گروه اول ۵ واحد اکسی توسین، گروه دوم ۱۰۰۰۰ واحد HCG و گروه سوم هر دو دارو را دریافت کردند. در نهایت ۱۲۲ بیماری که مطالعه را به پایان رساندند، هیچ گونه تفاوتی چه در میزان اوولاسیون و چه در تعداد فولیکول های آزاد شده نداشتند (۶). در مطالعه مهرترا و همکاران (۲۰۱۴) در کشور انگلستان که جهت مقایسه اوولاسیون و تحریک آن توسط اکسی توسین و HCG انجام گرفت، از میان ۱۰۰ زن مبتلا به نازایی فاقد تخمک گذاری، یک گروه ۵۰ نفره تحت درمان کلومیفن سیترات به همراه اکسی توسین و ۵۰ نفر دیگر کلومیفن به همراه HCG دریافت کردند. در نهایت هیچ تفاوت معناداری در دو گروه از نظر غلظت پروژسترون خونی، تعداد فولیکول های آزاد شده، میانگین اندازه فولیکول ها و میزان اوولاسیون در سه فاز مشاهده نگردید. احتمال باروری در گروه مصرف کننده اکسی توسین بیشتر بود (۷). در مطالعه جاودانی مسرور و همکار (۲۰۱۸) در تهران که به مقایسه اثر HCG و اکسی توسین بر روی اوولاسیون در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداختند و ۱۵۰ زن مورد ارزیابی قرار گرفتند، میزان اوولاسیون یا تعداد فولیکول ها بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (۸).

در مطالعه بهنود و همکاران (۲۰۱۹) در زاهدان که به

بررسی اثر داروها و گنادوتروپین در بیماران PCOD پرداختند و از HCG ۵۰۰۰ واحد به عنوان تریگر اوولاسیون استفاده کردند، میزان حاملگی بالایی با لتروزول گزارش شد (۹). در مطالعه فرزانه و همکاران که ضخامت اندومتر و الگوی آن را در بیماران بررسی و HCG را به عنوان تحریک کننده تخمک گذاری استفاده کردند، ارتباط معنی داری بین الگوی آندومتر سه لایه با ضخامت آندومتر بیشتر از ۷/۵ میلی متر گزارش کردند (۱۰-۱۳).

به طور کلی از مقایسه نتایج مطالعات مختلف به نظر می رسد که مصرف همزمان اکسی توسین با HCG باعث افزایش میزان بارداری می گردد. با توجه به اهمیت ناباروری و همچنین با در نظر گرفتن محدودیت مطالعات انجام شده در این زمینه، توصیه می شود جهت بررسی بیشتر این موضوع، مطالعات بیشتری با حجم نمونه بزرگ تری انجام شود. همچنین توصیه می شود جهت افزایش میزان بارداری در زنانی که تحت درمان نازایی قرار می گیرند، از اکسی توسین در کنار HCG استفاده گردد.

نتیجه گیری

استفاده همزمان اکسی توسین با HCG باعث افزایش معنی دار میزان بارداری می گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد IR.ZAUMS.REC.1397. IRCT20180307038988N1 256, از کمیته اخلاق دانشگاه می باشد. بدین وسیله از کلیه همکاران و بیمارانی که در اجرای این طرح همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99(1):63.
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9(12):e1001356.
3. Fouda M, Sayed AM. Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:84.
4. Sayyah Melli M, Tagavi S, Alizadeh M, Ghojazadeh M, Kazemi Sheshvan M. Comparison the Effect of Oxytocin and Human Chorionic Gonadotropin on Ovulation. *Journal of Medical Sciences* 2007; 7(7):1126-1134.
5. Sayyah-Melli M, Ouladsahebmadarek E, Tagavi S, Mostafa Garabaghi P, Alizadeh M, Ghojazadeh M, et al. Effect of oxytocin (OT) and OT plus human chorionic gonadotropin (hCG), in cycles induced by letrozole or clomiphene citrate (CC). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012; 6(28):2112-2118.
6. Javedani M, Aerabshaybani H, Ahmadi Sh, Rashidi M, Morteza pour M. Comparison of Human Chorionic Gonadotropin and Oxytocin Efficiency in Induction of Ovulation and Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome Admitted at Akbarabadi Hospital from 2013 to 2016. *Der Pharmacia Lettre* 2017; 9(3):50-56.
7. Mehrotra S, Singh U, Gupta HP, Tandon I, Saxena P. A prospective double blind study comparing the effects of oxytocin and human chorionic gonadotrophin as trigger for ovulation. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(1):13-6.
8. Javedani Masrou M, Azad Z. A comparison of the effects of human chorionic gonadotropin and oxytocin on ovulation in PCOS patients from 2015 until 2018. *Acta Medica Mediterranea* 2018; 34:1757.
9. Behnoud N, Farzaneh F, Ershadi S. The Effect of Clomiphene Citrate versus Letrozole on Pregnancy Rate in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences* 2019; 6(3):335-340.
10. Behnoud N, Rezaei R, Esform E, Farzaneh F. The Relationship between Endometrial Thickness and Endometrial Pattern with Pregnancy Rate Based on Positive Serum Beta-Human Chorionic Gonadotropin. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2019; 7(3):400-403.
11. Teimoori B, Esmaeilpoor M, Khaefi Ashkezari A, Farzaneh F. Comparison of induction abortion in the first trimester using misoprostol alone and misoprostol with estrogen priming. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2019; 7(3):404-407.
12. Farzaneh F, Khalili M. Prevalence of celiac in infertile women due to unexplained infertility. *La Prensa Medica Argentina* 2019; 105(2):1000350.
13. Teimoori B, Farzaneh F. Case Report: Splenectomy Due to Splenic Rupture after Caesarian Section. *La Prensa Medica Argentina* 2018; 104(1).