

# بررسی تأثیر تزریق داخل رحمی فاکتور محرک گرانولوسیت (G-CSF) بر میزان موفقیت تزریق داخل رحمی اسپرم

دکتر فرانک جلیوند<sup>۱</sup>، دکتر الهام مصطفوی‌راد<sup>۲</sup>، دکتر فریبا کهنمویی<sup>۱</sup>، دکتر حامد زندیان<sup>۳</sup>، دکتر شهلا فرضی‌پور<sup>۱\*</sup>

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۲. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۳. دانشیار سیاست‌گذاری سلامت، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۴

## خلاصه

**مقدمه:** IUI یا تزریق اسپرم شسته شده به درون حفره رحم، یکی از روش‌های کمک باروری می‌باشد که کاربرد بسیار گسترده‌ای در درمان ناباروری یافته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تزریق داخل رحمی فاکتور محرک گرانولوسیت (G-CSF) بر میزان موفقیت IUI در بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام گرفت.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۹۹-۱۳۹۸ بر روی ۱۰۰ زن نابارور با نازایی اولیه که جهت انجام IUI به مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل مراجعه کردند، انجام شد. افراد به‌صورت کاملاً تصادفی به دو گروه ۵۰ نفره مداخله و کنترل تقسیم شدند. جهت تحریک تخمک‌گذاری برای زنان هر دو گروه، کلومیفن سیترات از روز سوم تا پنجم قاعدگی با دوز ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۵ روز و آمپول‌های گنادوتروپین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم در روزهای ۷ و ۹ تجویز شده و بعد از حصول حداقل یک فولیکول با قطر ۲۰ میلی‌متر یا بیشتر، آمپول HCG برای بلوغ نهایی اووسیت تزریق گردید. در گروه مداخله علاوه بر اقدامات قبلی در روز تزریق HCG، ۱۰۰ میکروگرم G-CSF داخل رحم با کاتتر IUI تزریق و سپس ۳۶ ساعت بعد عمل IUI انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) انجام شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میزان موفقیت IUI بر اساس تست  $\beta$ HCG در گروه مورد ۲۰٪ و در گروه شاهد ۴٪ بود که بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری در میزان بارداری موفق مشاهده گردید ( $p=0/028$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد تجویز G-CSF در مقایسه با عدم درمان، شانس بارداری را بهبود می‌بخشد.

**کلمات کلیدی:** تزریق اسپرم داخل رحم، فاکتور محرک گرانولوسیت، ناباروری

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شهلا فرضی‌پور؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران. تلفن: ۰۴۵-۳۳۵۳۴۶۷۹، پست الکترونیک: sh.farzipour2019@gmail.com

## مقدمه

حاملگی و تولید مثل، یکی از اصلی‌ترین نیازهای زنان به‌شمار می‌رود و موجب احساس تمامیت و کمال در زن می‌گردد. نازایی و برآورده نشدن این نیاز اثرات اجتماعی، بیولوژیکی، اقتصادی و روانی بسیار دارد که منجر به بحران و بروز دوره‌هایی از افسردگی و اضطراب می‌گردد (۱). نازایی، یکی از مشکلات اجتماعی و اقتصادی خانواده‌ها محسوب می‌شود که در حدود ۱۵-۱۰٪ زوجین را درگیر می‌کند. در جوامع در حال توسعه با افزایش سن ازدواج و مشکلات دیگر همراه، اضافه شدن هزینه‌های درمان نازایی، بار مضاعفی بر دوش خانواده‌ها تحمیل می‌کند. بنابراین ارائه روش‌های جدید درمانی و کاهش مراجعات زوجین نازا و در نتیجه کاهش فشار روانی و مالی، یکی از وظایف اصلی متولیان سلامت و پزشکان درگیر در این حیطه است. علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه تکنیک‌های بالینی و آزمایشگاهی از جمله روش‌های تحریک اوولاسیون و تکنیک‌های انتقال رویان شامل روش IVF، هنوز میزان موفقیت حاملگی در حد ۳۰٪ باقی‌مانده است. تخمین زده می‌شود که بیش از نیمی از موارد حاملگی‌های ناموفق در این شرایط، مربوط به عامل لانه‌گزینی رویان در رحم باشد که این امر در مورد شکست‌های مکرر لانه‌گزینی بیشتر به چشم می‌خورد (۲، ۳). در طول ۳۰ سال گذشته، میزان ناباروری افزایش یافته است که به‌علت افزایش شیوع عفونت‌های آمیزشی و تغییرات فردی جمعیت می‌باشد. شیوع باروری بسته به سن از ۷٪ تا ۲۷٪ متغیر می‌باشد. در ایران نیز شیوع بالای ناباروری به یکی از مشکلات جامعه تبدیل شده است؛ به‌طوری‌که در مطالعه وحیدی و همکاران (۲۰۰۹) در ایران، شیوع آن را ۲۴/۹٪ گزارش نمودند (۴). IUI به‌دلیل هزینه پایین و کم‌تهاجمی بودن آن، به‌عنوان اولین اقدام برای درمان ناباروری انتخاب می‌شود. این روش همراه با تحریک بیش از حد کنترل شده تخمدانی به‌طور وسیعی برای درمان ناباروری با علل سرویکال، عامل مردانه، اختلال تخمک‌گذاری، آندومترئوز خفیف که لوله‌های فالوپ را درگیر نکرده باشد و در ناباروری با علت نامشخص استفاده شده است (۵). تعدادی از زوجین بدون علت

مشخص نابارور هستند. در اکثر این زوجین نیز جنین قابل انتقال به رحم با روش IVF<sup>۱</sup> حاصل می‌شود، ولی پس از انتقال جنین به داخل رحم، لانه‌گزینی اتفاق نمی‌افتد. مطالعات متعددی تلاش داشته‌اند تا با بکارگیری عوامل فارماکولوژیک، قابلیت پذیرش رحمی را افزایش دهند که از آن جمله می‌توان به عامل تحریک کننده تشکیل کلنی (CSF)<sup>۲</sup> اشاره نمود (۹-۶)، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تزریق داخل رحمی G-CSF بر میزان موفقیت و بارداری بالینی در IUI در بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام گرفت.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک‌سوکور از مهر ماه سال ۱۳۹۸ تا شهریور ماه ۱۳۹۹ بر روی زنان با ناباروری بدون علت مشخص (ثانویه/ اولیه) مراجعه کننده به مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل در مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام شد. برای انجام این تحقیق، مجوز کمیته اخلاق زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با شماره IR.ARUMS.REC.1398.286 کسب گردید. جامعه آماری شامل تمام زنان با ناباروری بدون علت مشخص (ثانویه/ اولیه) مراجعه کننده به مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل بودند. برخی از زنان سابقه IUI ناموفق داشته و برخی اولین ویزیت IUI شان بود. حجم نمونه بر اساس شیوع ناباروری بدون علت (۱۵٪) بر مبنای فرمول حجم نمونه  $Z_{1-\alpha/2}^2 pq/d^2$  و با لحاظ ضریب خطا (۰/۰۴)، برابر ۴۰ نفر بود که در این مطالعه ۵۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شدند. افراد به‌صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مساوی ۵۰ نفره تقسیم شدند؛ بدین‌صورت که دو سری کارت رنگی به دو رنگ مختلف از هر کدام ۵۰ تا چاپ و در پاکت در بسته، به هر نفر تصادفی اختصاص داده شد و زنان بر اساس رنگ کارت، به دو گروه مورد مطالعه تخصیص یافتند. زنان مورد مطالعه اطلاعی از رنگ

<sup>1</sup> In vitro fertilization

<sup>2</sup> Colony stimulating factor

انحراف معیار بیان شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) انجام شد. بر اساس نتایج آزمون کولموگروف اسمیرنوف، متغیرهای مدت ناباروری، مدت ازدواج، تعداد فولیکول و ضخامت آندومتر دارای توزیع غیرنرمال و سن و BMI، دارای توزیع نرمال بودند. جهت مقایسه دو گروه در داده‌های دارای توزیع غیرنرمال از آزمون من ویتنی و برای داده‌های دارای توزیع نرمال از آزمون تی مستقل استفاده شد. در خصوص نتایج سونوگرافی و  $\beta$ HCG نیز از آزمون کای دو استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از لحاظ محل سکونت، ۴۸ نفر (۹۶٪) از بیماران مورد بررسی ساکن شهر و تنها ۲ نفر (۴٪) ساکن روستا بودند. ۳۵ نفر (۷۰٪) از بیماران فاقد سابقه زایمان قبلی بودند که این میزان در گروه مورد ۳۳ نفر (۶۶٪) و در گروه شاهد ۳۷ نفر (۷۴٪) به‌دست آمد. در گروه مورد، ۱۷ بیمار (۳۴٪) و در گروه شاهد ۱۳ بیمار (۲۶٪) سابقه تولد نوزاد داشتند. در گروه مورد، ۴۰ نفر (۸۰٪) از بیماران تست  $\beta$ HCG منفی داشتند و میزان منفی بودن این تست در گروه شاهد ۴۸ نفر (۹۶٪) بود. بر اساس نتایج مطالعه، میزان بارداری موفق در گروه مورد ۱۰ نفر (۲۰٪) و در گروه شاهد ۲ نفر (۴٪) بود که بر اساس نتایج آزمون فیشر، میزان باروری در گروه مورد به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ( $p=0/028$ ). میانگین مدت ازدواج افراد مورد مطالعه  $6/50 \pm 4/19$  سال بود که میانگین آن در گروه مورد  $6/94 \pm 4/48$  سال و در گروه شاهد  $6/06 \pm 3/87$  سال بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، اختلاف آماری معنی‌داری بین مدت ازدواج و میزان موفقیت درمان در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد ( $p=0/028$ ) (جدول ۱).

کارت و نحوه تخصیص نداشتند. قبل از انجام مطالعه از همه بیماران رضایت‌نامه جهت شرکت در مطالعه اخذ گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان نازا با سابقه ناباروری با علت نامشخص (اولیه/ثانویه)، مراجعه به مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و رضایت جهت انجام IUI و معیارهای خروج از مطالعه شامل: سیکل‌های نامنظم قاعدگی، سابقه مصرف سیگار توسط بیمار، سابقه عفونت‌های لگنی و بروز عوارض غیرقابل تحمل در طی درمان، نارسایی کلیه، نوتروپنی مزمن، سرطان، پنومونی و عدم تحمل مادرزادی فروکتوز، سابقه جراحی رحم هیدروسالپینکس و اندومتریوز بود. موردی از سقط مکرر و سندرم آنتی فسفولیپید در این مطالعه نبود. جهت تحریک تخمک‌گذاری، کلومیفن سیترات از روز سوم تا پنجم قاعدگی با دوز ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۵ روز و آمیول‌های گنادوتروپین با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم در روزهای ۷ و ۹ تجویز شد و بعد از حصول حداقل یک فولیکول با قطر ۲۰ میلی‌متر یا بیشتر، ۵۰۰۰ دوز واحد آمپول HCG برای بلوغ نهایی اووسیت تزریق گردید و در گروه مداخله علاوه بر اقدامات قبلی در روز تزریق HCG، ۱۰۰ میکروگرم G-CSF داخل رحم با کاتتر IUI تزریق شد و سپس ۳۶ ساعت بعد، عمل IUI انجام گرفت. ۲ هفته بعد،  $\beta$ HCG چک شد و در صورت مثبت بودن، سونوگرافی واژینال ۳ هفته بعد از مثبت شدن  $\beta$ HCG انجام شد و در انتها میزان موفقیت سیکل مورد ارزیابی قرار گرفت. در گروه شاهد نیز تمامی اقدامات انجام گرفته در گروه مورد به‌غیر از انفوزیون داخل رحمی G-CSF انجام شد و به‌جای G-CSF، از درمان روتین ناباروری استفاده شد. اطلاعات حاصل به‌وسیله چک‌لیست متناسب با اهداف مطالعه جمع‌آوری و مورد آنالیز آماری قرار گرفت. اطلاعات مربوط به سن، مدت ناباروری، BMI، تعداد فولیکول و ضخامت آندومتر به‌صورت میانگین  $\pm$

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای مدت ازدواج و دفعات IUI در بین دو گروه مورد مطالعه

متغیرها	گروه		سطح معنی داری
	مورد	شاهد	
مدت ازدواج (سال)	۶/۹۴±۴/۴۸	۶/۸±۶/۳	۰/۲۹
دفعات IUI	۰/۴۴±۰/۱	۰/۴۶±۰/۲	۰/۸۹
سن (سال)	۲۸/۹۴±۵/۸	۳۰/۳±۶/۹	۰/۲۸
ساکن شهر	۴۹ (٪۹۸)	۴۷ (٪۹۴)	۰/۳
سابقه زایمان قبلی (تولد نوزاد)	۱۷ (٪۳۴)	۱۳ (٪۲۶)	۰/۵۳
میزان موفقیت IUI	۱۰ (٪۲۰)	۲ (٪۴)	۰/۰۲۸

سال قرار داشتند. فراوانی بیماران به تفکیک گروه‌ها و رده سنی در شکل ۳ ارائه گردیده است. همچنین نتایج مقایسه میزان موفقیت IUI در گروه مورد و شاهد بر حسب رده سنی در جدول ۲ آورده شده است. بر اساس نتایج آزمون فیشر، پیامد درمانی در گروه‌های مورد و شاهد، در رده سنی زیر ۳۵ سال اختلاف آماری معنی-داری با هم داشتند ( $p=۰/۰۳۱$ ) (جدول ۲).

نتایج مربوط به جهت مقایسه میزان موفقیت IUI در گروه مورد و شاهد بر اساس رده سنی نشان داد که میانگین سنی بیماران  $۲۶/۶۳±۶/۳۸$  سال بود. حداقل سن ۱۷ و حداکثر ۳۵ سال بود. برای مقایسه میزان موفقیت IUI در بازه‌های سنی، بیماران در دو گروه کمتر ۳۵ سال و بالای ۳۵ سال طبقه‌بندی شدند که طبق نتایج ۴۰ نفر (٪۸۰) بیماران در گروه کمتر از ۳۵

جدول ۲- توزیع فراوانی پیامد درمان بر اساس متغیرهای مورد مطالعه در بین دو گروه

سطح معنی داری	شاهد				مورد				متغیرها
	ناموفق		موفق		ناموفق		موفق		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۰۳۱	۹۷/۴	۳۷	۲/۶	۱	۸۱	۳۴	۱۹	۸	زیر ۳۵
۰/۴۴	۹۹/۷	۱۱	۸/۳	۱	۷۵	۶	۲۵	۲	بالای ۳۵ (سال)
۰/۱	۹۵/۵	۲۱	۴/۵	۱	۱۰۰	۱۴	۰	۰	زیر ۲۵
۰/۰۱۷	۹۶/۴	۲۷	۳/۶	۱	۷۲/۲	۲۶	۲۷/۸	۱۰	بالای ۲۵ (بر مترمربع)
۰/۰۰۸	۱۰۰	۲۸	۰	۰	۷۳/۷	۱۴	۲۶/۳	۵	زیر ۳ سال
۰/۶۸	۹۰/۹	۲۰	۹/۱	۲	۸۳/۹	۲۶	۱۶/۱	۵	بالای ۳ سال (سال)
۰/۲۵	۱۰۰	۱۱	۰	۰	۸۲/۴	۱۴	۱۷/۶	۳	زیر ۷
۰/۰۷	۹۴/۹	۳۷	۵/۱	۲	۷۸/۸	۲۶	۲۱/۲	۷	بالای ۷ (میلی متر)
۰/۱۱	۱۰۰	۳۰	۰	۰	۸۸/۲	۳۰	۱۱/۸	۴	زیر ۳
۰/۲	۹۰	۱۸	۱۰	۲	۶۲/۵	۱۰	۳۷/۵	۶	بالای ۳ (تعداد فولیکول)

بر اساس نتایج آزمون فیشر، پیامد درمانی در گروه‌های مورد و شاهد، در رده BMI بالای ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع اختلاف آماری معنی‌داری با هم داشتند ( $p=۰/۰۱۷$ ). همچنین بر اساس نتایج، میانگین مدت ناباروری بیماران  $۴/۴۲±۲/۵۷$  سال و حداقل مدت ناباروری ۱ سال و حداکثر ۱۲ سال بود. برای مقایسه میزان موفقیت IUI در تقسیم‌بندی مدت ناباروری، بیماران در دو گروه مدت ناباروری کمتر از ۳ و بالای ۳

بر اساس نتایج، میانگین BMI بیماران  $۲۶/۴۲±۴/۰۷$  کیلوگرم بر متر مربع و حداقل BMI  $۱۸/۷$  کیلوگرم بر متر مربع و حداکثر ۴۰ کیلوگرم بر متر مربع بود. برای مقایسه میزان موفقیت IUI در رده‌های BMI، بیماران در دو گروه BMI کمتر از ۲۵ و بالای ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع طبقه‌بندی شدند که طبق نتایج به‌دست آمده ۳۶ نفر (٪۳۶) بیماران در گروه کمتر از ۲۵ و ۶۴ نفر (٪۶۴) بالای ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع قرار داشتند.

را نشان داد (۹) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه جلیوند و همکاران (۲۰۱۸) که با هدف بررسی اثر تزریق داخل رحمی G-CSF بر میزان لانه‌گزینی و بارداری بالینی در بیماران با شکست لانه‌گزینی مکرر در لقاح آزمایشگاهی انجام شد، در بررسی تأثیر بر حاملگی بالینی و آزمایشگاهی از جمله وجود و تعداد ساک حاملگی حاوی قطب جنینی با ضربان قلب و  $\beta$ HCG سرمی مثبت، تفاوت آماری معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد که با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو می‌باشد و علت تفاوت را می‌توان تفاوت در جامعه آماری متفاوت دو مطالعه دانست (۱۸). در مطالعه زینلوگلو و همکاران (۲۰۱۳) که با هدف بررسی اثر G-CSF بر لانه‌گزینی در بیماران با شکست لانه‌گزینی مکرر بر روی ۳۲ بیمار انجام شد، میزان حاملگی افزایش پیدا کرده بود، ولی این نتایج صرف‌نظر از نوع روش مصرف G-CSF با بهبود نتیجه بارداری همراه بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۹). G-CSF به‌وسیله سلول‌های گرانولوزا در زمان تخمک‌گذاری ترشح شده و سپس افزایش اولیه آن در آندومتر رحم و سرم در دوره فاز لوتئال طی بارداری رخ می‌دهد (۲۰). تجویز CSF-G به‌طور آشکاری موجب افزایش تعداد نوزادان زنده در بیماران با سابقه سقط جنین می‌شود (۲۱). بنابراین فرضیه اصلی بر این اساس است که CSF-G موجود در مایع فولیکولی در تشکیل جفت مؤثر است (۲۲). تجمع سرمی CSF-G به‌طور آشکاری طی فاز تخمک‌گذاری در مقایسه با دیگر فازها افزایش می‌یابد (۲۳). بیشتر سقط‌های مکرر در افرادی با CSF-G سرمی پایین رخ می‌دهد. شواهد نشان می‌دهد که CSF-G نقش مهمی در تخمک‌گذاری و نگهداری بارداری ایفا می‌کند. بنابراین بیان G-CSF و گیرنده آن در مایع فولیکولار، نقش مهمی در افزایش عملکرد تخمدان دارد (۲۴).

در میان مشخصه‌های زنان نابارور، سن نیز از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا تأثیر افزایش سن در کاهش کیفیت اووسیت به خوبی ثابت شده است (۲۵) و حتی درمان‌های ناباروری مؤثرتر از IUI نیز قادر به تخلیه کامل بر تأثیر منفی افزایش سن بر نتیجه درمان نیستند.

سال طبقه‌بندی شدند که طبق نتایج به‌دست آمده، ۴۷ نفر (۴۷٪) از بیماران در گروه کمتر از ۳ و ۵۳ نفر (۵۳٪) بالای ۳ سال قرار داشتند.

## بحث

در مطالعه حاضر نتایج BHCG و سونوگرافی در گروه مورد در ۲۰٪ بیماران مثبت بود که در سایر مطالعات داخل و خارج کشور ایران، این ارقام از ۴/۵٪ تا ۲۲٪ متغیر بود (۱۳-۱۰، ۱۵-۱۴). میزان حاملگی در مطالعه حاضر در گروهی که G-CSF استفاده کرده بودند نسبت به گروهی که G-CSF استفاده نکرده بودند، به طور معنی‌داری بیشتر بود که بیانگر تأثیر مثبت این فاکتور در میزان باروری می‌باشد. مطالعه سانتجوهانس و همکاران (۲۰۱۳) که با هدف تجزیه و تحلیل مزایای احتمالی کاربرد G-CSF در قالب یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در سقط مکرر انجام شد، نشان داد که G-CSF، یک گزینه ایمنولوژیک امن و امیدوار کننده برای بیماران با سقط‌های مکرر است (۱۶) که با نتایج مطالعه حاضر که با افزایش موفقیت بارداری در گروه مورد همراه بود، همخوانی داشت. مطالعه گلیچر و همکاران (۲۰۱۱) که با هدف بررسی تأثیر G-CSF در درمان ناباروری اندومتری نازک مقاوم به درمان‌های استاندارد انجام شد، نشان داد که G-CSF قادر به رساندن ضخامت آندومتر به حداقل ۷ میلی‌متر جهت انتقال جنین بوده است (۱۷) که هرچند در این مطالعه بین ضخامت آندومتر و نتیجه درمان بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت، ولی در این مورد که در هر دو مطالعه با افزایش موفقیت بارداری همراه بود، همخوانی داشت و علت تفاوت در ضخامت آندومتر در دو مطالعه را می‌توان ناشی از تفاوت در نوع جامعه آماری متفاوت دو مطالعه دانست. همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه گلیچر و همکاران (۲۰۱۳) که به‌صورت یک مطالعه کارآزمایی بالینی کوچک با طرح نیمه‌تجربی به‌مدت ۱۸ ماه انجام گرفت، ۲۱ بیمار دارای آندومتر کمتر از ۷ میلی‌متر که با استفاده از روش‌های سنتی ناموفق بودند، همزمان با تجویز هورمون hCG تحت درمان با G-CSF نیز قرار گرفتند که نتایج مطالعه، ۱/۱۹٪ افزایش در نرخ بارداری

با این وجود در مطالعه حاضر، بین سن زنان نابارور و موفقیت IUI در وقوع حاملگی ارتباط معناداری مشاهده نشد. البته مطالعه سوریا و همکاران (۲۰۱۲) و ایبریکو و همکاران (۲۰۰۴) در این موضوع با مطالعه حاضر همسو بودند و ارتباط معناداری بین سن زنان نابارور و وقوع حاملگی در سیکل‌های IUI وجود نداشت (۲۶، ۲۷)، ولی در مطالعه یاووز و همکاران (۲۰۱۳) افزایش سن با میزان باروری دارای ارتباط معکوس بودند (۵).

در حالت کلی، در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین میزان ضخامت آندومتر و موفقیت IUI وجود داشت؛ به طوری که در مواردی که ضخامت آندومتر بیشتر باشد، میزان حاملگی نیز بیشتر می‌شود. در مطالعه دینلی و همکاران (۲۰۱۴) تأثیر ضخامت آندومتر بیشتر بر میزان وقوع حاملگی در سیکل‌های IUI تأیید شد (۲۸). در سیکل‌هایی که تحریک تخمک‌گذاری با گنادوتروپین‌ها انجام می‌شود، اندازه‌گیری ضخامت آندومتر با سونوگرافی مهم است. باروری به ازای هر سیکل، با افزایش ضخامت آندومتر افزایش می‌یابد و با غلظت استرادیول سرم هم‌هنگی دارد. عنوان شده است که در سیکل‌هایی که ضخامت آندومتر از ۷ میلی‌متر کمتر باشد، احتمال حاملگی کم است (۲۹). در مطالعه بصیرت (۲۰۰۹) که در رابطه با نقش ضخامت آندومتر در میزان حاملگی در روش IUI انجام شد، در گروه IUI ارتباط مستقیمی بین ضخامت آندومتر و حاملگی وجود داشت (۳۰). مطالعه گیرلی و همکاران (۲۰۰۰) که جهت بررسی اثر ضخامت آندومتر بر روی میزان حاملگی به دنبال روش IUI انجام شد، نشان داد که میزان حاملگی در روش IUI با ضخامت آندومتر رابطه مستقیم دارد و در آنهایی که ضخامت آندومتر  $3/5 \pm 1/1$  میلی‌متر داشتند، میزان حاملگی به طور قابل توجهی بیش‌تر بود (۳۱).

در مطالعه حاضر میانگین تعداد فولیکول بیماران  $1/53 \pm 3/11$  عدد بود و بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، اختلاف آماری معنی‌داری بین تعداد فولیکول و نتیجه درمان در گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. در مطالعه دنگ و همکار (۲۰۰۴) ارتباط معنی‌داری بین تعداد فولیکول بالغ و باروری به دست نیامد (۳۲). در مطالعه هومرد و همکاران (۲۰۰۲)، میزان حاملگی با تعداد

فولیکول ارتباط معنی‌داری داشت و درصد حاملگی در افراد با فولیکول بیشتر و مساوی ۳ عدد بیشتر از افراد با فولیکول کمتر از ۳ عدد بود (۳۳). در مطالعه تای و همکاران (۲۰۰۷)، حاملگی با یک فولیکول غالب  $7/6\%$  و با ۲ فولیکول  $26\%$  بود (۳۴). در مطالعه دیچی و همکاران (۱۹۹۱) در سیکل‌های IUI، تعداد فولیکول بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر با تولد زنده ارتباط معنی‌داری داشت (۳۵)، در حالی که در مطالعه وان رامست و همکاران (۲۰۰۶) که بر روی ۳۰۰ زوج نابارور با علت ناباروری نامشخص در روش ICT انجام شد، اختلاف معنی‌داری از نظر میزان حاملگی به روش IUI بین زنان با ۱، ۲، ۳ یا ۴ فولیکول وجود نداشت (۳۶).

در مطالعه حاضر میانگین BMI کلی بیماران  $26/42 \pm 4/07$  کیلوگرم بر متر مربع بود که بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، بین BMI و گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $p=0/07$ ). در مطالعه سوتر و همکاران (۲۰۱۱) که با هدف تعیین تأثیر شاخص توده بدنی در باروری زنان نابارور تحت تلقیح داخل رحمی (IUI) انجام گرفت، BMI با تعداد فولیکول‌های متوسط، بزرگ و کل رابطه معکوس داشت و این نشان می‌دهد که زنان با BMI بالاتر، تعداد کمتری از فولیکول‌های متوسط و یا بزرگ را در دوز FSH کل مشخص ایجاد می‌کنند. BMI با ضخامت آندومتر مثبت و ضخامت آندومتر با بارداری ارتباط مثبت داشت. تعداد متوسط چرخه مورد نیاز برای بارداری، بارداری بالینی و میزان سقط خودبه‌خودی در گروه‌های مختلف BMI تفاوت معنی‌داری نداشت. در این مطالعه عنوان گردید زنان چاق به دوزهای بالاتر دارو نیاز دارند و فولیکول‌های کمتری را برای دوز معینی تولید می‌کنند، اما هنگامی که دارو و پاسخ برای غلبه بر اثر وزن تنظیم می‌شود، موفقیت چرخه درمان با زنان با وزن طبیعی قابل مقایسه است (۳۷). در برخی مطالعات عنوان شده است که نرخ زادوولد زنده در میان بیمارانی که تحت تلقیح داخل رحمی (IUI) گرفتند، با افزایش BMI کاهش می‌یابد (۳۸). البته می‌توان اثر BMI بالا بر میزان موفقیت IUI را با افزایش دوز درمان‌های تخمک‌گذاری کاهش داد. در مطالعه گذشته‌نگر یاووز و

سلیمی و همکاران (۲۰۲۳) در گروه IUI، ۱۱/۷٪ زنان نتایج مثبت بارداری داشتند که در گروه FSG این میزان حدود ۱۸/۳٪ بود و بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت که این نتیجه با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت؛ چراکه میزان بارداری در مطالعه حاضر در گروه IUI به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (۴۱).

### نتیجه‌گیری

تجویز G-CSF در مقایسه با عدم درمان، شانس بارداری را بهبود می‌بخشد. توصیه می‌گردد از G-CSF به‌عنوان یک داروی مکمل در کنار سایر روش‌های کمک باروری جهت افزایش شانس موفقیت استفاده گردد. همچنین انجام مطالعه با حجم نمونه بیشتر و مقایسه آن در موارد دیگر نازایی و انجام آن به‌صورت مولتی سنتر، پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دکترای عمومی با کد اخلاق IR.ARUMS.REC.1398.286 و کد ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20191122045466N1 می‌باشد. بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

همکاران (۲۰۱۳) در ارزیابی عوامل پیش‌بینی‌کننده میزان بارداری پس از IUI، در مجموع ۹۸۰ دوره IUI در ۵۶۹ زوج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در تجزیه و تحلیل تک‌متغیره، افزایش سن مادر و افزایش شاخص توده بدنی منجر به کاهش احتمال بارداری گردید. میزان بارداری در زنان زیر ۳۰ سال ۷/۳٪، در زنان بین ۳۵-۳۰ سال ۳/۵٪ و در زنان بالای ۳۵ سال، ۱/۷٪ بود. در گروه زنان با BMI کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، میزان کلی بارداری در مقایسه با گروه زنان دارای BMI بیشتر یا مساوی ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، بالاتر بود (۷/۲٪ به‌ترتیب ۱/۶٪). در این مطالعه عنوان گردید که موفقیت IUI هر زمان که BMI زیر ۲۵ باشد، ۲/۶ برابر و هر زمان که سن زن زیر ۳۰ سال باشد، ۳/۵ برابر افزایش می‌یابد (۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با افزایش مدت ناباروری، میزان موفقیت حاملگی در IUI کاهش می‌یابد که با مطالعه بفرانی و همکاران (۲۰۱۰) (۳۹) مطابقت داشت. ولی با مطالعه فاکتومی و همکاران (۲۰۱۲) (۴۰) مغایرت داشت. اگرچه زیاد بودن مدت زمان ناباروری در میزان موفقیت حاملگی در IUI تأثیر دارد، ولی روش IUI به بیماران که مدت ناباروری آن‌ها طولانی است، توصیه نمی‌شود. این مطالعه با این تعداد محدود بیماران و با تعداد زیادی فاکتورهای مخدوش‌کننده قابل‌تعمیم نبود که شاید با انجام مطالعه‌ای با ابعاد بزرگ‌تر در آینده قابل‌تعمیم باشد. در مطالعه

### منابع

1. Sun Y, Parsanezhad M. The effect of group therapy on depression and anxiety in infertile women. *Journal of Jondi Shapour University of Medical Sciences* 2003; 38:7.
2. Bakhtiari A. Assessment of infertility reasons & some effective factors on infertile couple, Babol, 1999. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2000; 2(2):50-6.
3. Mansour R, Tawab N, Kamal O, El-Faissal Y, Serour A, Aboulghar M, et al. Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer significantly improves the implantation and pregnancy rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertility and sterility* 2011; 96(6):1370-4.
4. Vahidi S, Ardalan A, Mohammad K. Prevalence of primary infertility in the Islamic Republic of Iran in 2004-2005. *Asia Pacific Journal of Public Health* 2009; 21(3):287-93.
5. Yavuz A, Demirci O, Sözen H, Uludoğan M. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Iranian journal of reproductive medicine* 2013; 11(3):227.
6. Lédée N, Petitbarat M, Rahmati M, Dubanchet S, Chaouat G, Sandra O, et al. New pre-conception immune biomarkers for clinical practice: interleukin-18, interleukin-15 and TWEAK on the endometrial side, G-CSF on the follicular side. *Journal of Reproductive Immunology* 2011; 88(2):118-23.
7. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Human Reproduction* 2009; 24(11):2703-8.

8. Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertility and sterility* 2014; 101(3):710-5.
9. Gleicher N, Kim A, Michaeli T, Lee HJ, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. *Human Reproduction* 2013; 28(1):172-7.
10. Shams-Eldeen NM, Shalan HM, Hemida RA, Elmetwally AG. Clomiphene citrate in LH surge suppression for women undergoing ICSI. *Middle East Fertility Society Journal* 2018; 23(4):281-5.
11. Homan G, Brown S, Moran J, Homan S, Kerin J. Human chorionic gonadotropin as a predictor of outcome in assisted reproductive technology pregnancies. *Fertility and sterility* 2000; 73(2):270-4.
12. Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertility and sterility* 2004; 82(1):13-6.
13. Requena A, Cruz M, Pacheco A, García-Velasco JA. Ongoing pregnancy rates in intrauterine insemination are affected by late follicular-phase progesterone levels. *Fertility and Sterility* 2015; 104(4):879-83.
14. Hansen KR, Eisenberg E, Baker V, Hill MJ, Chen S, Talken S, et al. Midluteal progesterone: a marker of treatment outcomes in couples with unexplained infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 103(7):2743-51.
15. Giles J, Cruz M, González-Ravina C, Caligara C, Prados N, Martínez JC, et al. Small-sized follicles could contribute to high-order multiple pregnancies: outcomes of 6552 intrauterine insemination cycles. *Reproductive BioMedicine Online* 2018; 37(5):549-54.
16. Santjohanser C, Knieper C, Franz C, Hirv K, Meri O, Schleyer M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Archivum immunologiae et therapiarum experimentalis* 2013; 61:159-64.
17. Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertility and sterility* 2011; 95(6):2123-e13.
18. Jalilvand F, Gasemzadeh A, Hamdi K, Navali N, Pia H, Farzadi L. Efficacy of uteral injection of G-CSF in repeated implantation failure: a clinical trial study. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2018; 40(1):16-21.
19. Zeyneloglu HB, Onalan G, Durak T, Alyazici I, Unal E. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (G-CSF) administration for art patients with repeated implantation failure (RIF): which route is best?. *Fertility and Sterility* 2013; 100(3):S291-2.
20. Yanagi K, Makinoda S, Fujii R, Miyazaki S, Fujita S, Tomizawa H, et al. Cyclic changes of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mRNA in the human follicle during the normal menstrual cycle and immunolocalization of G-CSF protein. *Human Reproduction* 2002; 17(12):3046-52.
21. Ghomian N, Mousavifar N, Rostami Nezhad V, Ghanaei N. Frequency of pregnancy and its predicting factors in IUI cycles at Milad Infertility Center during 2011-2013. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2017; 20(10):13-20.
22. Lédée N, Frydman R, Osipova A, Taieb J, Gallot V, Lombardelli L, et al. Levels of follicular G-CSF and interleukin-15 appear as noninvasive biomarkers of subsequent successful birth in modified natural in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and sterility* 2011; 95(1):94-8.
23. Makinoda S, Mikuni M, Sogame M, Kobamatsu Y, Furuta I, Yamada H, et al. Erythropoietin, granulocyte-colony stimulating factor, interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 during the normal menstrual cycle. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996; 55(3):265-71.
24. Salmassi A, Schmutzler AG, Huang L, Hedderich J, Jonat W, Mettler L. Detection of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in human follicular luteinized granulosa cells. *Fertility and sterility* 2004; 81:786-91.
25. Basirat Z, Shamsoddin M. Association of Follicular Response with Outcome of Intrauterine Insemination in Infertile Women. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2009; 11(1):19-24.
26. Soria M, Pradillo G, García J, Ramón P, Castillo A, Jordana C, et al. Pregnancy predictors after intrauterine insemination: analysis of 3012 cycles in 1201 couples. *Journal of reproduction & infertility* 2012; 13(3):158-66.
27. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertility and sterility* 2004; 81(5):1308-13.
28. Dinelli L, Courbiere B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertility and sterility*; 101(4):994-1000.
29. Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. lippincott Williams & wilkins; 2005.
30. Basirat Z, Shamsoddin M. Association of Follicular Response with Outcome of Intrauterine Insemination in Infertile Women. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2009; 11(1):19-24.
31. Gerli S, Gholami H, Manna A, Di Frega AS, Vitiello C, Unfer V. Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. *Fertility and sterility* 2000; 73(1):85-9.



32. Deng CY, Clark S. Superovulation and intrauterine insemination in treatment of idiopathic infertility in 202 cycles. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2004; 26(2):178-81.
33. Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non-assisted reproductive technology fertility treatment. *Fertility and sterility* 2002; 77(2):384-6.
34. Tay PY, Raj VM, Kulenthiran A, Sitizawiah O. Prognostic factors influencing pregnancy rate after stimulated intrauterine insemination. *Medical Journal of Malaysia* 2007; 62(4):286.
35. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM. Relationship of follicle number, serum estradiol, and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility* 1991; 56(1):89-92.
36. van Rumste MM, den Hartog JE, Dumoulin JC, Evers JL, Land JA. Is controlled ovarian stimulation in intrauterine insemination an acceptable therapy in couples with unexplained non-conception in the perspective of multiple pregnancies?. *Human reproduction* 2006; 21(3):701-4.
37. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility* 2011; 95(3):1042-7.
38. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2019; 25(4):439-51.
39. Bafrani HH, Abedzadeh M, Fruzanfard F, Tabasi Z. Effects of patient age, duration and cause of infertility and number of pre-ovulatory follicles on intrauterine insemination outcomes. *Koomesh* 2010; 12(1).
40. Fukutomi T, Kohno M, Izumi Y, Watanabe M, Hayashi Y, Nomori H. Pulmonary pleomorphic carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: report of a case. *Surgery today* 2012; 42:288-91.
41. Salimi S, Sargolzaei N, Robati ZS, Ajdary M, Farzaneh F. Pregnancy rate in two methods of fallopian tube perfusion (FSP) with standard intrauterine insemination (IUI) in infertile patients. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2023; 26(4):1-7.

# The effect of intrauterine injection of granulocyte stimulating factor (G-CSF) on IUI success rate

Frank Jalilvand<sup>1</sup>, Elham Mostafavi Rad<sup>2</sup>, Fariba Kahnouei<sup>1</sup>, Hamed Zandian<sup>3</sup>, Shahla Farzipour<sup>1\*</sup>

1. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
2. General Practitioner, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
3. Associate Professor of Health Policy, Social Determinants of Health Research Center, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

Received: Sep 25, 2023 Accepted: Dec 28, 2023

## Abstract

**Introduction:** IUI or injection of washed sperm into the uterine cavity is one of the assisted reproductive techniques that has been widely used in the treatment of infertility. This study was performed with aim to evaluate the effect of intrauterine injection of granulocyte stimulating factor (G-CSF) on the success rate of IUI in patients referred to the infertility center of Ardabil University of Medical Sciences.

**Methods:** This clinical trial study was performed in 2019-2020 on 100 women with primary infertility referred to the Infertility Center of Ardabil University of Medical Sciences for IUI. The subjects were randomly divided into intervention and control groups each with 50 women. To stimulate ovulation for the women in two groups, clomiphene citrate was administered from the third to the fifth day of menstruation at a dose of 50-100 mg daily for five days and gonadotropin ampoules were administered with dose 150 mg at days 7 and 9 and after reaching to at least one follicle with 20 ml diameter, HCG was injected for the final maturation of the oocyte. In the intervention group, in addition to previous procedures on the day of HCG injection, 100 micrograms of G-CSF was injected intrauterine with IUI catheter, and then IUI was performed 36 hours later. Collected data were analyzed by SPSS (version 25).  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** The success rate of IUI based on  $\beta$ HCG test was 20% in the case group and 4% in the control group, which showed a statistically significant difference in the success rate of pregnancy ( $p=0.028$ ).

**Conclusion:** The results of the present study showed that G-CSF administration improves the chance of pregnancy compared to no treatment.

**Keywords:** Granulocyte stimulating factor, Infertility, Intrauterine sperm injection

► Please cite this article as:

Jalilvand F, Mostafavi Rad E, Kahnouei F, Zandian H, Farzipour Sh. The effect of intrauterine injection of granulocyte stimulating factor (G-CSF) on IUI success rate. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 26(10):13-22. DOI: 10.22038/IJOGI.2024.65098.5296

