

# مقایسه دو داروی گونال اف و سینال اف در درمان نازایی سیکل ICSI در مرکز ناباروری میلاد

دکتر فائزه مشهدی<sup>۱</sup>، دکتر ملیحه محمودی نیا<sup>۲\*</sup>، دکتر طاهره صادقی<sup>۳</sup>،  
نفسیه جهان پاک<sup>۴</sup>، دکتر نیره خادم<sup>۵</sup>

۱. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات سلامت مادر و کودک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت مادر و کودک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه پرستاری کودکان، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. کارشناس ارشد مامایی، مرکز تحقیقات سلامت مادر و کودک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت مادر و کودک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸

## خلاصه

**مقدمه:** گنادوتروپین‌ها، داروهای اصلی برای تحریک تخمدان در سیکل‌های کمک باروری هستند. ترکیبات متعدد از انواع اداری، تخلیص شده و یا نوترکیب وجود دارند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه پیامدهای بالینی دو نوع گنادوتروپین نوترکیب سینال اف شرکت ایرانی و گونال اف شرکت خارجی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه گذشته‌نگر در سال ۹۸-۱۳۹۴ بر روی ۵۲۱ زن نابارور (۲۶۳ نفر سینال اف و ۲۵۸ نفر گونال اف) که جهت درمان به مرکز میلاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد مراجعه کرده بودند و کاندید روش‌های کمک باروری بودند، انجام شد. پیامدها شامل تعداد فولیکول، تعداد اووسیت به دست آمده، تعداد اووسیت متافاز دو، تعداد جنین‌های با کیفیت بالا، میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و تست بارداری مثبت دریافت کننده دو داروی سینال اف و گونال اف با هم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) و آزمون‌های تی مستقل و کای اسکور انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میزان بروز سندرم تخمدان تحریک‌پذیر و تست مثبت بارداری در دو گروه تفاوت معنی‌داری با هم نداشت ( $p > 0/05$ ). در گروه گونال اف، درصد فراوانی کیفیت خوب جنین بهتر از گروه سینال اف بود ( $p = 0/017$ ). تعداد فولیکول و اووسیت، اووسیت‌ها از نظر کیفیت ۱ و ۲ و تعداد اووسیت نکرور شده و با کیفیت پایین و تعداد جنین در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه شواهدی به نفع تفاوت داروی سینال نسبت به داروی خارجی در میزان موفقیت سیکل‌های کمک باروری به دست نیامد که با توجه به کمیاب بودن و گران بودن گونال اف در حال حاضر، می‌توان با اطمینان از سینال اف در سیکل‌های IVF استفاده نمود.

**کلمات کلیدی:** کیفیت تخمک، کیفیت جنین، گنادوتروپین، میزان بارداری، IVF

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ملیحه محمودی نیا؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۲۹۸۷۸؛ پست الکترونیک:

mahmoudiniam@mums.ac.ir

## مقدمه

ناباروری با ایجاد اختلال در تولید مثل، مشکلی فراگیر در تمامی جوامع بشری می‌باشد که به‌صورت عدم وقوع بارداری بعد از یک‌سال نزدیکی منظم و بدون استفاده از روش پیشگیری تعریف می‌گردد (۱، ۲). این موضوع، یکی از مهم‌ترین بحران‌های دوران زندگی است که منجر به بروز مشکلات روانی و تجربیات استرس‌زای جدی برای افراد مبتلا می‌گردد (۳). عدم باروری از نظر اجتماعی و خانوادگی نیز اهمیت ویژه‌ای دارد و در جوامع سنتی مانند ایران، فرزندآوری پدیده بسیار مهمی است که در دوام خانواده و پیشگیری از طلاق، نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند (۳). بنابر گزارش سازمان جهانی بهداشت، بیش از ۷۰ میلیون زوج در سراسر دنیا و بیش از ۱/۵ میلیون زوج در ایران از این مشکل رنج می‌برند (۴). به‌طور کلی ناباروری در ۱۵-۱۰٪ زوجین مشاهده می‌شود (۵).

فن‌آوری‌های کمک باروری شامل تمام روش‌هایی است که در آنها از دست‌کاری مستقیم اووسیت‌ها، اسپرم و جنین‌ها در خارج از بدن استفاده می‌شود. اولین و رایج‌ترین شکل از فن‌آوری‌های کمک باروری لقاح آزمایشگاهی یا <sup>1</sup>IVF است (۶). IVF شامل توالی خاصی از مراحل کاملاً هماهنگ است که از تحریک بیش از حد و کنترل شده تخمدان با استفاده از گنادوتروپین‌های برون‌زاد آغاز شده و سپس با برداشتن اووسیت‌ها از داخل تخمدان تحت هدایت سونوگرافی، انجام لقاح در آزمایشگاه و انتقال رویان به داخل رحم کامل می‌شود (۶). داروهای مختلفی برای تحریک کنترل شده تخمدان در سیکل IVF استفاده می‌شود. از جمله این داروها کلومیفن، لتروزل و گنادوتروپین‌ها می‌باشند. گنادوتروپین‌ها شامل گنادوتروپین‌های انسانی (hMG)، FSH، اوروفولیتروپین، FSH تخلیص شده و FSH نوترکیب می‌باشند. گنادوتروپین‌ها، تولید فولیکول را در زنانی که نارسایی اولیه تخمدان ندارند، تحریک کرده و سبب رشد و بلوغ فولیکول‌ها می‌شوند. در ابتدا تنها گنادوتروپین برون‌زاد موجود گنادوتروپین‌های یائسگی انسانی (hMG، منوتروپین‌ها) بودند که عصاره‌ای از ادرار

زنان یائسه و محتوی FSH و LH به نسبت مساوی IU ۷۵ بودند (۷).

پس از آن فرآورده‌های خالص‌تر ادراری FSH (یوروفولیتروپین) با حذف LH از عصاره‌های ادراری ساخته شدند (۸). در طی ۲۰ سال گذشته تهیه آزمایشگاهی FSH نوترکیب انسانی از طریق مهندسی ژنتیک حاصل شده است. در حال حاضر دو فرآورده نوترکیب در دسترس به نام فولیتروپین آلفا و فولیتروپین بتا وجود دارند. این دو از نظر ساختمانی مشابه با FSH طبیعی هستند و دارای یک زنجیره گلیکوپروتئینی  $\alpha$  و یک زنجیره گلیکوپروتئینی  $\beta$  هستند، اما فرآیند گلیکوزیله کردن بعد از ترجمه ژنی و روندهای خالص‌سازی آنها در هر یک از این دو متفاوت است (۹). دو مطالعه سیستماتیک، r-hFSH<sup>2</sup> را با گنادوتروپین‌های ادراری HMG یا FSH مقایسه کردند. در مطالعه اول، وان ولی و همکاران (۲۰۱۱) حدود ۴۲ مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و در پایان نتیجه گرفتند هیچ تفاوتی در میزان تولد زنده و یا وقوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان وجود ندارد (۱۰). در مطالعه دیگر، ویس و همکاران (۲۰۱۹) r-hFSH را با گنادوتروپین‌های ادراری HMG یا FSH ادراری در بیماران تخمدان پلی‌کیستیک مورد ارزیابی قرار گرفتند که در این مطالعه نیز تفاوتی در میزان تولد زنده بین دو گروه مشاهده نشد (۱۱). در متآنالیز لهرت و همکاران (۲۰۱۰) که r-hFSH را با HMG خالص شده مقایسه کردند، ۱۶ مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت که در آن HMG همراه با اووسیت کمتر و دوز داروی بیشتر همراه بود، ولی میزان بارداری مشابه بود (۱۲).

گونال‌اف، دارویی است که حاوی ماده فعال فولیتروپین آلفا است. فولیتروپین آلفا در Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) با روشی معروف به فناوری DNA نوترکیب تولید می‌شود. این دارو اولین بار در سال ۱۹۸۸ به‌وسیله شرکت سرونو معرفی شد و در سال ۱۹۹۵ توانست گواهی حضور در بازار اروپا و در سال ۲۰۰۴ در آمریکا را بگیرد و برای سال‌ها به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳-۱۵). سینال‌اف هم همانند گونال‌اف، داروی فولیتروپین آلفا است که

<sup>2</sup> recombinant human follicle stimulating hormone

<sup>1</sup> In vitro Fertilization

توسط شرکت سیناژن در ایران تولید می‌شود (۱۶). با شروع تحریم‌های جهانی و عدم ورود داروها و علاوه بر آن هزینه بسیار بالای داروهای وارداتی، اهمیت کارایی داروهای داخلی بیشتر می‌شود و این نگرانی در بین پزشکان وجود دارد که کارایی دارو، مشابه نوع خارجی نباشد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو داروی rh FSH و سینالاف از نظر تأثیر بر روی کیفیت اووسیت‌ها و میزان موفقیت در زنان نابارور شرکت‌کننده در سیکل‌های کمک باروری انجام شد.

### روش کار

این مطالعه مقطعی دوگروهه از ابتدای مهر ماه سال ۱۳۹۴ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۸ بر روی زنان نابارور که کاندید روش‌های کمک باروری بودند، در مرکز ناباروری میلاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. این مطالعه بخشی از طرحی است که به تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با شماره کد IR.MUMS.REC.1395.326 رسیده است. حجم نمونه در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار GPOWER محاسبه شد. با استفاده از مهم‌ترین پیامد داروی گونال و سینالاف که درصد جنین فریز شده می‌باشد، با اندازه اثر ۰/۳۵، خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰٪، حجم نمونه در هر گروه ۲۰۵ نفر محاسبه گردید. در این مطالعه جهت افزایش توان آزمون، پرونده ۵۲۱ زن نابارور (۲۶۳ نفر سینالاف و ۲۵۸ نفر گونالاف) بررسی شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بیماران مساوی یا زیر ۳۵ سال، FSH سرمی روز دوم سیکل مساوی یا زیر ۱۰، عدم مصرف سیگار، عدم سابقه هرگونه جراحی روی تخمدان، عدم سابقه حساسیت اولیه به سینالاف یا گونالاف، عدم وجود تومورهای وابسته به جنس در دستگاه تناسلی، نارسایی آدرنال یا تیروئید کنترل نشده، تومورهای هیپوفیز، خونریزی با منشأ ناشناخته و عدم وجود نارسایی اولیه تخمدان‌ها بود. بیمارانی که رضایت به ادامه درمان نداشتند و یا دچار عوارض دارویی شدند؛ به‌طوری‌که دارو را مصرف نکردند، از مطالعه خارج شدند.

تمام بیمارانی که جهت درمان نازایی مراجعه کردند، طبق پروتکل مرکز ناباروری، ابتدا تحت ارزیابی کامل قرار گرفتند. شرح حال کامل، سابقه بیماری‌های طبی و معاینه فیزیکی کامل از جمله تیروئید، پستان، شکم و لگن انجام شد. سونوگرافی واژینال در بدو پذیرش از تمام بیماران به‌عمل آمد و آزمایشات لازم درخواست شد.

برای آمادگی بیماران جهت IVF از دو روش در مرکز ناباروری استفاده شد. در پروتکل سرکوب طولانی‌مدت با آگونیست GnRH ابتدا قرص کنتراسپتیو (شرکت ابوریحان، تهران، ایران) از روز پنجم پیروید ماه قبل شروع شد. در روز ۲۱ سیکل و یا وقتی که ۷ تا از قرص جلوگیری مانده بود، بیماران ویزیت شده و آمپول سوپرفاکت (آنالوگ GnRH) روزانه ۵۰۰ میکروگرم زیرجلدی شروع و ادامه داده شد تا بیمار روز دوم پیروید بعدی جهت سونوگرافی واژینال مراجعه کند. اگر در سونوگرافی علائم سرکوب هیپوتالاموس - هیپوفیز مشاهده شد (ضخامت آندومتر کمتر از ۵ و تخمدان‌ها حاوی فولیکول کمتر از ۱۰ میلی‌متر) گنادوتروپین (Gonalf, Europe, Merck) یا Cinalf (Netherland) (شرکت سیناژن تهران، ایران) شروع شد. دوز دارو بر اساس سن بیمار، سابقه قبلی پاسخ تخمدانی، ذخیره تخمدان (تعداد فولیکول‌های ۹-۲ میلی‌متر دو تخمدان) و هورمون ضدمولرین تعیین می‌شد. از روز دوم سیکل، دوز آنالوگ به ۲۰۰ میکروگرم کاهش پیدا می‌کرد. اولین سونوگرافی ۶ روز بعد از شروع دارو انجام می‌شد و سپس دوز دارو بر اساس پاسخ‌دهی بیمار و سونوگرافی تعدیل می‌شد. مونیترینگ بیمار بر اساس سونوگرافی ادامه می‌یافت تا حداقل فولیکول بیشتر از ۱۷ در سونوگرافی مشاهده شود. سپس ۱۰۰۰۰ HCG تزریق می‌شد و در پروتکل آنتاگونیست، بیمار در روز دوم پیروید تحت سونوگرافی واژینال قرار می‌گرفت و باز هم بر اساس سن بیمار، سابقه قبلی پاسخ تخمدانی، ذخیره تخمدان (تعداد فولیکول‌های ۹-۲ میلی‌متر دو تخمدان) و هورمون ضدمولرین گونالاف یا سینالاف شروع می‌شد و مونیترینگ و تعدیل دارو بر اساس

تعداد اوسیت متافاز ۱ و ۲ و تعداد رویان حاصل شده است. پیامد ثانویه شامل: میزان بارداری شیمیایی که با تست مثبت BHCG سرم تعیین می‌شود و میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان است. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) انجام شد. برای توصیف مشخصات واحدهای پژوهش، از آمار توصیفی شامل شاخص‌های مرکزی (میانگین) و پراکندگی (انحراف معیار) و جداول توزیع فراوانی استفاده گردید. ابتدا برای تعیین برخورداری متغیرهای پژوهش از توزیع نرمال، از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. به‌منظور بررسی دو گروه از نظر همگن بودن متغیرهای کمی نرمال از آزمون تی مستقل و در مورد متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکور استفاده شد. یافته‌های اصلی در این مطالعه با استفاده از آزمون تی مستقل و کای اسکور در سطح معنی‌داری ۰/۰۵٪ مقایسه شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۵۲۱ زن نابارور که جهت درمان به مرکز میلاد مراجعه کرده بودند و تحت تحریک تخمک‌گذاری در سیکل ICSI قرار گرفتند، مورد مطالعه قرار گرفتند. ۲۶۳ نفر سینال‌اف و ۲۵۸ نفر گونال‌اف دریافت کرده بودند. میانگین سنی گروه سینال‌اف  $30/53 \pm 5/93$  سال و گروه گونال‌اف  $30/54 \pm 5/52$  سال بود. بر اساس جدول ۱، متغیرهای پایه در دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ( $p > 0/05$ ). میزان داروی مصرفی و تعداد روزهای تحریک تخمک‌گذاری در دو گروه با هم مقایسه شد که تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ( $p > 0/05$ ). در اکثریت بیماران در دو گروه برای تریگر از HCG استفاده شده بود (۳۶/۴٪ در گروه سینال‌اف و ۵۸/۶٪ در گروه گونال‌اف) (جدول ۱).

سونوگرافی ادامه می‌یافت. وقتی فولیکول به ۱۴-۱۲ میلی‌متر می‌رسید، ستروتاید با دوز ۰/۲۵ شروع می‌شد. وقتی حداقل سه فولیکول ۱۸ میلی‌متر وجود داشت، ۱۰۰۰۰ HCG (پویش دارو، تهران، ایران) عضلانی و یا آمپول دکاپپتیل زیرجلدی (Ferring, Germany) ۰/۲ میلی‌گرم (Decapeptyl) و یا ترکیبی از هر دو، بسته به تعداد فولیکول تزریق می‌شد. ۳۶ ساعت بعد تخمک‌کشی تحت هدایت سونوگرافی و تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شد.

اوسیت‌های به‌دست آمده در مدیوم Cleave (Origio- Denmark) در دمای ۳۷ با ۰/۶ CO<sub>2</sub> و ۰/۵ O<sub>2</sub> نگهداری می‌شدند و سپس سلول‌های کومولوس اطراف اوسیت برداشته می‌شد و در نهایت تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم انجام می‌شد. امبریوها در مدیای متوالی کشت داده می‌شدند. باروری ۱۸-۱۶ ساعت بعد ارزیابی می‌شد و در صورت وجود دو پرونوکلئور و دو جسم قطبی، باروری نرمال را نشان می‌داد. دیگر نتایج از جمله عدم وجود پرونوکلئور، یک پرونوکلئور و دژنراسیون ثبت می‌شد. رویان‌ها هر روز از نظر کیفیت مورد بررسی قرار می‌گرفتند. رویان ۳ روزه در مدیای (cleave origio, Denmark) کشت داده می‌شد. داشتن ۴ بلاستومر در روز دوم و ۷ یا ۸ بلاستومر در روز سوم با سایز مساوی و بدون فراگمانتاسیون به‌عنوان "کیفیت بالا" جنین با فراگمانتاسون بین ۲۰-۱٪ "کیفیت متوسط" و بیشتر از ۲۰٪ فراگمانتاسیون، جنین "با کیفیت پایین" تعریف می‌شد. انتقال همه جنین‌ها به‌وسیله کاتتر (Cook, Australia) و تحت سونوگرافی ابدومینال (Phillips, affinity ۷۰) انجام می‌شد. یک یا دو جنین با بهترین کیفیت منتقل می‌شد. برای حمایت فاز لوتئال، ۴۰۰ میلی‌گرم پروژسترون (شرکت ابوریحان، تهران، ایران) واژینال روزانه داده می‌شد. BHCG سرم ۱۴-۱۰ روز بعد از انتقال جنین اندازه‌گیری می‌شد.

پیامد اولیه شامل تعداد فولیکول‌های تخمدان راست و چپ در روز تجویز HCG، تعداد اوسیت به‌دست آمده،

جدول ۱- بررسی مشخصات دموگرافیک زنان نابارور در دو گروه سینال اف و گونال اف

مشخصات دموگرافیک	گروه	سینال اف (نفر ۲۶۳)	گونال اف (نفر ۲۵۸)	سطح معنی داری
سن (سال)		۳۰/۵۴±۵/۵۲	۳۰/۵۳±۵/۹۳	۰/۰۵۳*
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		۲۵/۲۰±۳/۵۰	۲۵/۷۹±۴/۰۵	۰/۰۷۲*
تعداد سال‌های ناباروری		۶/۸۱±۳/۸۹	۷/۳۷±۳/۸۵	۰/۱۰۴*
عادات ماهیانه منظم		۱۳۸ (۵۲/۵)	۱۱۶ (۴۵/۰)	۰/۰۸۶**
ناباروی اولیه		۲۱۶ (۸۳/۱)	۲۳۰ (۸۷/۵)	۰/۱۵۸**
مقدار FSH سرم		۵/۸۷±۲/۲۹	۶/۱۳±۲/۸۶	۰/۲۴۴*
مقدار LH سرم		۷/۲۲±۴/۵۳	۶/۸۵±۴/۹۹	۰/۳۹۲*
تعداد داروی مصرفی		۳۱/۰۷±۱۱/۴۰	۳۱/۹۷±۱۱/۸۷	۰/۳۷۶*
دوز داروی مصرفی		۲۳۳۰/۴۵±۸۵۵/۵۵	۲۳۹۸/۴۰±۸۹۰/۵۸	۰/۳۷۶*
تعداد روزهای تحریک تخمک‌گذاری		۱۱/۱۵±۱/۸۱	۱۱/۳۰±۲/۰۹	۰/۳۹۳*
علت ناباروری	زنانه	۸۹ (۳۳/۸)	۱۰۵ (۴۰/۴)	۰/۱۰۲**
	مردانه	۷۳ (۲۷/۸)	۶۶ (۲۵/۴)	
	مردانه/ زنانه	۶۳ (۲۴/۰)	۴۳ (۱۶/۵)	
	نامشخص	۳۸ (۱۴/۴)	۴۶ (۱۷/۷)	
نوع داروی تریگر	Deka***	۷۵ (۲۱/۴)	۴۷ (۱۸/۰)	<۰/۰۰۱**
	HCG Deka and HCG	۹۶ (۳۶/۴) ۹۳ (۳۵/۲)	۱۵۳ (۵۸/۶) ۶۱ (۲۳/۴)	
نوع پروتکل درمانی	ستروتاید	۱۱۶ (۴۴/۸)	۱۹۰ (۷۲/۰)	۰/۰۰۰**
	سوپرفاکت	۱۴۳ (۵۵/۲)	۷۴ (۲۸/۰)	

\* آزمون تی مستقل (میانگین ± انحراف معیار)، \*\* آزمون کای اسکوئر (فراوانی و درصد)، \*\*\* GnRH آگونیست

میزان داروی مصرفی گونال اف در پروتکل درمانی ستروتاید ۲۵۵۲/۸۹۷±۱۱/۰۲ و دوز مصرفی سینال اف ۲۴۲۶/۰۴±۸۲۷/۳۶ بود. میزان دوز مصرفی داروهای سینال اف و گونال اف در پروتکل درمانی ستروتاید با هم تفاوت آماری معنی داری نداشتند (p=۰/۳۲۰).

همچنین بر اساس پروتکل درمانی سوپرفاکت دوز دو داروی گونال اف و سینال اف به ترتیب ۲۲۰۹/۵۳±۸۵۴/۵۲ و ۲۲۹۴/۰۴±۸۶۵/۴۲ بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود (p=۰/۴۰۹) (جدول ۲).

جدول ۲- میزان دوز مصرفی دارو بر اساس پروتکل درمانی زنان نابارور در دو گروه سینال اف و گونال اف

گونال اف	سینال اف	سطح معنی داری
نوع پروتکل	ستروتاید	۲۵۵۲/۱۱±۸۹۷/۰۲
درمانی	سوپرفاکت	۲۲۰۹/۵۳±۸۵۴/۵۲

\* آزمون تی مستقل (میانگین ± انحراف معیار)

بر اساس نتایج جدول ۳، میزان بروز سندرم تخمدان تحریک‌پذیر در مصرف دو داروی گونال و سینال تفاوت معنی داری با هم نداشت (p=۰/۰۸۹). ۳ نفر (۱/۲٪) از گروه سینال اف و ۴ نفر (۳/۸٪) از گروه گونال اف سندرم تخمدان تحریک‌پذیر شدید را تجربه کردند که در بیمارستان جهت اقدامات درمانی بستری شدند. درصد فراوانی شدت سندرم تخمدان تحریک‌پذیر در دو گروه سینال اف و گونال اف تفاوت معنی داری نداشت (p=۰/۱۹۱). دو گروه از نظر درصد فراوانی کیفیت جنین با درجه بالا تفاوت معنی داری با هم داشتند؛ به نحوی که در گروه گونال اف میزان جنین‌های با کیفیت بالا بیشتر بود (p=۰/۰۱۷). در نهایت تست بارداری در ۸۲ نفر (۳۱/۱٪) از گروه سینال اف و ۸۲ نفر (۳۱/۴٪) از گروه گونال اف مثبت بود که دو گروه تفاوت معنی داری از این نظر با هم نداشتند (p=۰/۹۳۰) (جدول ۳).

جدول ۳- بررسی پیامدهای بالینی دو داروی گونال اف و سینال اف

سطح معنی‌داری*	گونال اف نفر ۲۵۸	سینال اف نفر ۲۶۳		
۰/۰۸۹	۴۰ (۱۶/۷)	۳۰ (۱۱/۷)	بروز سندرم تخمدان تحریک‌پذیر	
۰/۱۹۱	۲۲ (۹/۲)	۲۱ (۸/۲)	خفیف	شدت بروز سندرم تخمدان تحریک‌پذیر
	۹ (۳/۸)	۶ (۲/۳)	متوسط	
	۹ (۳/۸)	۳ (۱/۲)	شدید	
۰/۰۱۷	۱۱۵ (۴۵/۶)	۱۱۰ (۴۳/۳)	۱	کیفیت جنین
	۱۳۷ (۵۴/۴)	۱۳۶ (۵۳/۵)	۲	
	۰	۸ (۳/۱)	۳	
۰/۹۳۰	۸۲ (۳۱/۴)	۸۲ (۳۱/۱)	مثبت	میزان بارداری
	۱۷۹ (۶۸/۶)	۱۸۲ (۶۸/۹)	منفی	

\*آزمون کای اسکور

معنی‌داری نداشت ( $p=0/294$ ). از لحاظ کیفیت اوسیت‌ها، تفاوتی از نظر تعداد اووسیت متافاز ۱ و ۲ و همچنین اوسیت‌های نکرورز شده، کیفیت پایین و GV بین دو گروه وجود نداشت. با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p>0/05$ ) و در نهایت اینکه در تعداد جنین هم تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود ( $p=0/052$ ) (جدول ۴).

پیامدهای بالینی در دو گروه سینال اف و گونال اف در جدول ۴ با هم مقایسه شده است. تعداد فولیکول در گروهی که داروی سینال اف را دریافت کرده بودند،  $26/09 \pm 7/85$  و در گروهی که داروی گونال اف را دریافت کرده بودند،  $27/09 \pm 9/64$  بود. میانگین تعداد فولیکول در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/195$ ). تعداد اووسیت نیز در دو گروه تفاوت

جدول ۴- بررسی پیامدهای بالینی دو داروی گونال اف و سینال اف

سطح معنی‌داری*	گونال اف نفر ۲۵۸	سینال اف نفر ۲۶۳	متغیر
۰/۱۹۵	$27/09 \pm 9/64$	$26/09 \pm 7/85$	تعداد فولیکول
۰/۲۹۴	$17/16 \pm 7/76$	$16/52 \pm 6/13$	تعداد اووسیت
۰/۰۵۷	$1/59 \pm 2/71$	$1/11 \pm 2/14$	اووسیت با شکل غیرطبیعی
۰/۹۶۳	$0/48 \pm 3/01$	$0/49 \pm 1/48$	اووسیت متافاز ۱
۰/۷۵۷	$14/44 \pm 7/58$	$14/25 \pm 6/20$	اووسیت متافاز ۲
۰/۱۰۱	$1/30 \pm 2/44$	$0/98 \pm 2/03$	اووسیت نکرورز شده
۰/۱۶۷	$0/12 \pm 0/67$	$0/50 \pm 0/48$	اووسیت با کیفیت پایین
۰/۹۷۴	$2/23 \pm 3/13$	$1/28 \pm 2/58$	اووسیت GV
۰/۰۵۲	$10/76 \pm 6/99$	$9/70 \pm 5/29$	تعداد جنین

\*آزمون تی مستقل

دو گروه از بیماران تفاوتی نداشت. اگرچه میزان جنین‌های گرید بالا در بیمارانی که گونال اف مصرف کرده بودند بیشتر بود، ولی در میزان کلی بارداری در دو گروه تفاوتی نداشت.

همان‌طور که اشاره شد، فرآورده‌های گنادوتروپینی به تدریج و به مرور زمان شکل گرفته‌اند؛ از عصاره‌های ناخالص از ادرار تا عصاره‌های بسیار خالص‌تر از ادرار و در

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد دو داروی سینال اف و گونال اف از نظر اثربخشی در سیکل IVF با هم تفاوتی ندارند. تعداد فولیکول‌های ایجاد شده، تعداد کل اووسیت به دست آمده، تعداد اوسیت‌های متافاز دو، تعداد روزهای تحریک، دوز دارو و میزان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در

نهایت فرآورده‌های نوترکیب امروزی که تمام این داروها به شکل‌های مختلف تحت شرکت‌های مختلف در بازار وجود دارد (۱۷، ۱۸). در ابتدا داروها به صورت عضلانی تزریق می‌شد، اما با کاهش پروتئین‌های ادراری و بالا رفتن خلوص ترکیبات به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود. نوع نوترکیب نیز زیرجلدی تزریق می‌شود.

r-hFSH با تکنولوژی DNA ساخته شده است. Gonalf یک نوع FSH نوترکیب است که از زنجیره فولیتروپین  $\alpha$  ساخته شده و بیشتر از ۹۹٪ خلوص دارد، در صورتی که HMG با درجه خلوص بالا که از ادرار زنان منوپوز حاصل شده و حاوی LH و FSH هر دو می‌باشد، درجه خلوص تقریباً ۷۰٪ دارد (۱۹). مطالعات در مورد نتایج بالینی نوع ادراری و نوترکیب در سیکل‌های IVF بسیار متناقض است. در حالی که متآنالیز بوردویچ و همکاران (۲۰۱۹) که بر روی ۲۸ کارآزمایی بالینی انجام شد، نشان داد که تفاوتی در میزان تولد زنده در r-hFSH و hMG با درجه خلوص بالا وجود ندارد (۲۰)، اما در مطالعه بزرگ چندمرکزی که اخیراً توسط بوهرلر و همکاران (۲۰۲۱) در آلمان انجام شد و بیشتر از ۲۸۰۰۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند، میزان تجمعی بارداری شیمیایی و بالینی و ادامه‌دار در گروه r-hFSH-alfa به طور معنی‌داری بیشتر از HMG با درجه خلوص بالا بود (۲۱). در مطالعه گذشته‌نگر پان و همکاران (۲۰۱۹) که اخیراً بر روی حجم زیادی از بیماران انجام شده است، پیامد بالینی دو دارو در بیماران تحت IVF مورد مطالعه قرار گرفته است، میزان LH و میزان پروژسترون سرم در روز تجویز HCG در FSH ادراری بیشتر از FSH نوترکیب بود. میزان بارداری بالینی در FSH ادراری بهتر بود، ولی میزان تولد زنده در دو گروه تفاوتی با هم نداشت (۲۲).

آنچه مشخص است، نوع داروی مصرفی برای درمان در سیکل‌های کمک باروری باید بر اساس هر فرد به صورت اختصاصی تعیین شود (۲۳-۲۵) و نوع گنادوتروپین باید بر اساس مزایای کلی و اثربخشی دارو، خطرات مصرف، عوارض جانبی، مقرون به صرفه بودن و ترجیح خود بیمار انتخاب شود (۲۶). سینالاف دارویی است که بر پایه فولیتروپین  $\alpha$  مشابه با داروی گونالاف توسط شرکت

ایرانی سیناژن ساخته شده است. به علت تحریم، بسیاری از داروها در بازار کمیاب شدند و یا با هزینه بسیار بالا عرضه می‌شوند. در حال حاضر بسیاری از مراکز ناباروری از سینالاف برای آمادگی سیکل‌های کمک باروری استفاده می‌کنند. علاوه بر این، در پروتکل‌های برنامه‌ریزی در سیکل انتقال جنین فریز نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷). در بررسی یافته‌های بالینی مطالعه حاضر تعداد جنین با کیفیت بالای به دست آمده در گروه گونالاف بیشتر بود، اگرچه این میزان تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود، ولی شاید از نظر بالینی قابل توجه باشد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، گذشته‌نگر بودن آن است که بالطبع فاکتورهای مخدوش‌کننده بر روی نتایج تأثیر داشته، ضمن آنکه در مطالعه حاضر میزان بارداری ادامه‌دار و میزان تولد زنده ارزیابی نشد. بر اساس جستجوهای انجام شده، تاکنون مطالعه‌ای که به بررسی اثر این دو دارو پرداخته باشد، وجود ندارد، لذا امید است این نتایج بتواند برای پزشکانی که در مراکز نازایی کار می‌کنند، مفید باشد.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر شواهدی به نفع تفاوت داروی سینالاف نسبت به داروی خارجی در میزان موفقیت سیکل‌های کمک باروری به دست نیامد. اگرچه تعداد جنین با کیفیت بالا در مصرف گونالاف بالاتر بود، ولی نتایج بارداری مشابه بود. بنابراین با توجه به محدودیت‌های تأمین دارو، ارزان‌تر بودن داروی ایرانی و در دسترس بودن، ایجاد اشتغال برای متخصصین داخلی و ذخیره ارزی برای کشور، با اطمینان می‌توان از داروی ایرانی استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام پرسنل و کارمندان مرکز ناباروری میلاد به خصوص سرکار خانم شفیقی که ما را در جمع‌آوری اطلاعات یاری نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

1. Firouzabadi RD, Janati S, Razi MH. The effect of intrauterine human chorionic gonadotropin injection before embryo transfer on the implantation and pregnancy rate in infertile patients: A randomized clinical trial. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 2016; 14(10):657.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility* 2013; 99(1):63.
3. Direkvand Moghadam A, Delpisheh A, Sayehmiri K. The prevalence of infertility in Iran, a systematic review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(81):1-7.
4. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Human reproduction* 2001; 16(8):1768-76.
5. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. 16<sup>nd</sup> ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
6. Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. *Fertility and Sterility* 2008; 90(5):S13-20.
8. Giudice E, Crisci C, Eshkol A, Papoian R. Infertility: composition of commercial gonadotrophin preparations extracted from human post-menopausal urine: characterization of non-gonadotrophin proteins. *Human Reproduction* 1994; 9(12):2291-9.
9. Olijve W, de Boer W, Mulders JW, van Wezenbeek PM. Recombinant hormones: Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon®). *MHR: Basic science of reproductive medicine* 1996; 2(5):371-82.
10. van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011(2).
11. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BW, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(1).
12. Lehert P, Schertz JC, Ezcurra D. Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology* 2010; 8(1):1-2.
13. European Medicines Agency. GONAL-f. (2018). Available online at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f> (accessed January 29, 2019).
14. Merck Sharp Dohme Limited. Elonva (2019) Available online at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elonva> (accessed March 26, 2019).
15. EMD Serono I. Gonal-F. (2018). Available online at: <https://www.drugs.com/pro/gonal-f.html> (accessed 2019 26 Mar).
16. CinnaGen Co. in 1994 Available online at: <https://www.cinnagen.com/Product.aspx?t=2&l=3&Id=166&f=3>
17. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Human reproduction update* 2004; 10(6):453-67.
18. Casper RF. Are recombinant gonadotrophins safer, purer and more effective than urinary gonadotrophins?. *Reproductive biomedicine online* 2005; 11(5):539-40.
19. Leão RB, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics* 2014; 69:279-93.
20. Bordewijk EM, Mol F, van der Veen F, Van Wely M. Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction open* 2019; 2019(3):hoz008.
21. Bühler KF, Fischer R, Verpillat P, Allignol A, Guedes S, Boutmy E, et al. Comparative effectiveness of recombinant human follicle-stimulating hormone alfa (r-hFSH-alfa) versus highly purified urinary human menopausal gonadotropin (hMG HP) in assisted reproductive technology (ART) treatments: a non-interventional study in Germany. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2021; 19(1):1-14.
22. Pan W, Tu H, Jin L, Hu C, Xiong J, Pan W, et al. Comparison of recombinant and urinary follicle-stimulating hormones over 2000 gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a retrospective study. *Scientific reports* 2019; 9(1):1-9.
23. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Kirsten J, D'Hooghe T, Sunkara SK. Decision points for individualized hormonal stimulation with recombinant gonadotropins for treatment of women with infertility. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35(12):1027-36.
24. Mol BW, Bossuyt PM, Sunkara SK, Velasco JA, Venetis C, Sakkas D, et al. Personalized ovarian stimulation for assisted reproductive technology: study design considerations to move from hype to added value for patients. *Fertility and Sterility* 2018; 109(6):968-79.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment (CG156). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations>. 5
26. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction* 2017; 32(9):1786-801.
27. Ghaebi NK, Mahmoudiniya M, Najafi MN, Zohdi E, Attaran M. Comparison of letrozole with gonadotropin-releasing hormone agonist in frozen embryo transfer after recurrent implantation failure: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2020; 18(2):105.