

# بررسی نتایج تحریک تخمک گذاری با آنتاگونیست GnRH (Cetrotide) در بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی در سیکل قبلی ART

دکتر ویکتوریا حبیب زاده<sup>۱</sup>، دکتر سونیا احمدی<sup>۲\*</sup>

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۲. دستیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۵/۱

## خلاصه

**مقدمه:** اخیراً در مراکز ناباروری استفاده از روش تحریک تخمک گذاری با رژیم آنتاگونیست، برای رفع مشکل بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی پیشنهاد شده است. از دلایل انتخاب رژیم آنتاگونیست در این مطالعه می توان به هزینه پایین آزمایش، زمان کوتاه تر از نظر حصول نتیجه و همچنین عدم استفاده این رژیم تاکنون در این مرکز اشاره نمود. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه نتایج تحریک تخمک گذاری با آنتاگونیست (Cetrotide) GnRH در بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی در سیکل قبلی تکنیک های کمک باروری (ART) انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مداخله ای تجربی بدون شاهد، با طرح قبل و بعد در سال ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۴۱ زن نابارور در مرکز ناباروری بیمارستان افضل پور کرمان انجام شد. افراد دارای پاسخ ضعیف تخمدانی در سیکل قبلی ART جهت طرح انتخاب و در سیکل جدید تحت رژیم آنتاگونیست قرار گرفتند و سپس نتایج حاصل از سیکل قبلی و فعلی این بیماران اعم از تعداد فولیکول، تعداد تخمک، کیفیت تخمک، تعداد جنین و کیفیت جنین با هم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای اسکوئر و تی زوجی یا معادل ناپارامتری آن انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۰۱ معنادار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** تعداد فولیکول ها، کیفیت تخمک، ضخامت آندومتر، گریدینگ، تعداد جنین ترانسفر شده و تعداد حاملگی در رژیم قبلی با رژیم آنتاگونیست ارتباط معناداری نداشت ( $p > 0/001$ )، ولی از نظر تعداد تخمک و تعداد جنین ارتباط معناداری در رژیم آنتاگونیست مشاهده شد ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه گیری:** روش تحریک تخمک گذاری با رژیم آنتاگونیست یک روش خوب و جایگزین برای بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی می باشد.

**کلمات کلیدی:** تحریک تخمک گذاری، آنتاگونیست (Cetrotide) GnRH، پاسخ ضعیف تخمدانی، سیکل قبلی ART، آگونیست GnRH

\* نویسنده مسئول مکاتبات: سونیا احمدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. تلفن: ۰۹۱۳۳۴۸۱۸۵۷؛ پست الکترونیک: soni.ahmadi@yahoo.com

## مقدمه

روش های کمک باروری (ART<sup>1</sup>) به صورت گسترده جهت درمان نازایی پذیرفته شده است. جهت موفقیت IVF<sup>2</sup> نیاز به فولیکول کافی و بالغ می باشد که برای این هدف تخمدان ها با گنادوتروپین ها تحریک می شوند. در مطالعات گذشته، افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی به افرادی گفته می شد که سطح استرادیول پایینی داشتند. این افراد استرادیول کمتر از ۵۰۰ و فولیکول کمتر از ۴ عدد در پاسخ به گنادوتروپین ها داشتند (۱). افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی شانس باروری کمتری نسبت به افراد نرمال در درمان های ART دارند. در این افراد اغلب سیکل های درمانی به دلیل پاسخ ضعیف به درمان لغو می شود و به همین دلیل بار احساسی و مالی به این افراد و همسرانشان تحمیل می شود (۲). درمان افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی هنوز به صورت یک چالش باقی مانده است. رژیم های درمانی مختلف و مداخلات فراوان جهت بهتر کردن نتیجه IVF در این افراد انجام شده است (۳). برای درمان افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی پروتکل واحدی وجود ندارد و بر اساس پروتکل مرکز درمانی و ترجیح پزشک انجام می گیرد. ولی به طور کلی سه پروتکل شایع شامل GnRH آگونیست میکرودوز GnRH، آگونیست کوتاه مدت (روش Flare up) و GnRH آنتاگونیست وجود دارد (۴). هدف از تحریک تخمدانی در IVF وجود چند فولیکول مناسب جهت تبدیل به جنین می باشد. بنابراین افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی در کاهش تولید فولیکول مناسب شناخته می شوند و میزان پاسخ ضعیف تخمدانی در ART حدود ۲۴-۹٪ تخمین زده شده است (۵). افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی بر اساس یک یا ترکیبی از عوامل شامل سن بالای ۴۰ سال، افزایش FSH<sup>3</sup> در روز دوم یا سوم سیکل و لغو شدن سیکل قبلی به علت ناکافی بودن پاسخ تخمدانی که پس از تحریک تخمدان کمتر از سه فولیکول و پس از پونکسیون کمتر از یک

فولیکول حاصل شده است می باشد. مطالعات متعددی در جهت بهبود روشی برای نتیجه بارداری این بیماران انجام شده است، با این وجود رژیم خاصی برای بهتر کردن وضعیت این بیماران نشان داده نشده است. درمان با آگونیست GnRH به صورت پروتکل Flare Up رژیم استاندارد جهت تحریک تخمدانی از سال ۱۹۸۰ بوده است و رژیم دوز کم GnRH آگونیست نیز به عنوان یک پروتکل مهم پیشنهاد شده است. اخیراً GnRH آنتاگونیست برای بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی تجویز شده است (۶).

همواره برای دستیابی به تخمک های بیشتر در این افراد رژیم های جدید ابداع می گردد و اخیراً روش تحریک تخمک گذاری با رژیم آنتاگونیست مد نظر قرار گرفته است. با توجه اینکه در مراکز مختلف، رژیم های خاصی برای بیماران براساس پاسخ به تحریک تخمدانی (بیماران نرمال، خفیف و یا بالاتر) انتخاب می شود و هر مرکز پروتکل خاص خود را دارد و اینکه مشکل بیماران افراد با پاسخ ضعیف تخمدانی یکی از مشکلات فعلی مرکز ناباروری اصلی پور می باشد و از طرفی تاکنون رژیم مورد استفاده در این مرکز رژیمی غیر از آنتاگونیست بوده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج این روش درمانی در بیماران با پاسخ ضعیف که قبلاً رژیم های معمول گرفته اند انجام شد تا در صورتی که نتایج به حد مطلوب باشد، رژیم آنتاگونیست جایگزین روش های معمول مورد استفاده در این مرکز در بیماران با پاسخ ضعیف تخمدانی گردد.

## روش کار

این مطالعه مداخله ای تجربی بدون شاهد، با طرح قبل و بعد در سال ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۴۱ زن نابارور در مرکز ناباروری بیمارستان اصلی پور کرمان انجام شد. نمونه گیری به صورت سرشماری انجام شد. افراد دارای پاسخ ضعیف تخمدانی در سیکل قبلی ART، برای طرح انتخاب و در سیکل جدید تحت رژیم آنتاگونیست قرار گرفتند. در این افراد سیکل قبلی به علت ناکافی بودن پاسخ تخمدانی لغو شده بود. پس از تحریک تخمدان در سیکل قبلی، کمتر از سه فولیکول و پس از

<sup>1</sup> Assisted Reproductive Technology

<sup>2</sup> In Vitro Fertilization

<sup>3</sup> Follicle Stimulating Hormone

پس از اینکه در سونوگرافی فولیکول ۱۸-۱۶ میلی متر، به تعداد ۲-۱ عدد حاصل می شد، آمپول ( 1000 HCG (U/IM تزریق و در این زمان دو داروی قبلی قطع می شد. ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG اقدام به پونکسیون تخمدان می شد و پس از آن تخمک ها به آزمایشگاه ارسال و کمیت و کیفیت تخمک در فرم مربوطه وارد می شد. درجه بندی جنین به صورت عددی تعیین و در فرم مربوطه ثبت می شد. اطلاعات مربوط به تعداد فولیکول ها در سونوگرافی و تخمک های استخراج شده در جداول جداگانه درج و سپس با اطلاعات سیکل قبلی بیماران مقایسه شد. درصد لقاح و درصد جنین زنده در هر رژیم با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر و جهت مقایسه متغیرهای کمی از آزمون تی زوجی یا معادل ناپارامتری آن استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۰۱ معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

میانگین سن افراد شرکت کننده در این مطالعه ۳۸/۳۸±۳/۲۹ سال بود و از این تعداد ۲۷ نفر (۶۵/۹٪) سن کمتر از ۴۰ سال و ۱۴ نفر (۳۴/۱٪) سن بالای ۴۰ سال داشتند. در این مطالعه از بین کل افراد، ۴ نفر (۱۰٪) حاملگی موفق داشتند و فراوانی OHSS، ۲ نفر (۵٪) بود. میانگین طول مدت ناباروری در این افراد نیز ۸/۴۲±۳/۲۵ سال بود.

در این مطالعه از نظر نوع ناباروری، ۲۹ نفر (۷۰/۷٪) نوع اولیه و ۱۲ نفر (۲۹/۳٪) نوع ثانویه بودند. از نظر فراوانی درمان های قبلی نیز ۱۸ نفر (۴۳/۹٪) از رژیم آگونیست طولانی اثر و ۱۰ نفر (۲۴/۳٪) از آگونیست میکرودوز استفاده کرده بودند، همچنین ۱۳ نفر (۳۱/۷٪) از هیچ آگونیستی استفاده نکرده بودند. در این مطالعه تعداد فولیکول ها، کیفیت تخمک، ضخامت آندومتر، گریدینگ، تعداد جنین ترانسفر شده و تعداد حاملگی در سیکل قبلی با رژیم آنتاگونیست ارتباط

پونکسیون، کمتر از یک تخمک به دست آمده بود. رژیم قبلی این بیماران شامل رژیم آگونیست طولانی مدت یا رژیم بدون آگونیست و یا رژیم میکرودوز بود که به دلیل پاسخ ضعیف تخمدانی، سیکل مورد نظر موفق نبوده است. اطلاعات سیکل قبلی این بیماران اعم از تعداد فولیکول، تعداد تخمک، کیفیت تخمک، تعداد جنین و کیفیت جنین، در پرونده آنان در مرکز ناباروری اصلی پور موجود بود. لذا در این افراد رژیم آنتاگونیست پس از کسب رضایت از بیماران که شامل آمپول ستروتاید و <sup>۱</sup>HCG می باشد، انتخاب شد. نتایج حاصل از این رژیم با رژیم های قبلی مقایسه و بررسی شد. قبل از انتخاب بیماران بررسی های لازم شامل سونوگرافی کنترل، آزمایشات <sup>۲</sup>TSH و پرولاکتین انجام شد. در صورت اختلال در این آزمایشات قبل از شروع درمان، فرد تحت درمان دارویی جهت رفع این اختلالات قرار می گرفت. به تمام بیماران توضیحات کامل در مورد رژیم دارویی آنتاگونیست داده شد و از ایشان رضایت نامه کتبی اخذ گردید.

معیار اصلی ورود به مطالعه شامل گذشتن حداقل سه ماه از دوره قبلی ART بود و به بیماران دستور دارویی به شکل زیر داده شد: شروع آمپول Fostimon از روز سوم عادت ماهیانه با دوز ۳۰۰ واحد روزانه و شروع سونوگرافی واژینال (HONDA electronic HS-) 2000) از روز نهم سیکل بود. سونوگرافی توسط یک پزشک انجام می گرفت. در سونوگرافی تعداد و سایز فولیکول و ضخامت آندومتر مشخص و در پرسشنامه ثبت می شد. جهت شروع رژیم، داشتن فولیکول با اندازه حداقل ۱۴ میلی متر الزامی بود. اگر در سونوگرافی اول، فولیکول ۱۴ میلی متر یا بزرگ تر مشاهده نمی شد، سونوگرافی به صورت یک روز در میان انجام می گرفت. پس از مشاهده فولیکول ۱۴ میلی متر یا بزرگ تر، آمپول Cetrotide (۰/۱ میلی گرم) روزانه به بیمار تزریق و آمپول Fostimon ادامه می یافت. سپس روزانه سونوگرافی انجام می شد.

<sup>۱</sup> Human Chorionic Gonadotropin  
<sup>۲</sup> Thyroid Stimulating Hormone

معناداری نداشت ( $p > 0.01$ )، ولی از نظر تعداد تخمک و تعداد جنین آزمایشگاهی ارتباط معناداری مشاهده شد ( $p < 0.01$ ) (جدول ۱). از نظر کیفیت

جدول ۱- مقایسه پارامترها بین سیکل یا سیکل های قبلی و رژیم آنتاگونیست

پارامتر	سیکل یا سیکل های قبلی انحراف معیار $\pm$ میانگین	رژیم آنتاگونیست انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی داری*
تعداد فولیکول	۸/۸۲ $\pm$ ۲/۴۲	۷/۸۲ $\pm$ ۳/۲۳	۰/۰۶۹
ضخامت آندومتر	۸/۶۶ $\pm$ ۱/۵۴	۹/۱۶ $\pm$ ۱/۷۳	۰/۰۸۳
تعداد تخمک	۲/۴۳ $\pm$ ۱/۰۲	۲/۵۳ $\pm$ ۱/۲۳	۰/۰۰۱ >
تعداد جنین	۱/۱۳ $\pm$ ۰/۶۶	۱/۱۷ $\pm$ ۰/۹۹	۰/۰۰۱ >
گریدینگ جنین	۱۰/۸۹ $\pm$ ۵/۴۷	۱۲/۸۹ $\pm$ ۲/۶۰	۰/۴۲۱
تعداد جنین ترانسفر شده	۱/۰۲ $\pm$ ۰/۶۰	۱/۰۸ $\pm$ ۰/۹۵	۰/۹۹
تعداد حاملگی	۰/۱۵ $\pm$ ۰/۰۸	۰/۱۷ $\pm$ ۰/۰۸	۰/۷۶۸

\*آزمون تی دانشجویی

جدول ۲- مقایسه کیفیت تخمک سیکل یا سیکل های قبلی با رژیم آنتاگونیست

نوع رژیم	فراوانی (درصد) تخمک			جمع	سطح معنی داری*
	بد	متوسط	خوب		
سیکل یا سیکل های قبلی	۲ (۵۰٪)	۲ (۵۰٪)	-	۴	۰/۱۶۱
آنتاگونیست	۴ (۱۲/۹٪)	۲۳ (۷۴/۲٪)	۴ (۱۲/۹٪)	۳۱	

\*آزمون کای دو

## بحث

اخیراً با معرفی آنتاگونیست های GnRH به صحنه طب بالینی، گزینه دیگری برای تحریک تخمدان در لقاح مصنوعی فراهم شده است. مطالعه حاضر بر روی ۴۱ زن نابارور با پاسخ ضعیف تخمدانی انجام شد. نتایج سیکل قبلی این بیماران از نظر تعداد تخمک و فولیکول، ناموفق بوده است. رژیم های منتخب برای این افراد در سیکل قبلی، رژیمی غیر از رژیم آنتاگونیست بوده است. به همین دلیل برای تمامی افراد مورد مطالعه در سیکل جدید، رژیم آنتاگونیست GnRH در نظر گرفته شد.

برخی مطالعات کارآزمایی بالینی و یا مورد شاهدهی نتایج روش های مختلف تحریک تخمک گذاری را در دو گروه مورد مقایسه قرار داده اند، در صورتی که در مطالعات دیگر نظیر مطالعه حاضر نتایج استفاده از آنتاگونیست در کسانی که با روش های قبلی موفق نشده بودند با خود مقایسه شد. این روش می تواند

مزایایی نظیر یکسان بودن افراد مورد مطالعه در دو روش و همچنین مقایسه دقیق تر نتایج دو روش از نظر میزان پاسخ دهی را ارائه دهد، اما از طرف دیگر این امکان نیز وجود دارد که درمان با روش های قبلی بر نتایج روش مورد بررسی تأثیر بگذارد.

در مطالعه حاضر میانگین تعداد تخمک بازیافتی در رژیم آنتاگونیست بیشتر از سیکل قبلی (۲/۵۳) در مقابل (۲/۴۳) بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود که با نتایج مطالعه و همکاران (۲۰۰۵) همخوانی داشت (۲۳). در مطالعه مارسی و همکاران (۲۰۰۵) آنتاگونیست GnRH در افرادی که در سیکل ART قبلی خود با استفاده از آگونیست GnRH پاسخ ضعیف گرفته بودند، بررسی شد. ۶۳ زن بین ۳۰-۴۴ سال در روز دوم سیکل قانندگی خود گنادوتروپین دریافت کردند. پس از آن که فولیکول با قطر بیشتر از ۱۵ میلی متر مشاهده شد، تحت رژیم آنتاگونیست (Cetrorelix) به صورت ۰/۲۵ میلی گرم روزانه قرار گرفتند. پس از آنکه فولیکول به قطر ۲۲ میلی متر

بود ( $1/17 \pm 0/99$ ) در مقابل ( $1/13 \pm 0/66$ ). این نتایج مشابه نتایج مطالعه نوراهاکین و همکاران (۲۰۰۸) بود (۹). در این مطالعه ۹۵ بیمار که کاندید ART بودند در دو گروه میکرودوز آگونیست و آنتاگونیست مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که تعداد جنین در گروه میکرودوز به طور معنی داری کمتر از گروه آنتاگونیست بود. برخی مطالعات پیشنهاد می کنند که این تعداد کم می تواند در کاهش خطر جنین چندقلویی مؤثر باشد (۱۲). برخلاف این نتایج، در مطالعه فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۰) و تهرانی نژاد و همکاران (۲۰۱۱) اختلاف معنی داری از نظر تعداد جنین گزارش نشد (۱۰، ۱۱).

در مطالعه حاضر میانگین جنین های ترانسفر شده در رژیم آنتاگونیست بیشتر از سیکل قبلی بود اما از نظر آماری معنی دار نبود. این نتیجه مشابه نتیجه مطالعه پراپاس و همکاران (۲۰۱۳)، برین و همکاران (۲۰۱۰) و افتخار و همکاران (۲۰۱۲) بود (۷، ۱۳، ۱۴). در مطالعه پراپاس، ۳۳۰ فرد با پاسخ ضعیف تخمدانی که طی سال های ۲۰۱۱-۲۰۰۷ در رژیم درمانی قبلی خود بین صفر تا ۴ تخمک بازیافتی داشتند، وارد مطالعه شدند. این افراد به طور تصادفی در دو گروه با رژیم درمانی آنتاگونیست و آگونیست طولانی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که بین میانگین تعداد جنین ترانسفر شده در دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت که با نتایج مطالعه نوراهاکین و همکاران (۲۰۰۸)، همادین و همکاران (۲۰۰۵) و افتخار و همکاران (۲۰۱۲) همخوانی نداشت. در این مطالعات میانگین جنین های ترانسفر شده در گروه آنتاگونیست به طور معنی داری بیشتر از گروه آگونیست بود (۸، ۹، ۱۴).

در مطالعه حاضر با اینکه کیفیت تخمک در رژیم آنتاگونیست بیشتر از سیکل های قبلی بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. این نتایج مشابه مطالعه افتخار و همکاران (۲۰۱۲) بود (۱۴). در این مطالعه که به منظور مقایسه پیامد بین دو روش آگونیست طولانی و آنتاگونیست در سیکل اول ART انجام شد، ۲۳۵ فرد به طور تصادفی تحت درمان با

رسید، ۱۰۰۰ واحد بین الملل HCG تجویز شد. ۳۶ ساعت پس از تجویز HCG سونوگرافی به صورت ترانس واژینال انجام گرفت. نکته حائز اهمیت در این مطالعه این بود که تعداد سیکل های لغو شده در رژیم آنتاگونیست به طور معنی داری کمتر بود و همچنین ۷ حاملگی در رژیم آنتاگونیست در مقابل صفر حاملگی سیکل قبلی وجود داشت که برخلاف مطالعه حاضر این اختلاف معنی دار بود (۲۵). این اختلاف با توجه به تعداد کم حجم نمونه و عدم وجود حاملگی در سیکل قبلی قابل اطمینان نبوده و نیازمند بررسی بیشتری می باشد.

در مطالعه حاضر میانگین تعداد تخمک های بازیافتی (retrieval)  $5/8 \pm 2/8$  در رژیم آنتاگونیست در مقابل  $5/4 \pm 2/6$  سیکل قبلی بود که با نتایج مطالعه همادین و همکاران (۲۰۰۵) ( $5/4$  در مقابل  $3/5$ ) همخوانی داشت (۸). در مطالعه نوراهاکین و همکاران (۲۰۰۸) نیز به صورت مشابه تعداد تخمک بازیافتی بیشتری در رژیم آنتاگونیست بدست آمد. هرچند در این مطالعه نتایج در دو گروه متفاوت مقایسه شده بود (۹). در مطالعه برین و همکاران (۲۰۱۰) ۱۱۳ بیماری که حداقل یک حاملگی ناموفق در رژیم قبلی خود داشتند مورد بررسی قرار گرفتند (۷). این افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، در یک گروه رژیم لوپرولید (Leuprolid) و در گروه دیگر ستروتاید (Cetrorelix) به عنوان رژیم ART تجویز شد. در مطالعه مذکور بین میانگین تعداد تخمک های به دست آمده در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $4/6 \pm 3/1$  در مقابل  $4/6 \pm 2/4$ ). فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۰) و تهرانی نژاد و همکاران (۲۰۱۱) نیز در تعداد اووسیت بدست آمده تفاوت معنی داری بین دو رژیم آنتاگونیست و آگونیست مشاهده نکردند (۱۰، ۱۱). این اختلاف می تواند ناشی از تفاوت در روش های طراحی مطالعه و یا اختلاف کم در میانگین تعداد تخمک ها در دو رژیم مورد بررسی باشد.

در مطالعه حاضر از نظر تعداد جنین آزمایشگاهی نیز اختلاف در دو رژیم درمانی وجود داشت. میانگین تعداد جنین در گروه آنتاگونیست بیشتر از رژیم درمانی قبلی

یکی از دو رژیم قرار گرفتند. نتایج مطالعه هیچ اختلاف معنی داری بین تعداد بارداری و ضخامت آندومتر نشان نداد. اما استرادیول سرم، میزان استفاده از گنادوتروپین ها و سندرم OHSS در گروه آنتاگونیست به طور معنی داری کمتر گزارش شد. در مورد کیفیت تخمک عنوان شد که مایع فولیکولار یک محیط برای رشد تخمک بوده و برخی خصوصیات بیوشیمیایی که در مایع احاطه کننده تخمک وجود دارد ممکن است نقش مهمی در کیفیت تخمک، بارداری و رشد جنین داشته باشد. در نتیجه بررسی اجزای مایع فولیکولار می تواند نقش مهمی در کیفیت تخمک و در نتیجه موفقیت رژیم های درمانی ایفا کند (۱۵-۱۸). آنتاگونیست های GnRH ممکن است محیط داخل فولیکولار را تغییر داده و پیام رسانی اتوکراین و یا پاراکراین GnRH در سلول های تخمدان را مختل کند. همچنین آنتاگونیست های GnRH می توانند با تأثیر مستقیم بر سیستم IGF<sup>1</sup> بر ساخت فولیکول، جایگذاری و رشد جنین تأثیر بگذارد. در نتیجه آنتاگونیست های GnRH با این مکانیسم می تواند پیامد مختلفی در مقایسه با رژیم آگونیست داشته باشد (۱۸-۲۰). ترکیبات زیادی بر فولیکول های تخمدانی و کیفیت تخمک تأثیرگذار هستند و اخیراً بیشترین توجه به سمت بررسی پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A<sup>2</sup>) معطوف شده است. در پایان با توجه به این که در مطالعه چویی و همکاران (۲۰۰۶) بین مایع فولیکولار در دو روش تفاوتی مشاهده نشد (۱۹) این گونه نتیجه گرفتند که از نظر کیفیت تخمک بین دو روش تفاوت معنی داری وجود ندارد که نتایج مطالعه حاضر را تأیید می کند. در مقابل دتی و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند که کیفیت تخمک با طول مدت تحریک و تجویز آنتاگونیست GnRH رابطه عکس دارد (۲۱). والبیونا و همکاران (۲۰۱۱) نیز عنوان کردند سطح بالای استروژن کارایی ART را با کاهش کیفیت تخمک کم می کند (۲۲).

از طرفی دیگر افتخار و همکاران (۲۰۱۲) نیز به بررسی پیامدهای ترانسفر جنین در دو رژیم آگونیست و آنتاگونیست GnRH پرداختند. بیماران در دو گروه درمانی ۱۶۵ نفری شامل لانگ آگونیست GnRH و آنتاگونیست GnRH قرار گرفتند. انتقال جنین انجام شد و پیامدهای اصلی همچون جایگذاری و میزان حاملگی اندازه گیری شد. میزان حاملگی در گروه آنتاگونیست کمتر از گروه آگونیست بود، اما این تفاوت گرفتند که این تفاوت در نتیجه تأثیر آنتاگونیست بر آندومتر و نه کیفیت تخمک و یا جنین می باشد (۱۴). در مطالعه حاضر بین تعداد فولیکول، تعداد حاملگی و ضخامت آندومتر بین دو رژیم قبلی و آنتاگونیست ارتباط آماری معنی داری به دست نیامد. تهرانی نژاد و همکاران (۲۰۱۱) نیز نتایج مشابهی به دست آوردند. در مطالعه تهرانی نژاد و همکاران نیز بین تعداد فولیکول ها، تعداد حاملگی و ضخامت آندومتر بین دو گروه درمانی تفاوتی مشاهده نشد (۱۱). مطالعه نوراکی و همکاران (۲۰۰۸) (۹) و همدین و همکاران (۲۰۰۵) (۸) نیز نتایج مشابهی گزارش کردند، اما در این دو مطالعه برخلاف مطالعه حاضر تعداد فولیکول ها در گروه آنتاگونیست به طور معنی داری بالاتر از سایر رژیم های درمانی گزارش شد. آن ها عنوان کردند که افزایش تعداد فولیکول می تواند باعث کاهش کیفیت تخمک ها شود، در نتیجه این اختلاف با توجه به بهتر بودن کیفیت تخمک در مطالعه حاضر (هرچند غیر معنی دار از نظر آماری) قابل توجیه است.

### نتیجه گیری

استفاده از رژیم آنتاگونیست جهت بیمارانی که با پاسخ ضعیف تخمدانی همراه هستند، می تواند تا حدود زیادی کمک کننده باشد و این روش می تواند روشی مناسب و جایگزین روش های فعلی شود، اما با این حال جهت بررسی دقیق تر این روش نیاز به انجام مطالعه در سطح وسیع تر و با حجم نمونه بیشتر می باشد.

<sup>1</sup> insulin-like growth factors

<sup>2</sup> Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)

ناباروری افضلی پور کرمان که ما را در انجام این مطالعه یاری و همراهی نموده اند، تشکر و قدردانی می گردد.

## تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل پایان نامه دکترای تخصصی می باشد. بدین وسیله از تمامی پرسنل سخت کوش مرکز

## منابع

1. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011; 26(10): 2742-9.
2. Bendikson K, Milki AA, Speck-Zulak A, Westphal LM. Comparison of GnRH antagonist cycles with and without oral contraceptive pill pretreatment in poor responders. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(3):145-7.
3. Zhang HJ, Song XR, Lü R, Xue FX. Modified super-long down-regulation protocol improves fertilization and pregnancy in patients with poor ovarian responses. *Chin Med J* 2012;125(16):2837-40.
4. Olivennes F. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist in ovarian stimulation. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(1):12-22.
5. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod* 2011;26(7):1616-24.
6. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;104(5):521-7.
7. Berin I, Stein DE, Keltz MD. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *FertiSteril*. 2010;93(2):360-3.
8. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Hald F, Agerholm I, Blaabjerg J, et al. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(6):679-84.
9. Noorashikin M, Ong FB, Omar MH, Zainul-Rashid MR, Murad AZ, Shamsir A, et al. Affordable ART for developing countries: a cost benefit comparison of low dose stimulation versus high dose GnRH antagonist protocol. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25(7):297-303.
10. Firouzabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(1):81-5.
11. Tehraninejad E, Ghahghaei Nezamabadi A, Rashidi B, Sohrabi M, Bagheri M, Haghollahi F. GnRH antagonist versus agonist in normoresponders undergoing ICSI: a randomized clinical trial in Iran. *Iran J Reprod Med* 2011; 9(3):171-6.
12. Ludwig M, Schopper B, Katalinic A, Sturm R, Al-Hasani S, Diedrich K. Experience with the elective transfer of two embryos under the conditions of the German embryo protection law: results of a retrospective data analysis of 2573 transfer cycles. *Hum Reprod* 2000; 15(2):319-24.
13. Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta I, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166(1):43-6.
14. Eftekhari M, Firouzabadi RD, Karimi H, Rahmani E. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(4):297-302.
15. Revelli A, Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: from single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 40.
16. Choi D, Hwang S, Lee E, Park C, Yoon B, Lee J, et al. Recombinant FSH and pregnancy-associated plasma protein. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109(2): 171-6.
17. Aflatoonian A, Mashayekhy M, Mohamadian F, Mansoori Moghaddam M. The correlation between follicular fluid anti-mullerian hormone levels and fertilization and embryo quality in ART cycles. *Iran J Reprod Med* 2010; 8(4): 157-60.
18. Brus L, Lambalk C, De Koning J, Helder M, Janssens R, Schoemaker J. Specific gonadotrophin-releasing hormone analogue binding predominantly in human luteinized follicular aspirates and not in human preovulatory follicles. *Hum Reprod* 1997; 12(4): 769-73.
19. Choi YS, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Choi YM, Kim JG, et al. (2006) Comparison of follicular fluid IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-4 and PAPP-A concentrations and their ratios between GnRH agonist and GnRH antagonist protocols for controlled ovarian stimulation in IVF-embryo transfer patients. *Hum Reprod*; 21: 2015-2021.
20. Funston RN, Seidel GE Jr. Gonadotropin-releasing hormone increases cleavage rates of bovine oocytes fertilized in vitro. *Biol Reprod* 1995; 53(3): 541-5.
21. Detti L, Ambler DR, Yelian FD, Kruger ML, Diamond MP, Puscheck EE. Timing and duration of use of GnRH antagonist down-regulation for

- IVF/ICSI cycles have no impact on oocyte quality or pregnancy outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(5):177-81.
22. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohi J, Pellicier A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001;76(5):962-8.
23. Marci R, Casert, D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, Moscarini M. GnRH antagonist in IVF poor responder patients. *Reprod Biomed Online* 2005;11(2):189-93..

