

مقایسه اثر لتروزول با کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران تحت درمان با داروهای محرک تخمک‌گذاری و سیکل‌های IVF

دکتر نیره خادم غائبی^۱، دکتر ملیحه امیریان^۲، دکتر بهرام زرمهری^{۳*}، دکتر هدی ذبیحی^۴

۱. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دستیار تخصصی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۸

خلاصه

مقدمه: اثربخشی دو داروی کابریگولین و لتروزول در درمان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در مطالعات جداگانه در گذشته بررسی و تأیید شده است، ولی مطالعه ای که این دو دارو را با یکدیگر مقایسه کند صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر لتروزول با کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران تحت درمان با داروهای محرک تخمک‌گذاری و سیکل‌های IVF انجام شد.

روش کار: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور، از فروردین ماه ۱۳۹۳ تا مهر ماه ۱۳۹۴ بر روی ۶۰ بیماری که با شکایت ناباروری به مرکز ناباروری میلاد مشهد مراجعه و تحت درمان با داروهای محرک تخمک‌گذاری قرار گرفته و اولین علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در آن‌ها بروز کرده بود، انجام شد. بیماران به روش بلوک تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده کابریگولین و دریافت‌کننده لتروزول تقسیم شدند. به گروه اول ۵ میلی‌گرم لتروزول بعد از تخمک‌کشی به مدت ۲ هفته توسط خود محقق تجویز شد. به طریق مشابه به گروه دیگر، داروی کابریگولین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم در روز از روز تخمک‌کشی به مدت ۸ روز توسط خود محقق داده شد. سپس بیماران به صورت هفتگی به مدت ۴ هفته بعد از درمان از لحاظ پیشرفت علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ارزیابی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون‌های کای دو، آزمون تی مستقل و آزمون اندازه‌های تکراری انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بیماران دو گروه از لحاظ نوع ناباروری (اولیه یا ثانویه) ($p=۰/۵۶۲$)، سابقه سندرم تخمدان پلی کیستیک ($p=۰/۵۸۴$) و سابقه سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ($p=۱/۰۰۰$) با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. از ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ بیمار (۴۲٪) در طول بررسی نیاز به بستری پیدا نکردند و به صورت سرپایی درمان شدند، ولی ۳۵ بیمار (۵۸٪) باقی مانده بین ۱ تا ۸ روز بستری شدند. بین بیماران دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر مدت بستری در بیمارستان ($p=۱/۰۰۰$) و همچنین از لحاظ بهبود بالینی در طی پیگیری‌های هفتگی مشاهده نشد ($p=۱/۰۰۰$).

نتیجه‌گیری: لتروزول اثر بالینی مشابهی با کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان دارد.

کلمات کلیدی: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، کابریگولین، لتروزول، ناباروری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر بهرام زرمهری؛ استادیار گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۷۶۴۹۲۸۳؛ پست الکترونیک: zarmehrib@mums.ac.ir

مقدمه

شیوع ناباروری در کشور ما حدود ۲۲٪ است، یعنی حدود یک پنجم زوجین ایرانی، ناباروری اولیه را در طول زندگی مشترکشان تجربه می‌کنند (۱). ناباروری به صورت عدم ایجاد حاملگی به دنبال یک سال نزدیکی جنسی محافظت نشده و بدون استفاده از روش‌های جلوگیری از بارداری تعریف می‌شود. لازم به ذکر است که عدم تخمک‌گذاری، حدود ۴۰٪ علل ناباروری در زنان را تشکیل داده و یکی از مهم‌ترین علل عدم تخمک‌گذاری نیز سندرم تخمدان پلی کیستیک معرفی شده است (۲). با پیشرفت تکنیک‌های کمک باروری و استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری، شیوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)^۱ و نیز عوارض و مشکلات این سندرم نظیر بزرگی و شکنندگی تخمدان، تجمع مایع در خارج عروق و کاهش حجم داخل عروقی، درد شکم، آسیت و هیدروتوراکس رو به افزایش است. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، عارضه‌ای طبی و ناشی از درمان‌های ناباروری است. وجود بیش از ۱۳ فولیکول ۱۱ میلی متری در جریان سیکل IVF، عامل پیشگویی‌کننده سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدید است. در صورت وجود ۲۰ فولیکول قبل از تخمک‌گذاری، میزان بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدید به ۱۵٪ می‌رسد (۳).

هر چند پاتوژنز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان کاملاً شناخته نشده است، ولی افزایش میزان رنین و پرورنین^۲ در داخل مایع فولیکولی و افزایش نفوذپذیری مویرگی با واسطه آنژیوتانسین و دخالت فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)^۳ که تزریق hCG بروز آن را در سلول‌های گرانولوزا و سرم تشدید می‌کند، و نیز انواع سیتوکین‌های التهابی دیگر در پاتوژنز این بیماری مطرح شده است. افزایش نفوذپذیری مویرگی باعث می‌شود که مایع از داخل عروق به فضای خارج عروقی نشت کند که خود باعث ایجاد علائمی مانند کاهش

حجم داخل عروقی، درد شکم، آسیت و هیدروتوراکس خواهد شد. برخی مواد منقبض‌کننده عروق مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بروز افزایش نفوذپذیری عروقی نقش مهم‌تری دارند (۳-۷).

لازم به ذکر است که تحریک تخمک‌گذاری، یکی از مهم‌ترین مراحل روش‌های کمک باروری است که در این مرحله، چند فولیکول شروع به رشد کرده و در نهایت چند اووسیت به دست خواهد آمد (۸).

داروی لتروزول یک مهارکننده برگشت‌پذیر آروماتاز است که در القای تخمک‌گذاری مفید است. این دارو با اثر بر کبد و با جلوگیری از تبدیل آندروژن به استروژن، تولید استرادیول را مهار می‌کند. این دارو به دنبال افزایش سطح سرمی آندروژن و سپس کاهش سطح سرمی استروژن به روش فیدبک منفی باعث تولید FSH و حساس شدن تخمدان‌ها به اثرات FSH می‌شود. از طرفی تجویز لتروزول در فاز لوتئال با اثر بر جسم زرد باعث کاهش سطح سرمی E₂ و احتمالاً کاهش بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شود (۴).

کابروگولین از دسته داروهای آگونیست دوپامین و جزء آلکالوئیدهای ارگوت است که از طریق اتصال به گیرنده‌های دوپامین، آثار دوپامین را تقلید می‌کند. این دارو همانند دوپامین آندوژن هیپوتالاموسی، مستقیماً ترشح پرولاکتین را از سلول لاکتوتروپ هیپوفیز مهار می‌کند و با کاهش سطح سرمی پرولاکتین، به محور هیپوتالاموسی هیپوفیزی تخمدان اجازه می‌دهد از اثر مهاری هیپرپرولاکتینمی بر ترشح ضربانی GnRH بگریزد و عملکرد طبیعی خود را از سر گیرد و در نتیجه عملکرد تخمک‌گذاری از سر گرفته می‌شود (۴). همچنین این دارو با مهار ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، نقش مؤثری در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان دارد (۹).

در مطالعات انجام شده بر روی اثرات کابروگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، نشان داده شد که این دارو برای این منظور مفید بوده است (۱۰-۱۶). مطالعات دیگری که بر روی داروی لتروزول در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

¹ Ovarian hyperstimulation syndrome

² Prolenin

³ Vascular endothelial growth factor

انجام شدند نیز نشان دادند که این دارو تأثیر مثبتی در پیشگیری از این سندرم دارد (۱۷، ۱۸).

لازم به ذکر است که در زمان شروع این تحقیق، مطالعه‌ای در خصوص مقایسه دو داروی کابریگولین و لتروزول در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان یافت نشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات این دو دارو در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران تحت درمان با داروهای محرک تخمک‌گذاری و سیکل‌های IVF انجام شد.

روش کار

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور از فروردین ماه ۱۳۹۳ تا مهر ماه ۱۳۹۴ بر روی ۶۰ بیمار که با شکایت ناباروری به مرکز ناباروری میلاد مشهد مراجعه و تحت درمان با داروهای محرک تخمک‌گذاری قرار گرفته و اولین علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (نظیر درد شکم، آسیت، وجود بیش از ۱۳ فولیکول ۱۱ میلی متری در تخمدان‌ها در روز تزریق HCG^۱ و بزرگی تخمدان) در آن‌ها بروز کرده بود، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن سن ۴۰-۲۰ سال (۴)، داشتن سابقه حداقل یک سال ناباروری، درمان با داروهای محرک تخمک‌گذاری، بروز اولین علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و وجود بیش از ۱۳ فولیکول ۱۱ میلی متری در روز تزریق HCG در جریان سیکل IVF (که عامل پیشگویی‌کننده سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شدید است) بود (۳). معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود شرح حال حساسیت به لتروزول و سایر داروهای مهار کننده آروماتاز، وجود شرح حال حساسیت به کابریگولین و سایر مشتقات ارگوت و وجود هرگونه بیماری قلبی از قبیل بیماری قلبی، کلیوی و کبدی بود (۱۹).

پس از اطمینان از وجود تمام معیارهای ورود، فواید و عوارض دو داروی لتروزول و کابریگولین به بیمار توضیح داده شد و در صورت موافقت بیمار جهت شرکت در مطالعه، از وی رضایت‌نامه کتبی مبنی بر ورود به مطالعه اخذ گردید. سپس بیماران به روش تصادفی

ساده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول میزان ۵ میلی‌گرم لتروزول بعد از تخمک‌کشی به مدت ۲ هفته توسط خود محقق تجویز شد. به طریق مشابه به گروه دیگر، داروی کابریگولین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم در روز از روز تخمک‌کشی به مدت ۸ روز (۴ ساعت قبل تزریق HCG) توسط خود محقق داده شد. لازم به ذکر است که بیمار از نوع دارویی که برایش انتخاب شده بود بی اطلاع بود. سپس بیماران به صورت هفتگی به مدت ۴ هفته بعد از درمان از لحاظ سیر بالینی و بهبودی ارزیابی شدند.

ضمناً هماهنگی لازم با یکی از همکاران متخصص طب اورژانس صورت گرفت تا در صورت بروز هرگونه وضعیت اورژانس از قبیل عوارض دارویی یا پیشرفت علائم سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، بیمار با مراجعه به اورژانس عدالتیان بیمارستان امام رضا (ع) تحت درمان اولیه قرار گرفته و سپس با هماهنگی، به بخش زنان منتقل گردد.

در نهایت تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) انجام شد. با استفاده از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی توصیف و با استفاده از آزمون کای دو، ارتباط متغیرهای کیفی سنجیده شد و با توجه به توزیع نرمال داده‌ها، برای مقایسه میانگین در دو گروه مستقل، از آزمون تی مستقل و برای مقایسه روند تغییرات درون گروه، از آزمون اندازه‌های تکراری^۲ استفاده شد. در تمام آزمون‌ها، میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. با توجه به عدم وجود مطالعه مشابه در زمان شروع این پژوهش، این مطالعه به صورت پایلوت بر روی ۳۰ نفر در هر گروه انجام شد.

یافته‌ها

در گروه کابریگولین، تعداد ۲۰ بیمار (۶۷٪) دارای ناباروری اولیه و ۱۰ بیمار (۳۳٪) دارای ناباروری ثانویه بودند. در گروه لتروزول، ۲۲ بیمار (۷۳٪) ناباروری اولیه و ۸ بیمار (۲۷٪) ناباروری ثانویه داشتند.

از لحاظ نوع پروتکل به کار رفته در IVF، در گروه کابریگولین برای ۲۶ بیمار (۸۷٪) پروتکل long و برای

² Repeated measure ANOVA

¹ Human Chorionic Gonadotropin

۴ بیمار (۱۳٪) رژیم آنتاگونیست استفاده شد. به همین ترتیب در گروه لتروزول نیز برای ۲۵ بیمار (۸۳٪) پروتکل long و برای ۵ بیمار (۱۷٪) رژیم آنتاگونیست استفاده شد. در همه ۶۰ بیمار مورد مطالعه، انتقال جنین کنسل شد و هیچ رویانی منتقل نشد و جنین‌ها منجمد شدند. از آنجا که بروز حاملگی باعث تشدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شود، به بیماران توضیح داده شد که از نزدیکی خودداری کنند. در بیماران مورد مطالعه، در حین سیکل IVF برخی علائم بالینی OHSS شامل درد شکم، بزرگی شکم، آسیت، تهوع، اسهال، تنگی نفس، ادم محیطی، افزایش وزن، افیوژن پلور^۱، افیوژن پری کارد^۲، سندرم دیسترس تنفسی حاد^۳ و الیگوری مشاهده شد (جدول ۲).

از مجموع بیماران، ۱۸ بیمار (۳۰٪) دچار OHSS خفیف، ۲۳ بیمار (۳۸/۳٪) دچار OHSS متوسط و ۱۹

بیمار (۳۱/۷٪) دچار OHSS شدید شدند. از لحاظ سیر بیماری، در تمامی ۶۰ بیمار (۱۰۰٪) مورد مطالعه پس از ۷ تا ۱۰ روز بهبودی حاصل شد.

از ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۵ بیمار (۴۲٪) در طول بررسی نیاز به بستری پیدا نکردند و به صورت سرپایی درمان شدند. ۳۵ بیمار (۱۷ نفر در گروه کابریگولین و ۱۸ نفر در گروه لتروزول) بین ۱ تا ۸ روز بستری شدند. تفاوت معنی داری بین دو گروه از لحاظ تعداد موارد بستری مشاهده نشد ($p=1/000$). متوسط مدت بستری $3/8 \pm 2/1$ روز محاسبه شد.

همانگونه که در روش کار توضیح داده شد، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. به یک گروه داروی لتروزول و به گروه دیگر داروی کابریگولین تجویز شد. در ادامه خصوصیات آماری بیماران این دو گروه با یکدیگر مقایسه شده است.

جدول ۱- مقایسه بیماران دو گروه از لحاظ نوع ناباروری

نوع ناباروری	نوع دارو	
	گروه کابریگولین تعداد (درصد)	گروه لتروزول تعداد (درصد)
ناباروری اولیه	۲۰ (۶۶/۷)	۲۲ (۷۳/۳)
ناباروری ثانویه	۱۰ (۳۳/۳)	۸ (۲۶/۷)
کل	۳۰ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)

بر اساس نتایج آزمون کای دو، دو گروه کابریگولین و لتروزول از لحاظ نوع ناباروری تفاوت معنی داری نداشتند ($p=0/562$).

همچنین بیماران دو گروه از لحاظ وجود یا عدم وجود سابقه سندرم تحریک بیش از حد تخمدان با یکدیگر مقایسه شدند. بر اساس نتایج آزمون دقیق فیشر، تفاوت معنی داری بین دو گروه کابریگولین و لتروزول از لحاظ سابقه OHSS مشاهده نشد ($p=1/000$).

آنتاگونیست برای انجام IVF به کار گرفته شد اما بر اساس نتایج آزمون دقیق فیشر، تفاوت معنی داری بین دو گروه کابریگولین و لتروزول از لحاظ نوع رژیم به کار رفته در IVF مشاهده نشد ($p=1/000$).

در بیماران مورد مطالعه، شدت OHSS اولیه به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم شد (۳). بر اساس نتایج آزمون من ویتنی، تفاوت معنی داری بین دو گروه کابریگولین و لتروزول از نظر شدت OHSS مشاهده نشد ($p=0/863$).

¹ Plural effusion

² Pericardial effusion

³ Acute respiratory distress syndrome

جدول ۲- مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه

متغیرهای کمی	گروه کابریگولین میانگین ± انحراف معیار	گروه لتروزول میانگین ± انحراف معیار	سطح معنی داری
سن (سال)	۳۱/۷ ± ۵/۳۱	۲۹/۶ ± ۵/۳۴	۰/۱۳۸
وزن (کیلوگرم)	۶۹/۱ ± ۱۰/۴۶	۷۰/۳ ± ۱۲/۵۹	۰/۶۷۳
مدت ناباروری (سال)	۴/۲۳ ± ۳/۲۲	۵/۵ ± ۳/۱۹	۰/۱۳۲
مدت بستری (روز)	۳/۸۳ ± ۲/۲۴	۳/۸۳ ± ۱/۷۶	۱/۰۰۰

با توجه به میزان p مشخص شد که تفاوت معنی داری بین بیماران دو گروه کابریگولین و لتروزول از لحاظ متغیرهای کمی مشاهده نشد. مقایسه بیماران دو گروه از لحاظ نوع علائم بالینی OHSS که در طی سیکل IVF بروز کرده بود، در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳- مقایسه بیماران دو گروه از لحاظ علائم بالینی OHSS

علائم	نوع دارو		سطح معنی داری
	گروه کابریگولین تعداد (درصد)	گروه لتروزول تعداد (درصد)	
درد شکم	۳۰ (۱۰۰)	۲۹ (۹۶/۷)	۱/۰۰۰
بزرگی شکم	۲۴ (۸۰)	۲۴ (۸۰)	۱/۰۰۰
آسیت	۹ (۳۰)	۱۴ (۴۶/۷)	۰/۱۸۴
تهوع	۱۴ (۴۶/۷)	۱۱ (۳۶/۷)	۰/۴۳۲
اسهال	۳ (۱۰)	۴ (۱۳/۳)	۱/۰۰۰
تنگی نفس	۱۵ (۵۰)	۱۳ (۴۳/۳)	۰/۶۰۵
ادم	۱۴ (۴۶/۷)	۱۴ (۴۶/۷)	۱/۰۰۰
افزایش وزن	۱۴ (۴۶/۷)	۲۰ (۶۶/۷)	۰/۱۱۸
پلورال افیوژن	۱ (۳/۳)	۰	۱/۰۰۰
پریکاردیال افیوژن	۰	۱ (۳/۳)	۱/۰۰۰
ترومبوآمبولی وریدی	۰	۱ (۳/۳)	۱/۰۰۰
ARDS	۰	۱ (۳/۳)	۱/۰۰۰
الیگوری	۹ (۳۰)	۳ (۱۰)	۰/۰۵۳

از ۶۰ بیمار مورد مطالعه که دچار علائم اولیه OHSS شده بودند، همگی پس از ۷ تا ۱۰ روز بهبود بالینی به دست آوردند، لذا تفاوت معناداری بین دو گروه کابریگولین و لتروزول مشاهده نشد ($p=1/000$).

بحث

در این مطالعه حاضر که به بررسی شدت علائم OHSS در مصرف کنندگان کابریگولین و لتروزول پرداخته شد، شدت علائم بالینی این سندرم (خفیف، متوسط و شدید) در مصرف کنندگان این دو دارو تفاوت معنی داری نداشت. از لحاظ رژیم مورد استفاده (پروتکل long و رژیم آنتاگونیست)، سن، وزن، علائم بالینی، علت ناباروری، مدت ناباروری، مدت بستری در بیمارستان، سابقه OHSS و PCOS، سیر بیماری و

با توجه به میزان p مشخص شد که تفاوت معنی داری بین بیماران دو گروه کابریگولین و لتروزول از لحاظ نوع علائم بالینی مشاهده نشد. عوارض شایع لتروزول شامل: کمردرد، دردهای استخوان و مفاصل، دردهای عضلانی و گرگرفتگی است (۱۹). از طرفی عوارض شایع کابریگولین شامل کاهش فشار خون، هیپوتانسیون وضعیتی (اورتواستاتیک)، تپش قلب، افسردگی و اضطراب است (۱۹). با توجه به علائم شدید و جنرالیزه در بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، تشخیص عوارض دارویی فوق در این بیماران مشکل است، ولی با وجود این در ۶۰ بیمار مطالعه حاضر هیچ یک از عوارض فوق به طور واضح و اختصاصی مشاهده نشد که از این لحاظ نیز دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند ($p=1/000$).

مدت بهبودی نیز بین دو گروه کابریگولین و لتروزول تفاوت معنی داری نداشت.

تا به امروز مطالعات متعددی در مورد تأثیر کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام شده است، در حالی که مطالعات در مورد تأثیر لتروزول در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان محدود می باشند.

در مطالعات انجام شده بر روی اثرات کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، نشان داده شد که این دارو برای این منظور مفید بوده است (۱۰-۱۶). مطالعات دیگری که بر روی داروی لتروزول در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام شدند نیز نشان دادند که این دارو تأثیر مثبتی در پیشگیری از این سندرم دارد (۱۷، ۱۸).

مطالعه فاطمی و همکاران (۲۰۱۲) در بلژیک نشان داد که تجویز همزمان کابریگولین و لتروزول در اوایل فاز لوتئال می تواند در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مؤثر باشد (۲۰). در مطالعه پابلوت آوارز و همکاران (۲۰۰۷) تجویز کابریگولین جهت پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، بر روی نتیجه درمان های کمک باروری تأثیر سویی نداشت و بین گروه دریافت کننده کابریگولین و گروه کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد (۲۱).

در مطالعات قبلی، تأثیر کابریگولین و لتروزول در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان به صورت جداگانه بررسی شده بود، در حالی که در مطالعه حاضر، تأثیر دو داروی فوق با هم مقایسه شدند.

لازم به ذکر است که در ۵ مورد از مطالعات گذشته که توسط گومز، تانگ، لیتانو، کیلیچ و امیر انجام شده بود، کابریگولین و لتروزول در بیماران OHSS که در خطر بالای بیماری بودند، مؤثر واقع شده بود (۱۰، ۱۲، ۱۴-۱۶)، ولی مطالعه حاضر صرفاً بر روی بیماران با خطر بالا متمرکز نبود و بیماران با خطر معمول نیز وارد مطالعه شدند. در مطالعه حاضر تفاوت قابل ملاحظه ای بین دو داروی لتروزول و کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مشاهده نشد.

برخی از عوارض کابریگولین شامل: تهوع و استفراغ، کاهش فشار خون، هیپوتانسیون وضعیتی، تپش قلب و تشدید افسردگی و اضطراب می باشد (۱۹). این عوارض در استفاده از لتروزول مشاهده نمی شود، لذا به نظر می رسد استفاده از لتروزول در بیمارانی که از قبل دچار هیپوتانسیون و یا اختلالات روانی یا تهوع استفراغ هستند مناسب تر باشد.

مطالعه آوارز و همکاران نشان داد که تجویز کابریگولین جهت پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، بر روی نتیجه درمان های کمک باروری^۱ تأثیر سویی ندارد (۲۱) ولی مطالعه ای که اثرات لتروزول را بر روی نتیجه درمان های کمک باروری بررسی کرده باشد یافت نشد. هرچند که لتروزول تأثیر سویی بر روی موکوس سرویکس و آندومتر ندارد (۴) ولی به هر حال با توجه به نبود اطلاعات کافی، بی اثر بودن استفاده از لتروزول بر روی درمان های کمک باروری اثبات نشده است لذا پیشنهاد می شود در مطالعه ای جداگانه، تأثیر و عوارض این دارو دقیق تر مورد مطالعه قرار گیرد. لازم به ذکر است که بر اساس مطالعات انجام شده در گذشته، استفاده از لتروزول اثرات تراژوئی بر روی جنین نداشته است (۲۲، ۲۳).

از نقاط قوت مطالعه حاضر می توان به جدید بودن تحقیق در زمان شروع مطالعه و عدم انجام مطالعه مشابه که اثر این دو دارو را با هم مقایسه کرده باشد، اشاره کرد. همچنین استفاده از روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در طراحی مطالعه نیز از نقاط قوت آن محسوب می شود.

از نقاط ضعف مطالعه حاضر می توان به موارد زیر اشاره کرد: همانگونه که در قسمت حجم نمونه ذکر شد، به دلیل نبود مطالعه مشابه، این مطالعه به صورت پابلوت بر روی ۳۰ بیمار در هر گروه (مجموعاً ۶۰ بیمار) انجام شد. به همین دلیل عدم مشاهده تفاوت معنی دار در دو گروه، ممکن است به دلیل حجم کم نمونه باشد، لذا پیشنهاد می شود در آینده مطالعه ای با حجم نمونه بالاتر، اثرات این دو دارو را در کنترل علائم بالینی سندرم تحریک بیش از حد تخمدان با یکدیگر مقایسه کند.

¹ assisted reproduction treatment

لتروزول در بیماران تحت مطالعه و نیز انتساب این علائم به خودِ دارو (و نه سندرم تحریک بیش از حد تخمدان) کاری مشکل بود، ولی با وجود این در این مطالعه هیچ عارضه ای که صرفاً قابل انتساب به دارو باشد مشاهده نشد.

نتیجه گیری

لتروزول اثر بالینی مشابهی با کابریگولین در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان دارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام همکاران محترم مرکز ناباروری میلاد مشهد تشکر و قدردانی می شود.

محدودیت دیگر مطالعه حاضر، استفاده از بیماران دریافت کننده پروتکل long و بیماران دریافت کننده رژیم آنتاگونیست به صورت همزمان بود و با توجه به شیوع نسبتاً پایین سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و کم بودن موارد در دسترس بیماری، امکان تفکیک بیماران بر اساس نوع پروتکل وجود نداشت، بنابراین با توجه به تفاوت داروهای مورد استفاده در هر رژیم پیشنهاد می شود در مطالعه ای دیگر، از بیماران دریافت کننده یکی از این دو رژیم استفاده شود.

در مورد بروز عوارض هر یک از داروهای کابریگولین یا لتروزول، بایستی متذکر شد که با توجه به علائم جنرالیزه و نسبتاً شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، پیدا کردن عوارض داروی کابریگولین یا

منابع

1. Kazem M, Ali A. An overview of the epidemiology of primary infertility in Iran. *J Reprod Infertil* 2009; 10(3):213-6.
2. Zeynalzadeh M, Basirat Z. Comparison of pregnancy and hyperstimulation syndrome rate with GnRH agonist and HCG in ovation induction of PCOS. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2008; 11(2):101-6. (Persian).
3. Novak E. Berek & Novak's gynecology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
5. Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349(8):729-32.
6. O'Brien K, Lazar E, Athanassiou A, Ravnikar V. Ovarian hyperstimulation syndrome associated with fetal trisomy 21. *J Perinatol* 2009; 29(5):388-90.
7. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005; 20(3):636-41.
8. Firouzabadi RD, Aflatoonian A, Davar R, Sekhvat L, Moghadam FM. Comparison of Low-Dose HCG plus GnRH Agonist with standard dose of HCG alone in intrauterine insemination cycles with antagonist protocols. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(46):1-6.
9. Ferrero H, Garcia-Pascual CM, Pellicer N, Simon C, Pellicer A, Gomez R. Dopamine agonist inhibits vascular endothelial growth factor protein production and secretion in granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13:104.
10. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008605.
11. Hosseini MA, Aleyasin A, Mahdavi A, Nezami R, Safdarian L, Fallahi P. The effectiveness of cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Iran J Med Sci* 2011; 36(3):207-12.
12. Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, Nastri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014; 101(3):664-75.
13. Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008; 17(6):751-5.
14. Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006; 147(11):5400-11.
15. Kilic N, Ozdemir O, Basar HC, Demircan F, Ekmez F, Yucel O. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycles: a randomized controlled study. *Avicenna J Med* 2015; 5(4):123-7.

16. Amir H, Yaniv D, Hasson J, Amit A, Gordon D, Azem F. Cabergoline for reducing ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology treatment cycles. A prospective randomized controlled trial. *J Reprod Med* 2015; 60(1-2):48-54.
17. Garcia-Velasco JA, Quea G, Piro M, Mayoral M, Ruiz M, Toribio M, et al. Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 92(1):222-5.
18. Akman L, Akdogan A, Erbas O, Aktug H, Sahin G, Tavmergen E. Effect of letrozole for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in a rat model. *Fertil Steril* 2013; 100(3):S258.
19. Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference*. Chicago: Pharmaceutical Press; 2005.
20. Fatemi HM, Kyrou D, Papanikolaou EG. Letrozole and cabergoline co-administration in the early luteal phase for prevention of OHSS in a high risk patient undergoing ovarian stimulation for IVF. *J Fertilizat* 2012; 2(4):111.
21. Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G, Crespo J, Bellver J, Simon C, et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22(12):3210-4.
22. Gill SK, Moretti M, Koren G. Is the use of letrozole to induce ovulation teratogenic? *Can Fam Physician* 2008; 54(3):353-4.
23. Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril* 2008; 89(6):1595-602.

