

# مقایسه موفقیت در بارداری در زنان با پاسخ‌دهی ضعیف تخمدان تحت تحریک مضاعف تخمدان یا دو تحریک متوالی معمولی: یک مطالعه گذشته‌نگر

دکتر اشرف آل‌یاسین<sup>۱</sup>، دکتر آتوسا اعتضادی<sup>۲\*</sup>، دکتر وجیهه هزاری<sup>۳</sup>، دکتر مرضیه آقا حسینی<sup>۱</sup>،  
دکتر صدیقه حسینی موسی<sup>۴</sup>، دکتر آیدا نجفیان<sup>۵</sup>، دکتر فاطمه سروی<sup>۵</sup>، دکتر مریم شعبانی نشطایی<sup>۶</sup>

۱. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه ناباروری و IVF، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، گروه زنان و زایمان، بیمارستان الزهرا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز ناباروری رویش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و مامایی، گروه ناباروری و IVF، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۵. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۶. استادیار گروه بیولوژی تولید مثل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۰

## خلاصه

**مقدمه:** در برخی از موارد بیماران نازا مبتلا به پاسخ ضعیف تخمدان هستند، بنابراین نیاز است تا با تحریک مناسب، تعداد تخمک‌های مناسب به دست آید. تعداد تخمک‌های به دست آمده ارتباط مستقیمی با موفقیت باروری دارد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو روش تحریک مضاعف و دو تحریک متوالی معمولی و ارتباط آن‌ها با پیامدهای بارداری انجام گرفت.

**روش کار:** این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر در سال ۱۴۰۲-۱۴۰۱ در بیمارستان شریعی تهران انجام شد. در مجموع ۱۴۰ زن با پاسخ‌دهی ضعیف تخمدان بر اساس معیارهای Bologna و تحت پانکچر تخمک برای لقاح آزمایشگاهی انتخاب شدند. از این میان، ۷۰ بیمار با تحریک مضاعف و ۷۰ بیمار با دو تحریک متوالی معمولی پس از انتقال جنین از نظر نرخ حاملگی بالینی و میزان تولد زنده جمعاً مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون تی تست، من‌ویتنی و کای دو انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بر اساس نتایج، اگرچه درصد بارداری بالینی ( $p=0/28$ ) و تولد زنده ( $p=0/5$ ) در گروه تحت تحریک مضاعف بیشتر بود، با این حال ارتباط معناداری بین آن‌ها مشاهده نگردید. همچنین تعداد اووسیت‌های MII و فولیکول‌های بیشتر از ۱۴ میلی‌متر و تعداد جنین‌های فریز شده در گروه تحت تحریک مضاعف در مقایسه با گروه دیگر بیشتر بود که از نظر آماری معنادار بود ( $p<0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** تحریک مضاعف در مقایسه با تحریک متوالی معمولی هیچ‌گونه برتری در پیامدهای بارداری از جمله بارداری شیمیایی و بالینی نداشت. با این حال می‌تواند باعث افزایش به دست آوردن تعداد تخمک‌های MII، فولیکول‌های با سایز بیشتر از ۱۴ میلی‌متر و تعداد جنین‌های فریز شده گردد.

**کلمات کلیدی:** پاسخ ضعیف تخمدان، پیامدهای بارداری، تحریک تخمدان، لقاح آزمایشگاهی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر آتوسا اعتضادی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران. تلفن: ۰۹۹-۳۳۶۹۰۰۹۹؛ پست الکترونیک: dratoosaezadi@gmail.com

## مقدمه

امروزه ناباروری یکی از مشکلاتی است که بسیاری از بیماران را در جهان درگیر می‌سازد. علت بروز ناباروری می‌تواند متفاوت باشد و هر دو جنس نر و ماده می‌توانند در علت نازایی دخیل باشند (۱، ۲). استراتژی اصلی برای درمان بیماران به‌منظور افزایش باروری، استفاده از فناوری کمک باروری است. در برخی شرایط ممکن است جنس مؤنث دارای یک‌سری از مشکلات و یا نقص‌هایی در اندام‌های تولید مثلی‌اش باشد (۳-۵). در برخی موارد بیماران مبتلا به پاسخ ضعیف تخمدان هستند، بنابراین نیاز است تا با تحریک مناسب، تعداد تخمک‌های مناسب به‌دست آید. تعداد تخمک‌های به‌دست آمده ارتباط مستقیمی با موفقیت باروری دارد (۶-۹). بنابراین، هرچه تعداد تخمک‌های به‌دست آمده بیشتر می‌شود، احتمال رسیدن به جنینی با پتانسیل لانه‌گزینی و ایجاد حاملگی کامل بیشتر می‌شود. با این حال، یک تحریک تهاجمی، علاوه بر خطرات تحریک بیش از حد، ممکن است تخمک‌های با کیفیت پایین‌تر را به‌دلیل خطر لوتئینیزاسیون زودرس، ایجاد کند (۱۰-۱۳).

کوانگ و همکاران (۲۰۱۴) کارایی شروع تحریک تخمدان را در فاز لوتئال مطالعه کردند و این مفهوم را که یک تنظیم روتین لقاح آزمایشگاهی می‌تواند مستقل از قاعدگی استفاده شود را گسترش دادند. آنها نشان دادند که تحریک فاز لوتئال برای تولید تخمک‌های واجد شرایط و در نتیجه، جنین‌هایی با نتایج بارداری خوب، با مزیت ریشه‌کن کردن سندرم تحریک بیش از حد تخمدان یا لوتئینیزاسیون زودرس، مناسب است (۱۶-۱۴).

بنابراین با توجه به اهمیت تعداد تخمک‌های مورد استفاده در لقاح آزمایشگاهی برای موفقیت پروتکل و در دسترس بودن روش‌های مختلف تحریک تخمدان و کمبود مطالعات قابل اتکا برای انتخاب روش موردنظر، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان موفقیت بارداری در مادران با پاسخ‌دهی ضعیف تخمدان که از روش‌های مختلف تحریک تخمدان استفاده نموده‌اند، انجام شد.

## روش کار

### طراحی مطالعه و جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه گذشته‌نگر در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۲ در بیمارستان شریعتی تهران انجام شد. قبل از انجام مطالعه این بررسی به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید (IR.TUMS.SHARIATI.REC.1403.007).

مجموع ۱۴۰ زن با پاسخ‌دهی ضعیف تخمدان بر اساس معیارهای بولونیا (معیارهای بولونیا شامل سه مورد است: ۱- سن بالای مادر یا هر ریسک فاکتور دیگر در ارتباط با پاسخ ضعیف تخمدان، ۲- پاسخ ضعیف تخمدان قبلی (۳٪) اووسیت با پروتکل‌های تحریک معمولی)، ۳- آزمایش ذخیره تخمدانی غیرطبیعی) و تحت پانکچر تخمک برای لقاح آزمایشگاهی انتخاب شدند. از این میان، ۷۰ بیمار با تحریک مضاعف و ۷۰ بیمار با دو تحریک متوالی معمولی پس از انتقال جنین از نظر نرخ حاملگی بالینی (CPR<sup>۱</sup>) و میزان تولد زنده تجمعی (CLBR<sup>۲</sup>) مقایسه شدند. بیماران با عوارض شدید مانند هیدروسالپینکس، اندومتریوز شدید، مورفولوژی غیرطبیعی حفره رحم، اختلال عملکرد تیروئید درمان نشده، بیماری آدرنال، هیپرپرولاکتینمی و سایر بیماری‌های غدد درون‌ریز از مطالعه خارج شدند. علاوه بر این، بیمارانی که همسرشان دارای اولیگواسپرمی یا آستنواسپرمی استریم (تراکم کمتر از ۱ میلیون در میلی‌لیتر و نرخ حرکت رو به جلو کمتر از ۱٪) یا تراتوسپرمی شدید (نرخ تغییر شکل بیشتر یا مساوی ۹۹٪) بودند و غلظت اسپرم زیر یک میلیون نیز از مطالعه خارج شدند، زیرا این شرایط ممکن است بر نتایج بارداری فارغ از نوع تحریک تأثیر بگذارد. همچنین بیماران دو گروه از منظر سایر عوامل زمینه‌ای تأثیرگذار بر نتیجه مطالعه از جمله سن، شاخص توده بدنی و کیفیت اولیه جنین‌های انتقالی همسان‌سازی شدند.

با توجه به اینکه مطالعه به‌صورت گذشته‌نگر بود، تعیین حجم نمونه بیماران بر اساس بازه زمانی مشخص (از سال

<sup>1</sup> Clinical pregnancy rate

<sup>2</sup> cumulative live birth rate

استفاده گردید. در فرآیند سیکل طبیعی، هنگامی که قطر آندومتر و فولیکول به ترتیب به ۷ و ۱۸ میلی‌متر رسید، سطح هورمون‌های استروژن، پروژسترون و هورمون لوتئال خون بررسی شد. هنگامی که E2 بیشتر یا مساوی ۱۵۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و P4 کمتر از ۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، hCG 6000 IU (کارما) به صورت عضلانی تزریق شد، از روز دوم، قرص‌های پروژسترون خوراکی (داروسازی ابوریحان) ۲۰ میلی‌گرم در روز به همراه ژل پروژسترون واژینال (داروسازی ابوریحان) با مقدار ۹۰ میلی‌گرم در روز یا کپسول‌های پروژسترون واژینال ۳۰۰ میلی‌گرم در روز تجویز شد. جنین و بلاستوسیت‌ها به ترتیب در روز سوم یا پنجم پس از تجویز پروژسترون منتقل شدند. همه بیماران حمایت لوتئال را تا ۱۴ روز پس از انتقال جنین حفظ کردند. در سیکل‌های درمان جایگزینی هورمون، به بیماران استرادیول خوراکی (داروسازی ابوریحان) با دوز ۴-۸ میلی‌گرم در روز در روز چهارم قاعدگی داده شد. پس از ۱۰ روز مصرف، ضخامت آندومتر با سونوگرافی بررسی شده و سطح سرمی استروژن و پروژسترون بررسی شد. هنگامی که ضخامت آندومتر به ۷ میلی‌متر رسید، E2 بیشتر یا مساوی ۱۵۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و P4 کمتر از ۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، قرص‌های پروژسترون خوراکی با ۲۰ میلی‌گرم در روز به همراه ژل پروژسترون واژینال با مقدار ۹۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا کپسول‌های پروژسترون واژینال ۶۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برای آماده‌سازی آندومتر تجویز شد. سطح سرمی hCG و سونوگرافی برای تأیید بارداری موفق بررسی گردید. برای زنان باردار، حمایت لوتئال تا حدود هفته ۱۰ بارداری ادامه داشت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین گزارش شد. متغیرهای طبقه‌بندی به صورت فراوانی مطلق و درصد فراوانی بیان شدند. برای بررسی توزیع نرمال متغیرهای کمی از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. بر این اساس، جهت بررسی متغیرهای کمی از آزمون تی تست یا آزمون من‌ویتنی و جهت بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای

۱۴۰۱-۱۴۰۲) و همچنین بر اساس کامل بودن داده پرونده بالینی بیماران انجام گردید.

### پروتکل تحریک مضاعف

این نوع تحریک با استفاده از گنادوتروپین ( fsh karma, puregon, gonalf) انجام گردید. بر اساس هورمون محرک فولیکول پایه، فولیکول آنترال و سن مادر، دوز انتخابی گنادوتروپین در رنج ۱۵۰-۲۵۰ IU متغیر بود. زمانی که قطر فولیکول‌های غالب بین ۲۰-۱۸ میلی‌متر می‌رسید، ۰/۲ میلی‌گرم آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین ( variopeptyl 0.1 varian pharmed) تجویز گردید. بعد از حدود ۳۶ ساعت از تجویز گنادوتروپین، تخمک‌ها پانکچر شدند. به دنبال پانکچر تخمک، سونوگرافی واژینال (برند ماندری) انجام گرفت. هنگامی که قطر فولیکول‌ها بین ۱۰-۵ میلی‌متر بودند، تحت فرآیند LPS (فاز تحریک لوتئال) قرار گرفتند. تزریق LPS به صورت FSH با همان دوز فاز فولیکولار انجام گردید. مجدداً زمانی که قطر فولیکول‌های غالب بین ۲۰-۱۸ میلی‌متر می‌رسید، ۰/۲ میلی‌گرم آگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین تجویز گردید. بعد از حدود ۳۶ ساعت از تجویز گنادوتروپین، تخمک‌ها پانکچر شدند.

### پروتکل دو تحریک متوالی معمولی

این نوع تحریک در مرحله فولیکولی دو سیکل قاعدگی متوالی انجام شد. داروهای استفاده شده همانند روش تحریک مضاعف بود. بعد از انجام پانکچر، تخمک‌های به دست آمده با روش لقاح آزمایشگاهی بارور شدند. بعد از ۱۸-۱۶ ساعت، تخمک‌های لقاح یافته به عنوان لقاح طبیعی شناسایی شدند. جنین‌های با کیفیت بالا و بلاستوسیت‌ها منجمد شدند. لازم به ذکر است که تنها یک جنین منجمد گردید و بقیه جنین‌ها برای بلاستوسیت کشت شدند.

### پروتکل انتقال جنین منجمد

به دلیل اینکه داروی کلومیفن (داروسازی ابوریحان) در طول تحریک تخمدان استفاده گردید، بنابراین انتقال جنین‌های تازه ممکن نبود و از جنین‌های منجمد شده استفاده گردید. برای آماده‌سازی آندومتر از سیکل‌های طبیعی و یا سیکل‌های درمان جایگزینی هورمون

دو استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از  $0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر طی سال‌های ۱۴۰۲-۱۴۰۱ در بیمارستان شریعتی تهران انجام شد. در مجموع ۱۴۰ زن با پاسخ ضعیف تخمدان بر اساس

معیارهای بولونیا انتخاب شدند و تحت پانکچر تخمدان قرار گرفتند. از این میان، ۷۰ بیمار تحت تحریک مضاعف با ۷۰ بیمار با دو تحریک متوالی معمولی (گروه شاهد) از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و پایه مقایسه شدند. بین گروه‌ها از نظر هیچ یک از این پارامترها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. جزئیات در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- ویژگی‌های بیمار در کل و بر اساس گروه (تحریک مضاعف در مقابل کنترل)

سطح معنی‌داری	کنترل (تعداد=۷۰)	تحریک مضاعف (تعداد=۷۰)	کل (تعداد=۱۴۰)	گروه	متغیر
$0/53^*$	۵۳ (۷۷/۹)	۱۶ (۲۲/۹)	۳۱ (۲۲/۵)	اولیه	نازایی تعداد (درصد)
	۵ (۲۲/۱)			ثانویه	
$0/11^{**}$	$38/74 \pm 2/7$	$39/44 \pm 2/48$	$39/09 \pm 2/61$		سن (سال)
$0/43^{**}$	$26/75 \pm 4/21$	$26/22 \pm 3/65$	$26/48 \pm 3/93$		توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)
$0/18^{**}$	$5/68 \pm 2/69$	$6/37 \pm 3/39$	$6/03 \pm 3/08$		مدت زمان نازایی (سال)
$0/07^{**}$	$8/53 \pm 2/73$	$9/32 \pm 2/42$	$8/92 \pm 2/6$		هورمون تحریک فولیکول (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)
$0/57^{**}$	$6/61 \pm 2/45$	$6/86 \pm 2/75$	$6/74 \pm 2/6$		هورمون لوتئال (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)
$0/17^{**}$	$1/93 \pm 1/14$	$2/19 \pm 1/09$	$2/06 \pm 1/12$		هورمون محرک تیروئید (واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)
$0/48^{**}$	$1/06 \pm 0/64$	$0/99 \pm 0/53$	$1/03 \pm 0/59$		هورمون آنتی‌مولرین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)

\* آزمون کای اسکور، \*\* آزمون من‌ویتنی، متغیرهای کمی بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

### ارزیابی ارتباط روش تحریک با پارامترهای پاسخ تخمدان

بیماران در گروه‌های کنترل و تحریک مضاعف از نظر فاکتورهای پاسخ مانند تعداد کل تخمک‌های بازایی شده، تعداد تخمک‌های MII، تعداد تخمک‌های MI، تعداد جنین‌های منجمد، تعداد فولیکول‌های بیشتر و کمتر از ۱۴ میلی‌متر مقایسه شدند. در گروه تحت تحریک مضاعف، مقدار کل فولیکولی و فاز لوتئال بررسی

شد. بر این اساس، مدت زمان تحریک در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p=0/004$ ) و تعداد کل تخمک‌های بازایی شده، تعداد تخمک‌های MII، تعداد جنین‌های منجمد، تعداد فولیکول‌های بیش از ۱۴ میلی‌متر در گروه تحت تحریک مضاعف به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p<0/05$ ). جزئیات در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲- مقایسه پارامترهای پاسخ تخمدان بین تحریک مضاعف و دو تحریک متوالی معمولی تخمدان

سطح معنی‌داری*	کنترل (تعداد=۷۰) انحراف معیار $\pm$ میانگین	تحریک مضاعف (تعداد=۷۰) انحراف معیار $\pm$ میانگین	گروه	متغیر
$0/004$	$23/22 \pm 3/5$	$25/15 \pm 4/15$		مدت زمان تحریک (روز)
$0/01$	$7/27 \pm 4/66$	$9/0 \pm 3/7$		تعداد اووسیت‌های به‌دست آمده
$0/01$	$5/27 \pm 3/48$	$6/71 \pm 3/02$		تعداد اووسیت‌های MII
$0/1$	$2/18 \pm 1/68$	$2/58 \pm 1/14$		تعداد اووسیت‌های MI
$0/007$	$4/42 \pm 3/02$	$5/7 \pm 2/45$		تعداد جنین‌های منجمد شده
$0/005$	$6/81 \pm 5/23$	$9/42 \pm 5/6$		تعداد فولیکول‌های بیشتر از ۱۴ میلی‌متر در روز تحریک
$0/2$	$4/14 \pm 3/17$	$4/84 \pm 3/35$		تعداد فولیکول‌های بیشتر از ۱۴ میلی‌متر در روز تحریک

\* آزمون تی تست

## بررسی ارتباط تحریک تخمدان با بارداری بالینی و تولد زنده

در این بخش از مطالعه، بیماران با دو روش تحریک متفاوت از نظر حاملگی بالینی و تولد زنده مقایسه شدند.

نتایج نشان داد درصد بارداری بالینی در گروه تحریک مضاعف ۳۰٪ و در گروه کنترل ۲۴/۳٪ بود. همچنین درصد تولد زنده در گروه تحریک مضاعف ۱۱/۴٪ و در گروه کنترل ۱۰٪ بود ( $p > 0.05$ ) (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه بارداری بالینی و تولد زنده بین تحریک مضاعف و دو تحریک متوالی معمولی تخمدان

متغیر	تحریک مضاعف (تعداد=۷۰) (درصد)	کنترل (تعداد=۷۰) تعداد (درصد)	سطح معنی داری*
بارداری بالینی	مثبت ۲۱ (۳۰)	۱۷ (۲۴/۳)	۰/۲۸
	منفی ۴۹ (۷۰)	۵۳ (۷۵/۷)	
تولد زنده	مثبت ۸ (۱۱/۴)	۷ (۱۰)	۰/۵
	منفی ۶۲ (۸۸/۶)	۶۳ (۹۰)	

\* آزمون کای اسکوئر

## بحث

در مطالعه حاضر که پیامدهای بارداری بین دو گروه تحت تحریک مضاعف و تحریک متوالی معمولی در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت، اگرچه درصد بارداری بالینی و تولد زنده در گروه تحت تحریک مضاعف بیشتر بود، با این حال ارتباط معناداری بین آن‌ها مشاهده نشد. در مطالعه متآنالیز لوی و همکاران (۲۰۲۱) با استفاده از روش‌های تحریک فاز لوتئال و فاز فولیکولار هیچ‌گونه تفاوت معناداری در بارداری بالینی و زنده‌زایی بین دو گروه وجود نداشت (۱۷). در مطالعه جین و همکاران (۲۰۱۸) پیامدهای بارداری در گروه تحریک شده تحت فاز لوتئال در مقایسه با تحریک مضاعف بهتر بود، با این حال تفاوت معناداری بین آن‌ها وجود نداشت (۱۸). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۲) بارداری بالینی و میزان تولد زنده تجمعی به ترتیب در بیمارانی که تحت تحریک خفیف متوالی و مضاعف قرار گرفته بودند، بیشتر بود، اما از نظر آماری ارتباطی بین آن‌ها مشاهده نگردید (۱۹).

در مطالعه حاضر، گروه تحریک مضاعف تحت تحریک فاز لوتئال و فولیکولار بود، در حالی که گروه تحریک متوالی معمولی، تنها تحت تحریک با فاز فولیکولار بودند. در مطالعه حاضر پیامدهای بارداری در دو گروه همسو با برخی مطالعات مشابه قبلی بود. از طرفی در برخی مطالعات قبلی نشان داده شده که تحریک با فاز لوتئال می‌تواند نتایج بهتری در پیامدهای بارداری داشته باشد

(۲۰، ۲۱). تفاوت در نتایج می‌تواند به واسطه نوع سیکل‌های تحریک، تعداد بیماران، فاصله بین تحریک و سن بیماران باشد. هر یک از متغیرها می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر روی پیامدهای بارداری داشته باشد.

در مطالعه حاضر تعداد اووسیت‌های MII و فولیکول‌های بیشتر از ۱۴ میلی‌متر و تعداد جنین‌های فریز شده در گروه تحت تحریک مضاعف در مقایسه با گروه دیگر بیشتر بود که از نظر آماری معنادار بود ( $p < 0.05$ ).

در مطالعه ژانگ و همکاران (۲۰۱۸) تعداد تخمک‌های به‌دست آمده و اووسیت‌های MII در گروه تحت فاز لوتئال در مقایسه با گروه تحت فاز فولیکولار بیشتر بود که با مطالعه حاضر همسو بود. همچنین در مطالعه آن‌ها تعداد تخمک‌هایی که دارای کیفیت مناسب بود، در گروه تحت LPS بیشتر بود (۲۲). همچنین در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۶) تعداد فولیکول‌های بیشتر از ۱۰، ۱۴ و ۱۸ میلی‌متر و اووسیت‌های به‌دست آمده در گروه تحت فاز لوتئال در مقایسه با گروه تحت فاز فولیکولار بیشتر بود (۲۳).

از محدودیت این مطالعه می‌توان به گذشته‌نگر بودن آن اشاره کرد. همچنین این بررسی در یک مرکز انجام شده است. بهتر است در مطالعات آینده بررسی به‌صورت آینده‌نگر و مداخله‌ای انجام گردد. همچنین مطالعه با حجم نمونه بیشتری انجام گردد.

## نتیجه گیری

به طور کلی می توان گفت تحریک مضاعف در مقایسه با تحریک متوالی معمولی هیچ گونه برتری در پیامدهای بارداری از جمله بارداری شیمیایی و بالینی نداشت. با این حال می تواند باعث افزایش به دست آوردن تعداد تخمک های MII، فولیکول های با سایز بیشتر از ۱۴ میلی متر و تعداد جنین های فریز شده گردد.

## تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی تهران و بیمارستان شریعتی تشکر می گردد.

## تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد.

## حمایت مالی

برای انجام مطالعه هیچ گونه حمایت مالی صورت نگرفته است.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است (IR.TUMS.SHARIATI.REC.1403.007).

## مشارکت نویسندگان

دکتر اشرف آل یاسین در طراحی مطالعه، دکتر آتوسا اعتضادی در نگارش و جمع آوری داده ها، دکتر وجیهه هزاری، دکتر مرضیه آقا حسینی، دکتر صدیقه حسینی موسی، دکتر آیدا نجفیان و دکتر فاطمه سروی در ریوایز مقاله و دکتر مریم شعبانی نشاطی در انجام تکنیک های آزمایشگاهی مشارکت داشته اند.

## منابع

- Greil AL, Slauson-Blevins K, McQuillan J. The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociology of health & illness* 2010; 32(1):140-62.
- Hedayat P, Derakhshan M, Kassab Z. A prospective case-control study on the association of intrauterine devices and cervical cancer risk; data from two educational centers. *Journal of Preventive Epidemiology* 2021; 7(1):e01-.
- Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of human reproductive sciences* 2015; 8(4):191-6.
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry* 2018; 62:2-10.
- Farahbod F, Zarean E, Khanjani S, Moezzi M, Mohammadzade F, Shabani S. Relationship between placental thickness, grading, and heterogeneity in fetal growth restriction in the third trimester of pregnancy by ultrasonography and pathology tests and their relationship with estimated fetal weight and neonatal outcome. *Immunopathol Persa* 2023; x(x):e39471.
- Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH, et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertility and sterility* 2013; 100(6):1695-703.
- Nezamdoost S, Farzaneh F. Comparison of the effect of trigger of ovulation with HCG and HCG plus oxytocin on the biochemical pregnancy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2020; 22(12):19-23.
- Nassiri S, Hantoushzadeh S, Eshraghi N, Ghaemi M, Panahi Z. Are Fetal Nuchal Translucency Thickness and Crown-rump Length Associated with Maternal Hematological and Biochemical Profile?. *Fertility, Gynecology and Andrology* 2023 (In Press).
- Tehrani-shat B, samghabadi NZ, Shahryarpanah Z, Eydizadeh Z, Jaski R, Ziaadini Z, et al. Prevalence and causes of gynecological surgery cancellations at Shariati Bandar Abbas hospital. *Journal of Preventive Epidemiology*; 2024.
- Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?. *Fertility and sterility* 2011; 96(5):1058-61.
- Teimouri B, Mollashahi S, Paracheh M, Farzaneh F. Comparison of the effect of letrozole alone with letrozole plus n-acetylcysteine on pregnancy rate in patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized clinical trial. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2021; 9(1):75-9.
- Ghanbari Z, Eshraghi N, Ghaemi M, Feizabad E, Zafarbakhsh A. Examining the Morphology of External Genitalia in Iranian Women: A Labiagram-based Study in Iran and its Influence on Patients' Self-Satisfaction. *Aesthetic Plastic Surgery* 2024: 1-6.

13. Nasri H. Renal effects of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Journal of Renal Endocrinology* 2023; 9(1):e25097-.
14. Kuang Y, Hong Q, Chen Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertility and sterility* 2014; 101(1):105-11.
15. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online* 2014; 29(6):684-91.
16. Khanjani S, Farahbod F, Zarean E, Tarrahi MJ, Mohammadi B. Evaluation of the relation between cerebroplacental ratio, umbilical-cerebral ratio, and cerebro-placental-uterine ratio with the occurrence of adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Immunopathol Persa* 2023; x(x):e39503.
17. Lu BJ, Lin CJ, Lin BZ, Huang L, Chien LT, et al. ART outcomes following ovarian stimulation in the luteal phase: a systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2021; 38(8):1927-38.
18. Jin B, Niu Z, Xu B, Chen Q, Zhang A. Comparison of clinical outcomes among dual ovarian stimulation, mild stimulation and luteal phase stimulation protocols in women with poor ovarian response. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(8):694-7.
19. Li J, Lyu S, Lyu S, Gao M. Pregnancy outcomes in double stimulation versus two consecutive mild stimulations for IVF in poor ovarian responders. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(22):6780.
20. Lin LT, Vitale SG, Chen SN, Wen ZH, Tsai HW, Chern CU, et al. Luteal phase ovarian stimulation may improve oocyte retrieval and oocyte quality in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: preliminary results from a single-center prospective pilot study. *Advances in therapy* 2018; 35:847-56.
21. Wei LH, Ma WH, Tang N, Wei JH. Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 55(1):50-4.
22. Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, et al. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA assisted reproduction* 2018; 22(3):193.
23. Li Y, Yang W, Chen X, Li L, Zhang Q, Yang D. Comparison between follicular stimulation and luteal stimulation protocols with clomiphene and HMG in women with poor ovarian response. *Gynecological Endocrinology* 2016; 32(1):74-7.

## Pregnancy success in women with poor ovarian response under double ovarian stimulation or two consecutive conventional stimulations: a retrospective study

Ashraf Aleyassin<sup>1</sup>, Atoosa Etezadi<sup>2\*</sup>, Vajihe Hazari<sup>3</sup>, Marzieh Aghahosseini<sup>1</sup>, Sedigheh Hosseinimousa<sup>4</sup>, Ayda Najafian<sup>5</sup>, Fatemeh Sarvi<sup>5</sup>, Maryam Shabani Nashtae<sup>6</sup>

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor of Infertility & IVF, Reproductive Health Research Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Al-zahra Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Rooyesh Infertility Center, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.
4. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Infertility and IVF, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Assistant Professor, Department of Reproductive Biology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

Received: Mar 26, 2024 Accepted: Jun 30, 2024

**Introduction:** In some cases, infertile patients have poor ovarian response, so it is necessary to obtain the right number of oocytes with proper stimulation. The number of oocytes obtained is directly related to fertility success. This study was conducted with aim to compare two methods of double stimulation and two regular sequential stimulations and their relationship with pregnancy outcomes.

**Methods:** This prospective cohort study was conducted in Shariati Hospital of Tehran in 2022-2023. A total of 140 women with poor ovarian response based on Bologna criteria who underwent oocyte puncture were selected for in vitro fertilization. Among these, 70 women with double stimulation and 70 women with two consecutive normal stimulations after embryo transfer were compared in terms of clinical pregnancy rate and cumulative live birth rate. T-test or Mann-Whitney test was used to examine quantitative variables and chi-square test was used to examine qualitative variables. Data analysis was done using SPSS statistical software (version 24).  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** The results showed that although the percentage of clinical pregnancy ( $p=0.28$ ) and live birth ( $p=0.5$ ) was higher in the group under double stimulation, however, no significant relationship was observed between them. It was also found that the number of MII oocytes and follicles greater than 14 mm and the number of frozen embryos was higher in the group of double stimulation compared to the other group, which was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The double stimulation compared to regular sequential stimulation had no superiority in pregnancy outcomes, including chemical and clinical pregnancy. However, it can increase the number of MII eggs, follicles larger than 14 mm and the number of frozen embryos.

**Keywords:** In vitro fertilization, Ovarian stimulation, Poor ovarian response, Pregnancy outcomes

#### ► Please cite this article as:

Aleyassin A, Etezadi A, Hazari V, Aghahosseini M, Hosseinimousa S, Najafian A, et al. Pregnancy success in women with poor ovarian response under double ovarian stimulation or two consecutive conventional stimulations: a retrospective study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(4):1-8. DOI: 10.22038/ijogi.2024.78628.6026

