

نتایج بارداری به روش لقاح خارج رحمی در تحریک با آگونیست آزاد کننده گنادوتروپین، گنادوتروپین جفتی انسان و یا گنادوتروپین جفتی انسان به همراه آگونیست آزاد کننده گنادوتروپین در زنان نابارور؛ کارآزمایی بالینی تصادفی

دکتر عالمتاج صمصامی^۱، دکتر سارا داوودی^۱، دکتر شقایق مرادی علمدارلو^{۲*}، دکتر طاهره

پوردست^۱، دکتر زهرا شیروانی^۱، دکتر آزاده مرشدزاده^۳

۱. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات نازایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۲. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات پره‌ناتال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۳. متخصص زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۱۰

خلاصه

مقدمه: گنادوتروپین جفتی انسان برای بلوغ نهایی تخمک در سیکل لقاح با احتمال تأثیر منفی بر میزان پذیرش آندومتر، کیفیت جنین و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان همراه بوده است. پیش‌بینی می‌شود جایگزینی آن با آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین برای تحریک بلوغ نهایی، این عوارض را کاهش دهد، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی پیامد لقاح خارج رحمی در روش تحریک تخمک‌گذاری با پروتکل آنتاگونیست و تحریک با آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، گنادوتروپین جفتی انسان همزمان آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین و گنادوتروپین جفتی انسان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی که در سال ۹۵-۱۳۹۴ انجام شد، زنان پس از آماده شدن فولیکول‌ها برای تحریک نهایی و برداشت تخمک به سه گروه تصادفی تقسیم شدند. یک گروه ۰/۲ میلی‌گرم دیفرلین، گروه دوم ۱۰۰۰۰ واحد گنادوتروپین جفتی انسان و گروه دیگر ۰/۲ میلی‌گرم دیفرلین به همراه ۱۵۰۰ واحد گنادوتروپین جفتی انسان را برای تحریک نهایی تخمک دریافت کردند. تعداد و کیفیت تخمک‌ها و جنین‌ها پیامد مورد بررسی بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون‌های لون و آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تعداد تخمک‌های بازیافت شده در گروه دریافت کننده آگونیست آزاد کننده گنادوتروپین به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود ($p=۰/۰۰۱$). تعداد بیشتری از جنین‌ها در گروه آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین در مقایسه با دو گروه دیگر ایجاد شد ($p=۰/۰۰۹$). با این حال، تعداد جنین‌های با کیفیت بالا ایجاد شده در گروه‌ها مشابه بود.

نتیجه‌گیری: شروع بلوغ نهایی تخمک‌ها با آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین باعث افزایش قابل توجه تعداد تخمک‌های بازیافت شده و جنین‌های به دست آمده می‌شود. با این حال، تحریک دوگانه با استفاده از دوز کم گنادوتروپین جفتی انسان (۱۵۰۰ IU) و آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین در مقایسه با دوز استاندارد گنادوتروپین جفتی انسان (۱۰۰۰۰ IU) تغییری در کیفیت جنین ایجاد نمی‌کند.

کلمات کلیدی: آنتاگونیست آزاد کننده گنادوتروپین، تحریک تخمک‌گذاری، گنادوتروپین جفتی انسان، لقاح آزمایشگاهی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شقایق مرادی علمدارلو؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. تلفن: ۰۷۱-۳۲۳۳۲۳۶۵؛ پست

الکترونیک: samsamia@sums.ac.ir

مقدمه

گنادوتروپین جفتی انسان به‌طور معمول برای بلوغ نهایی تخمک در سیکل لقاح آزمایشگاهی استفاده می‌شده است. تجویز گنادوتروپین جفتی انسان در سیکل‌هایی با تکامل چند فولیکول منجر به تشکیل چندین کورپوس لوتئوم با اثر لوتوتروفیک پایدار و سطوح فیزیولوژیکی فوق‌العاده استرادیول و پروژسترون می‌شود. با وجود استفاده گسترده از گنادوتروپین جفتی انسان، برخی مطالعات تأثیر منفی بر میزان پذیرش آندومتر و کیفیت جنین را نشان داده‌اند. علاوه بر این، استفاده از گنادوتروپین جفتی انسان ممکن است در حضور فاکتورهای خطر از جمله تعداد زیاد فولیکول‌های تخمدان و سطح بالای استرادیول، منجر به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شود (۱).

جایگزینی گنادوتروپین جفتی انسان با آگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین برای تحریک بلوغ نهایی تا زمان معرفی بالینی پروتکل آنتاگونیست آزادکننده گنادوتروپین برای لقاح خارج رحمی، طرفداران زیادی پیدا نکرد. هدف اصلی تحریک با آگونیست آزادکننده گنادوتروپین، از بین بردن خطر تحریک بیش از حد تخمدان در سیکل لقاح خارج رحمی آنتاگونیست آزادکننده گنادوتروپین بود. شایان ذکر است عدم بروز تحریک بیش از حد تخمدان در سلسله کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی شامل پاسخ‌دهندگان بالا و یا معمولی در استفاده از آگونیست آزادکننده و انتقال جنین تازه گزارش شده است. از این رو در حال حاضر تحریک با آگونیست آزادکننده گنادوتروپین به‌عنوان مؤثرترین روش از بین بردن تحریک بیش از حد تخمدان استفاده می‌شود (۲).

با این وجود، در مقایسه با سیکل‌های برانگیخته گنادوتروپین جفتی انسان معمولی در سیکل‌های تحریک شده با آزادکننده گنادوتروپین، میزان کاشت به‌طور قابل توجهی کاهش و میزان سقط نیز افزایش می‌یابد. نتایج حاملگی کمتر به نارسایی فاز لوتئال و کاهش پذیرش آندومتر ناشی از آگونیست آزادکننده گنادوتروپین نسبت داده شده است. در یک بررسی کوکراین، محدود شدن استفاده از آگونیست آزادکننده گنادوتروپین به‌عنوان

محرک تنها برای بلوغ نهایی تخمک در سیکل لقاح خارج رحمی با انتقال جنین، با توجه کاهش در میزان تولد زنده و میزان بارداری در مقایسه با گنادوتروپین جفتی انسان تأیید نشد (۳).

اخیراً "تحریک دوگانه" که ترکیبی از یک آگونیست آزادکننده گنادوتروپین با دوز کمتر گنادوتروپین جفتی انسان است را در افراد با پاسخ‌دهی بالا در لقاح خارج رحمی بررسی کرده‌اند. خطر تحریک بیش از حد تخمدان با آگونیست آزادکننده گنادوتروپین به حداقل کاهش و عملکرد لوتئال نیز توسط گنادوتروپین جفتی انسان بهبود یافت. مطالعات متعدد با تمرکز بر روی افراد با پاسخ‌دهی بالا، بهبود قابل توجهی را در میزان بارداری و میزان تولد زنده نشان داده‌اند (۴).

در مطالعه شاکتر و همکاران (۲۰۰۸) برای جمعیت پاسخ دهنده عادی که در معرض خطر ابتلاء به تحریک بیش از حد تخمدان نیستند، نقش افزودن آگونیست آزادکننده گنادوتروپین تک‌دوز به دوز استاندارد گنادوتروپین جفتی انسان برای تحریک بلوغ تخمک نیز به‌عنوان روشی برای بهینه‌سازی بیشتر نتایج بارداری در سیکل درمان با پروتکل آنتاگونیست آزادکننده گنادوتروپین بررسی شد که میزان بارداری در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل که میزان تحریک گنادوتروپین جفتی انسان به‌تنهایی دریافت کرده بودند، به‌طور قابل توجهی بهبود یافت. با این حال، میزان تولد زنده در این مطالعه بررسی نشد (۵).

مطالعه مروری آل‌یاسین و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که آگونیست آزادکننده گنادوتروپین، خطر سندرم بیش از حد تخمدان را کم می‌کند، اما اینکه آیا افزودن گنادوتروپین جفتی انسان به این رژیم حمایت از فاز لوتئال ایجاد می‌کند یا نه، نیاز به مطالعات بیشتر دارد (۶). با توجه به نتایج امیدوارکننده از مطالعات اولیه، تحقیقات بیشتر در مورد اثربخشی تحریک دوگانه برای پاسخ‌دهندگان عادی ضروری است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف مقایسه نتیجه لقاح خارج رحمی در تحریک تخمک‌گذاری با آگونیست آزادکننده گنادوتروپین یا گنادوتروپین جفتی انسان یا ترکیبی از هر دو آگونیست آزادکننده گنادوتروپین و گنادوتروپین

جفتی انسان برای پاسخ‌دهندگان عادی در سیکل‌های تحریک شده با پروتوکل آنتاگونیست آزادکننده گنادوتروپی در لقاح خارج رحمی انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی تصادفی بالینی از تیر ماه سال ۱۳۹۴ تا اردیبهشت ماه سال ۱۳۹۵ بر روی زنانی که به علت نازایی مراجعه کرده بودند و در سیکل تحریک تخمک گذاری بودند در مرکز نازایی بیمارستان مادر و کودک غدیر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد. این طرح در کمیته اخلاق این دانشگاه در تاریخ ۱۳۹۴/۳/۲۰ با کد اخلاق IR.SUMS.med.REC.1394.27 تصویب گردید و دارای کد کارآزمایی بالینی IRCT20160130026260N2 می‌باشد. بیماران مبتلا به نازایی بعد از داشتن رضایت آگاهانه و معیارهای ورود به مطالعه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان سنین ۴۰-۱۸ سال، زنان با سطح پایه هورمون تحریک‌کننده فولیکول کمتر از ۱۲ واحد بر لیتر، زنان با دوره قاعدگی بین ۲۵-۳۴ روز و دارای هر دو تخمدان بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: وجود اختلالات غدد درون‌ریز (دیابت، هایپرپرولاکتینمی، اختلال عملکرد تیروئید، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم کوشینگ، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک)، ناهنجاری رحمی (توسط هیستروسالپنوگرافی یا هیستروسکوپی تأیید شده)، هورمون آنتی‌مولرین کمتر از ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر، بیماران با پاسخ زیاد یا ضعیف به تحریک تخمدان (پاسخ تخمدانی ضعیف به صورت سطح استرادیول سرم کمتر از ۵۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در روز تحریک یا تعداد تخمک‌های برداشت شده کمتر از ۳، پاسخ تخمدانی بالا به صورت سطح استرادیول سرم بیشتر از ۳۵۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در روز تحریک یا تعداد تخمک‌های برداشت شده بیشتر از ۲۰ تعریف شده است) بود.

بیماران طبق تصادفی‌سازی با رایانه در سه گروه آگونیست آزادکننده گنادوتروپین، گروه گنادوتروپین

جفتی انسان و گروه تحریک دوگانه وارد مطالعه شدند. جهت تعیین حجم نمونه مطابق با یک نمونه آزمایشی، برای رسیدن به اهداف مطالعه و بر اساس تعداد تخمک‌های متافاز دو (MII) با کمک فرمول مقایسه میانگین در گروه‌های مستقل، حجم نمونه ۳۵ نفر در هر گروه تعیین گردید که با در نظر گرفتن تقریباً ۱۵٪ ریزش حجم نمونه، ۴۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد.

مشخصات پایه شرکت‌کنندگان شامل: سن، علت ناباروری، مدت زمان ناباروری، مدت زمان تحریک، میزان داروی تحریک‌کننده فولیکول مورد استفاده، سطح سرمی پایه هورمون تحریک‌کننده فولیکول، هورمون آنتی‌مولرین، سطح استرادیول و تعداد فولیکول بیشتر از ۱۶ میلی‌متر با فرم جمع‌آوری داده به دست آمد.

پروتکل لقاح مصنوعی برای همه افراد به صورت پروتکل آنتاگونیست انتخاب شد و دوز داروی گنادوتروپین به صورت فردی بر اساس میزان پایه هورمون تحریک‌کننده فولیکول، آنتی‌مولرین و تعداد فولیکول‌های آنترال در سونوگرافی روز دوم یا سوم قاعدگی تعیین شد. گنادوتروپین‌ها داروی نوترکیب هورمون تحریک‌کننده فولیکول (rFSH; follitropin alpha; Gonal-f; Merck KGaA, Darmstadt, Germany) و یا هورمون گنادوتروپین یائسگی (hMG; Menogon; Ferring Pharmaceuticals, Saint-Prex, Switzerland) بودند که در روز دوم یا سوم چرخه قاعدگی شروع شدند. روز هفتم یا هشتم چرخه قاعدگی سونوگرافی واژینال برای ارزیابی پاسخ به درمان انجام شد. بر اساس اندازه فولیکول‌ها، میزان داروهای مصرفی تنظیم شد. سونوگرافی واژینال هر ۳-۲ روز تکرار شد. وقتی حداقل دو فولیکول بالای ۱۸ میلی‌متر رؤیت شد، تحریک نهایی تخمک به شیوه زیر انجام شد.

گروه آگونیست آزاد کننده گنادوتروپین برای بلوغ نهایی تخمک تزریق زیرپوستی ۰/۲ میلی‌گرم دیفرلین (Differelin, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) و گروه تحریک

دوتایی ۰/۲ میلی گرم دیفرلین به علاوه ۱۵۰۰ واحد گنادوتروپین جفتی انسان دریافت کردند. برداشت تخمک با هدایت سونوگرافی از طریق واژن ۳۶-۳۴ ساعت بعد از تحریک نهایی انجام شد.

پس از برداشت تخمک‌ها (به‌وسیله دستگاه استریلیایی تک لومن برداشت تخمک ساخت شرکت لیمریک) تعداد و کیفیت تخمک‌های بازیابی شده، تعداد تخمک‌های بالغ M2 و تعداد و کیفیت جنین‌ها بررسی شدند. تخمک‌ها بر اساس کیفیت به سه گروه وزیکول ژرمینال، متافاز یک و متافاز دو تقسیم شدند. جنین‌ها با توجه به کیفیتشان به ۴ گروه تقسیم شدند که جنین‌های گرید یک به‌صورت کمتر از ۲۰٪ قطعه قطعه شدن و بیش از ۶ بلاستومر در روز ۳ بعد از لقاح جنین‌های با کیفیت بالا در نظر گرفته شدند (۷، ۸).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) انجام شد. در تحلیل توصیفی داده‌ها به‌منظور بررسی متغیرهای دسته‌بندی شده از فراوانی و درصد و جهت بررسی فاکتورهای کمی مقادیر از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای بررسی آزمون نرمالیتی از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف و برای بررسی تساوی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد که با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه میانگین فاکتورهای

کمی بین سه گروه از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از بین کل ۱۲۰ بیماری که به‌صورت تصادفی وارد مطالعه شده بودند، ۱۰۸ بیمار (۳۶ نفر در هر گروه) به مرحله نهایی جهت تحلیل راه پیدا کردند. ۶ بیمار در گروه آگونیست آزادکننده گنادوتروپین، ۳ بیمار در گروه گنادوتروپین جفتی انسان و ۶ بیمار در گروهی که به‌واسطه هر دو دارو تحریک نهایی شدند، از مطالعه حذف شدند.

بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه، مشخصات جمعیت‌شناختی افراد بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. همچنین میانگین سنی زنان و مدت ناباروری در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. شایع‌ترین علت ناباروری در گروه‌های مطالعه، نازایی مردانه بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی هورمون تحریک‌کننده فولیکول، هورمون آنتی‌مولرین، سطح استرادیول، میزان کل مصرف هورمون تحریک‌کننده فولیکول برون‌زا و مدت زمان مصرف داروهای تحریک‌کننده فولیکول برای گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ($p > 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه اطلاعات پایه در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه گنادوتروپین جفتی انسان (N=۳۶)	GNRH آگونیست (N=۳۶)	تحریک دوگانه (N=۳۶)	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۳۰/۱±۴/۹	۳۰/۴±۳/۹	۳۱/۷±۵/۵	۰/۳۹
مدت نازایی (سال)	۶/۵±۴/۱	۵/۷±۳/۳	۶/۱±۴/۴	۰/۷۳
هورمون تحریک‌کننده فولیکول (واحد بر لیتر)	۵/۹±۲/۳	۵/۹±۲/۱	۶/۲±۱/۸	۰/۸۲
استرادیول (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۱۸۴۴/۳±۸۰۶/۳	۲۳۵۲/۱±۸۶۴/۳	۲۱۵۶/۷±۸۳۱/۲	۰/۳۳
آنتی‌مولرین هورمون (نانوگرم بر میلی لیتر)	۳/۱±۲/۵	۳/۳±۲/۸	۳/۱±۲/۳	۰/۸۶
نازایی با علت مردانه	۱۵ (۵۴/۵)	۱۹ (۶۳/۳)	۱۵ (۵۰)	۰/۸۱
علت نازایی مربوط به بانوان	۷ (۲۱/۲)	۶ (۲۰)	۷ (۲۳/۳)	۰/۸۱
نازایی با علت ناشناخته	۸ (۲۴/۳)	۵ (۱۶/۷)	۸ (۲۶/۷)	۰/۳۶
روزهای دریافت دارو	۱۲/۷±۱/۶	۱۲/۱±۱/۶	۱۲/۵±۱/۶	۰/۳۶
دوز گنادوتروپین استفاده شده	۱۹۴۷/۵±۸۷۰/۹	۱۹۵۴/۵±۵۳۶/۸	۲۲۳۰/۱±۸۷۷/۵	۰/۲۷

بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه، تعداد تخمک‌های بازیابی شده در آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بود ($P=0/0001$). همچنین تعداد فولیکول‌های بالای ۱۶ میلی‌متر در گروه آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین به‌طور قابل توجهی بیشتر بود ($P=0/0001$) و تعداد

بیشتری از جنین‌ها در گروه آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین در مقایسه با دو گروه دیگر ایجاد شدند ($P=0/009$) با این‌حال، تعداد جنین‌های با کیفیت بالای ایجاد شده در گروه‌ها از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/25$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه پیامد لقاح خارج رحمی در گروه‌های مطالعه

سطح معنی‌داری	تحریک دوگانه	GNRH آگونئیست	گنادوتروپین جفتی انسان	گروه	
				متغیر	تعداد تخمک حاصل شده
0/0001	8/2±3/1	12/2±5/1	8/2±3/4	تعداد تخمک در متافاز دو	تعداد تخمک حاصل شده
0/0001	6/6±3/1	9/8±4/1	6/7±3/3	درصد تخمک در متافاز دو	تعداد تخمک در متافاز دو
0/11	85/1±21/3	73/2±24/3	81/8±20/1	تعداد فولیکول بیشتر از ۱۶ میلی‌متر	تعداد فولیکول بیشتر از ۱۶ میلی‌متر
0/0001	9/9±3/9	14/9±6/1	9/5±2/8	تعداد جنین به‌دست آمده	تعداد جنین به‌دست آمده
0/009	4/3±2/1	6/5±3/7	4/7±2/6	تعداد جنین با کیفیت خوب	تعداد جنین با کیفیت خوب
0/25	3/9±2/2	4/2±3/1	3/1±2/9		

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف مقایسه نتایج لقاح خارج رحمی بین سه روش تحریک بلوغ نهایی تخمک انجام شد، تعداد تخمک‌ها و جنین‌ها با استفاده از آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین در مقایسه با محرک‌های دوگانه یا گنادوتروپین جفتی انسان به‌طور قابل توجهی افزایش یافت، اما کیفیت جنین به‌طور قابل توجهی تغییر نکرد. کاهش لانه‌گزینی در سیکل آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین می‌تواند به پذیرش آندومتر نسبت داده شود (۹). حتی اگر بیماران پروتکل آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین در مقایسه با بیماران پروتکل آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین دارای میزان حاملگی بالینی کمتری باشند، میزان پیشرفت بلاستوسیست و جنین با کیفیت خوب بین دو گروه معادل بود. مطالعات بیشتر با مقایسه نتایج سیکل انتقال جنین ذوب شده منجمد، تفاوت آماری معنی‌داری در لانه‌گزینی و میزان حاملگی بین جنین‌های مشتق شده از پروتکل‌های آزاد کننده گنادوتروپین-آگونئیست یا آزادکننده گنادوتروپین-آنتاگونئیست نشان نداد (۱۰). از این مشاهدات، نتیجه گرفته شد که کاهش در پذیرش آندومتر، مشکل اصلی در نتایج پایین‌تر در سیکل آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین است.

در مقابل، هاووزی و همکاران (۲۰۱۰) پروفایل بیان ژن را در طی مراحل پذیرش آندومتر بین سیکل طبیعی و سیکل تحریک شده تحت درمان با آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین یا آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین بررسی کردند و دریافتند که ژن‌های تنظیم شده در پروتکل آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین بیشتر شبیه ژن‌های تنظیم شده در پذیرش آندومتر با سیکل طبیعی بودند (۱۱).

به‌طور کلی، مطالعات در مورد رابطه بین آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین و پذیرش آندومتر نتایج متناقضی به همراه آورده و تلاش مداوم در بهینه‌سازی نتایج سیکل آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین سرمایه‌گذاری شده است. یکی از روش‌های توصیف شده در مطالعه شاکتر و همکاران (۲۰۰۸)، تحریک دوگانه با آگونئیست آزادکننده گنادوتروپین به همراه گنادوتروپین جفتی انسان برای بلوغ تخمک است. فرضیه این محققان این بود که اتصال آنتاگونئیست آزادکننده گنادوتروپین به گیرنده‌های آزادکننده گنادوتروپین آندومتر می‌تواند در فاکتورهایی که برای لانه‌گزینی مهم هستند، تداخل داشته باشد. در آن مطالعه، این گروه با ۰/۲ میلی‌گرم تربیتورلین در ترکیب با دوز استاندارد گنادوتروپین جفتی انسان (IU ۵۰۰۰) ایجاد شد که از نظر آماری لانه‌گزینی و میزان

بارداری در مقایسه با گروه تحریک شده با دوز استاندارد گنادوتروپین جفتی انسان بهبود داشت (۵).

در متآنالیز اولیورا و همکاران (۲۰۱۰) تجویز آگونیست آزادکننده گنادوتروپین تک‌دوز در مرحله لوتئال به‌طور قابل توجهی نرخ لانه‌گزینی را در سیکل‌های تحت درمان با پروتکل آزادکننده گنادوتروپین-آگونیست یا آزادکننده گنادوتروپین-آنتاگونیست افزایش داد، در حالی‌که پیشرفت قابل توجهی در بارداری بالینی و میزان بارداری فقط در سیکل پروتکل آنتاگونیست آزادکننده گنادوتروپین مشاهده شد (۱۲).

در مطالعاتی که در مورد بررسی اهمیت حضور هورمون تحریک کننده فولیکول در طی فرآیند بلوغ تخمک‌های انسانی انجام شده‌اند، در آن گروه‌هایی که با آگونیست آزادکننده گنادوتروپین آغاز شده‌اند، به‌طور مداوم منجر به بازیابی تعداد قابل توجه تخمک‌های بالغ بیشتر شده‌اند (۱۳). مطالعه حاضر با آن مشاهدات موافق است و هنگامی که در مطالعه حاضر فقط از آگونیست آزادکننده گنادوتروپین برای تحریک تعداد تخمک‌ها استفاده شد، به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه‌هایی که آگونیست آزادکننده گنادوتروپین و گنادوتروپین جفتی انسان با دوز کم همزمان استفاده کرده‌اند یا با گنادوتروپین جفتی انسان با دوز استاندارد تحریک تخمک گذاری شده بودند نتایج بهتر بود.

در مطالعه لین و همکاران (۲۰۱۳)، نتایج گروه تحریک دوگانه در مقایسه با آگونیست آزادکننده گنادوتروپین از درصد باروری بهتر و پیامد بهتر لقاح خارج رحمی برخوردار بود (۱۴).

آزمایش لمب و همکاران (۲۰۱۱) از دوز استاندارد تحریک با گنادوتروپین جفتی انسان (۶۵۰۰IU) در

مقابل تحریک دوگانه (۰/۲ میلی‌گرم تریپتورلین و ۶۵۰۰IU) از گنادوتروپین جفتی انسان نوترکیب برای تحریک استفاده شد و گروه تحریک دوتایی به‌طور قابل توجهی تعداد تخمک‌های بیشتری به‌دست آورد، اما تعداد جنین‌های با کیفیت بالا با گروه گنادوتروپین جفتی انسان تفاوت نداشت که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۵).

نقاط قوت مطالعه حاضر مقایسه تحریک نهایی با هر سه گروه آگونیست آزادکننده گنادوتروپین یا گنادوتروپین جفتی انسان یا ترکیبی از هر دو آگونیست آزادکننده گنادوتروپین و گنادوتروپین جفتی انسان بود که در پاسخ‌دهندگان عادی انجام شد. با توجه به اثبات تأثیر این پروتکل ترکیبی در افراد با پاسخ‌دهی بالا به گنادوتروپین‌ها، از نقاط ضعف مطالعه حاضر، عدم مقایسه بین این دو گروه بود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه تعداد بیشتری تخمک و جنین در گروه آگونیست آزادکننده گنادوتروپین در مقایسه با گروه گنادوتروپین جفتی انسان و تحریک همزمان دوز کم گنادوتروپین جفتی انسان و آگونیست آزادکننده گنادوتروپین در پاسخ‌دهندگان عادی با اوج استرادیول کمتر از ۳۵۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به‌دست آمد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه تخصص خانم دکتر آزاده مرشد زاده می باشد به شماره ۸۶۲۴ انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی شیراز می باشد.

منابع

1. Chen X, Chen SL, He YX, Ye DS. Minimum dose of hCG to trigger final oocyte maturation and prevent OHSS in a long GnRHα protocol. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2013; 33(1):133-136.
2. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. Fertil Steril 2011; 95(3):1174-7.
3. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev 2014; (10):CD008046.

4. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Comparison of "triggers" using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2011; 95(8):2715-7.
5. Schachter M, Friedler S, Ron-El R, Zimmerman AL, Strassburger D, Bern O, et al. Can pregnancy rate be improved in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? A prospective, randomized study. *Fertility and sterility* 2008; 90(4):1087-93.
6. Alyasin A, Mehdinejadani S, Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed* 2016; 14(9):557-566.
7. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoglu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(9):815-20.
8. Steer CV, Mills CL, Tan SL, Campbell S, Edwards RG. The cumulative embryo score: a predictive embryo scoring technique to select the optimal number of embryos to transfer in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1992; 7(1):117-9.
9. Pinheiro LMA, Cândido PDS, Moreto TC, Almeida WGD, Castro EC. Estradiol use in the luteal phase and its effects on pregnancy rates in IVF cycles with GnRH antagonist: a systematic review. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21(3):247-250.
10. Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, Selleret L, Antoine JM, Chabbert-Buffet N, et al. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017; 46(9):681-686.
11. Haouzi D, Assou S, Dechanet C, Anahory T, Dechaud H, De Vos J, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization alters endometrial receptivity in humans: protocol effects. *Biol Reprod* 2010; 82(4):679-86.
12. Oliveira JB, Baruffi R, Petersen CG, Mauri AL, Cavagna M, Franco JG. Administration of single-dose GnRH agonist in the luteal phase in ICSI cycles: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010; 8(1):107.
13. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online* 2010; 20(6):783-8.
14. Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril* 2013; 100(5):1296-302.
15. Lamb JD, Shen S, McCulloch C, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Follicle-stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization cycles: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2011; 95(5):1655-60.

