

## مقایسه اثر پروژسترون تزریقی عضلانی با شیاف واژینال در سیکلهای

### پیشرفته در درمان نازائی (IVF & ET, IUI)

دکتر مهناز اشرفی - متخصص زنان و زایمان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران - مدیر گروه پژوهشی نازایی پژوهشکده رویان - جهاددانشگاهی  
دکتر طاهره معدنی - متخصص زنان و زایمان - عضو گروه پژوهشی نازائی پژوهشکده رویان - جهاد دانشگاهی  
دکتر انسیه شاهرخ تهرانی نژاد - متخصص زنان و زایمان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران - عضو گروه پژوهشی نازایی پژوهشکده رویان - جهاددانشگاهی  
دکتر اشرف معینی - متخصص زنان و زایمان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران - عضو گروه پژوهشی نازایی پژوهشکده رویان - جهاددانشگاهی

### چکیده

پروژسترون یکی از هورمونهای مهم در آماده‌سازی اندومتر جهت باروری جنین می‌باشد و کمبود این هورمون گاهاً باعث نازایی و اختلال در خونریزی ماهانه خانمها می‌گردد. با پیدایش روش‌های پیشرفته در درمان نازایی (ART) موارد بروز این نارسائی‌ها در بیماران افزایش یافته و نیاز این افراد به مصرف پروژسترون خارجی را افزوده است. با توجه به فرآورده‌های گوناگون این دارو در این تحقیق سعی شده است که انواع طبیعی و محلول در روغن (progesterone in oil) را با انواع دیگر آن که بصورت شیاف واژینال یا رکتال استفاده می‌شود مورد مطالعه و مقایسه قرار گیرد.

مطالعه بصورت آینده نگر با روش Randomized clinical trial بوده و بر روی بیمارانی که تحت درمان در سیکل‌های ART قرار داشتند صورت پذیرفته است، روش سوپراواولاسیون، با استفاده از GnRHa+hMG و در طی سال ۱۳۷۵ در مؤسسه رویان بوده است. در طی این زمان ۱۸۵ مورد انتقال جنین صورت گرفته که ۸۸ نفر (گروه اول) بطور اتفاقی تحت درمان با شیاف پروژسترون و ۹۷ نفر (گروه دوم) تحت درمان با پروژسترون تزریقی قرار گرفتند. میزان حاملگی گروه اول ۲۲ مورد (۲۵٪) و گروه دوم ۲۵ مورد (۸/۲۵٪) می‌باشد، که از لحاظ آماری نیز اختلاف معنی داری ندارند ( $p = ۰/۹$ ). در این بیماران پروژسترون روز ۵ و ۷ بعد از تزریق hCG مورد اندازه‌گیری قرار گرفت که متوسط میزان پروژسترون سرم در گروه اول برابر با  $۷۲/۵۲ \text{ ng/ml}$  و این مقدار در گروه دوم  $۲۹/۴۹ \text{ ng/ml}$  بوده که لحاظ آماری اختلاف معنی داری نشان نمی‌دهد ( $p = ۰/۷۶۴$ ).

نتیجه حاصل از این تحقیق نشانگر این مسئله است که تقریباً نحوه اثر این نوع فرآورده پروژستینی در تقویت مرحله ترشهی آندومتر و کمک به لانه‌گزینی جنین یکسان بوده و باید انتخاب دارو را با توجه به شرایط و تمایل بیمار بعمل آورد.

واژه‌های کلیدی: پروژسترون واژینال، پروژسترون تزریقی، نارسایی فاز ترشهی

آدرس مکاتبه: خیابان زعفرانیه - چهارراه آصف - کوچه سیمین - پلاک ۳۶ موسسه رویان

تلفن: ۲۴۱۵۱۵۹۲-۲۴۱۵۹۳ کدپستی: ۱۹۸۷۹ دورنویس: ۲۴۰۹۳۱۴

## مقدمه

از حدود ۵۰ سال قبل که توسط Georgeanna Jones اختلالی تحت عنوان کفایت مرحله ترشعی (LPD (Luteal phase defect) مطرح شد (۱). اختلاف نظرهای مختلف در رابطه با وجود، تشخیص، پاتوفیزیولوژی و درمان آن وجود داشته است. اگرچه هنوز بررسی و تشخیص LPD توسط هیستولوژی اندومتر بعنوان goldstandard به شمار می‌رود.

ولی اندازه‌گیری سریال پروژسترون روزهای ۱۹ و ۲۱ قاعدگی یعنی ۵ تا ۷ روز بعد از LH surge از نظر حساسیت قابل رقابت با بیوپسی آندومتر می‌باشد.

امروزه با به‌کارگیری روشهای مختلف در استفاده از تحریک تخمک‌گذاری مسئله تقویت مرحله ترشعی آندومتر بیشتر مطرح می‌باشد.

به‌طوری‌که کوتاهی مرحله ترشعی آندومتر درسیکلهای تحت درمان با کلومیفن (۲) و با به‌کارگیری hMG (۳) و یا استفاده از GnRHa به همراه hMG مشاهده شده است (۴) که نیاز به درمان را می‌طلبد.

از مهمترین این داروها ترکیبات پروژسترونی می‌باشند. پروژستین‌ها اولین بار توسط Gorwer, Ailen در سال ۱۹۳۰ میلادی از جسم‌زرد جدا شد، ولی به علت کوتاه‌الاثر بودن و عدم تأثیر از راه‌خوراکی و مقدار کم نمی‌توانست جهت درمان مورد استفاده قرار گیرد.

در اندک زمان با پیشرفت چشمگیر صنایع داروئی، انواع خالص دارو و مشتقات آن بنحوی تهیه شد که هم طول اثر مناسب داشته‌باشد و هم از راه تزریق رکتال - واژینال و خوراکی قابل‌استفاده باشد (جدول ۱).

نام دارو	نوع اثر
پروژسترون دهیدروژسترون استرهای ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون	پروژسترونی خالص
مدروکسی پروژسترون - نورژسترون	پروژسترونی همراه با اثر احتمالی آندروژنی
نورانیسترون	پروژسترونی + آندروژنی
نوراتیندول	پروژسترونی + استروژنی

جدول ۱- انواع پروژسترون

همان‌طور که در جدول مشخص شده عده‌ای از این‌فراورده‌ها علاوه بر اثر پروژسترونی، اثرات دیگر مانند اثرات آندروژنی یا استروژنی دارند که باید در درمان بیماران نابارور به آن توجه کرد.

مثلاً فراورده‌هایی که علاوه بر اثر پروژسترونی اثر آندروژنی دارند، نه تنها در درمان کمکی نکرده بلکه گاهاً باعث تحلیل جسم‌زرد شده (Luteolysis) و در جهت عکس عمل خواهد کرد.

در این تحقیق که بصورت مقایسه‌ای صورت گرفته است، اثرات دو نوع پروژسترون خالص، نوع اول پروژسترون محلول در چربی (Progesterone in oil) که بصورت تزریق عضلانی و نوع دوم شیافهای پروژسترونی که بصورت واژینال استفاده می‌شود، مورد بررسی قرار گرفته است.

هدف از مقایسه تعیین‌اثرات هر یک از آنها در میزان بروز حاملگی و در صورت‌اثبات تعیین برتری یکی از آنهاست.

## مواد و روشها

تحقیق از نوع آینده نگر و بصورت Comparative randomized study می باشد بدین نحوکه مطالعه روی کلیه بیماران تحت درمان در سیکل های ART مراجعه کننده به مؤسسه رویان که جهت سوپراوولاسیون آنها از پروتکل GnRH+hMG استفاده شده است صورت گرفته است.

ابتدا این بیماران بمدت ۲ هفته تحت سرکوب تخمدان با GnRHa قرار گرفته و بعد از تحقق این مسئله تحریک تخمک گذاری با hMG (I.F. sereno S.P.A cod) (15457116-via casilina,25 Rome Italie) روزی سه عدد به مدت ۴ روز شروع شده و سپس میزان تجویز hMG با شرایط رشد فولیکول تعیین نموده تا زمانی که حداقل دوفولیکول بین ۱۸-۲۰ داشته باشیم. سپس آمپول (hCG (N.V.Organon Oss Holland) ده هزار واحد عضلانی تزریق گردید و ۳۶-۳۴ ساعت بعد فولیکول ها تخلیه شده و در صورت تشکیل جنین در آزمایشگاه (Fertilization) انتقال جنین صورت می گرفت. بعد از انتقال جنین برای تقویت مرحله ترشعی بیماران بطور اتفاقی به دو گروه الف: تحت درمان با شیاف پروژسترون (۴۰۰ mg Cyclogest) گروه دوم تحت درمان با آمپول پروژسترون محلول در روغن (Progesteron in oil) تقسیم شدند. سپس پروژسترون سرم آنها ۵-۷ روز بعد از انتقال جنین اندازه گیری شده است. لازم به یادآوری است که بیماران از نظر علت ناباروری و سن قبلا بررسی شده و سن بالای ۴۰ سال و انواع نازایی که همراه با اشکالات عمده در سطح اندومترمانند نداشتن بافت اندومتریال و یا چسبندگی شدید اندومتر از مطالعه خارج شده اند.

## نتایج

مطالعه کلاً در ۱۸۵ بیمار انتقال جنین صورت گرفت که جهت تقویت فاز لوتئال بطور اتفاقی در ۸۸ مورد از

شیاف پروژسترون و در ۹۷ مورد از پروژسترون تزریقی استفاده شد.

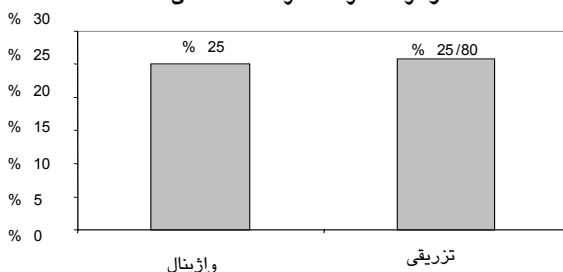
میزان حاملگی در گروه اول ۲۲ مورد (۲۵٪) و در گروه دوم ۲۵ مورد (۸/۲۵٪) می باشد که از لحاظ آماری نیز اختلاف معنی داری ندارد. ( $p = 0/9$ ) (جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱).

در این بیماران پروژسترون روز ۵ و ۷ بعد از تزریق hCG هم مورد اندازه گیری قرار گرفت که متوسط میزان پروژسترون سرم در گروه اول برابر ۴۹/۲۹ ng/ml و این مقدار در گروه دوم ۵۲/۷۲ ng/ml بوده است که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نشان نمی دهد ( $p = 0/794$ ) (جدول شماره ۳ - نمودار شماره ۲).

گروه	مثبت	منفی	جمع
پروژسترون واژینال	۲۲	۶۶	۸۸
درصد	۲۵	۷۵	۱
پروژسترون تزریقی	۲۵	۷۲	۹۷
درصد	۲۵/۸	۷۴/۲	۱

جدول شماره (۲) - درصد کسانی که با روش پروژسترون واژینال، به نتیجه مثبت (حاملگی) رسیده اند ۲۵٪ است و این درصد برای کسانی که از پروژسترون تزریقی استفاده کرده است ۸/۲۵٪ می باشد که از لحاظ آماری نیز اختلاف معنی داری ندارند ( $p = 0/9$ )

نمودار شماره ۱ درصد حاملگی



پدیده تحریک بیش از حد تخمدان، hCG را توصیه نمی‌کنند (۷).

در رابطه با انواع پروژسترون در مطالعه‌ای که توسط Abate و همکاران در ایتالیا صورت گرفته از انواع پروژسترونها، نوع تزریقی داخل عضلانی را برتر از نوع واژینال دانسته‌اند (۸).

در بررسی دیگر، Pouly و همکارانش نوع خوراکی پروژسترون را با نوع واژینال مقایسه نموده و نوع واژینال را به علت اثرات کم عوارض جانبی که ترجیح داده‌اند (۹).

در مطالعه Artini و همکاران در ایتالیا سه روش درمانی تقویت مرحله لوتئال با hCG، پروژسترون واژینال و عضلانی مقایسه شده که پروژسترون بخصوص نوع واژینال رامؤثرتر دانسته‌اند (۷).

این مطالعه که در مؤسسه رویان بر روی بیماران در سیکل IVF-ET که از GnRH-a+hMG استفاده نموده‌اند، انجام گرفته تفاوت معنی‌داری در میزان سطح سرمی پروژسترون و همچنین میزان وقوع حاملگی در استفاده از پروژسترون عضلانی و واژینال مشاهده نشده است.

با توجه به این مطالب می‌توان به این نتیجه رسید که در نحوه بکارگیری این داروها باید مسئله قابل دسترس بودن و راحتی استفاده توسط بیمار را مدنظر قرار داد و تحقیقات بیشتری را در این زمینه به عمل آورد.

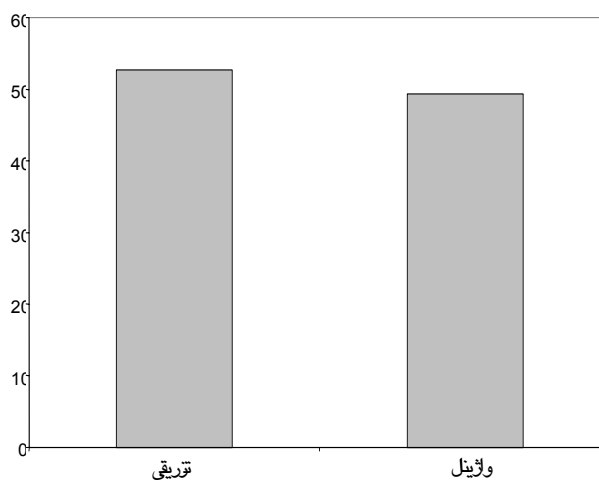
### سپاسگزاری

این طرح در گروه پژوهشی نازایی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی ایران مصوب و اجرا گردیده و بدینوسیله از زحمات بی‌شائبه سرکار خانم فاطمه زعفرانی و خانم‌ماریا صادقی و دیگر همکاران مؤسسه رویان که در گردآوری این اطلاعات ما را یاری نموده‌اند، قدردانی می‌گردد.

گروه	میانگین (ng/ml)	انحراف معیار	حجم نمونه	مقدار p
تزریقی	۵۲/۷۲	۴۶/۴۷	۲۲	/۷۶۴
واژینال	۴۹/۲۹	۲۸/۲۹	۲۶	

جدول شماره (۳) - آمارهای توصیفی میزان پروژسترون سرم در روز ۱۹ سیکل در بیماران بر حسب نوع گروه

نمودار شماره ۲ میانگین میزان پروژسترون سرم



### بحث

با توجه به بروز نارسائی مرحله ترشیحی LPD بعد از پروتکل‌های تحریک تخمک‌گذاری به خصوص استفاده از GnRH-a+hMG همواره نیاز به تقویت این مرحله مطرح بوده است ولی هنوز به درستی روشن نشده است که چه نوع رژیم کمکی در این بیماران ترجیح دارد (۵ و ۴). در بررسی که توسط گروه Belaisch-Allart صورت گرفته تفاوتی بین استفاده از hCG و پروژسترون پیدا نشده (۶).

در مطالعه Araujo Jr و همکارانش در کالیفرنیا استفاده از پروژسترون عضلانی را در مقایسه با hCG توضیح داده و به خصوص با توجه به ریسک

## References

1. Jones Ges. Newer aspects of the management of infertility JAMA. 19,19: 141:1123-1129.
2. Sterzik K, Dallen back C, Schneider V, SasseV, Dallenbach Hellweg G. In vitro fertilization: The degree of endometrial insufficiency varies with the type of ovarian stimulation fertil & Steril. 1988; 50: 457-462.
3. Jones HWJR, Jones GS, Andrews MC The program for in vitro fertilization at Norfolk Fertil & Steril. 1982; 38: 14-21.
4. Smitz J, Der roey P, Camusm, The luteal phase and early pregnancy after combined GnRHa. HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. Hum Repord. 1988; 3: 585-590.
5. Abate A, Brigandi A, Abate FG, Manti F, Unfer V, Perino M, Luteal phase support with 17 alpha-hydroxy progesterone versus unsupported cycles in in vitro fertilization: Gynecol obstet invest. 1999; 48(2): 78-80.
6. Belaisch - Allart J, de Mou zon J. Effect of luteal phase supplementation in an IVF programme after ovarian stimulation by LHRH analogues. Mullicentric analysis. Contraception fertilite sexualite; 16: 654-656.
7. Araujo E Jr, Ber nardini L, Frederick JL, Asch RH, Bul maceda JP. praspctiverandomized comparison of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproduction Journal Assisted Reprod Genet. 1994; 11 (2) :74-8.
8. Abate A, Perino M, Abale FG, Brigandi A, costabile L, Manli F Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. Clin Exp obstet Gynecol. 1999; 26(3-4): 203-6.
9. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Praday, Luteal Phase after vaginal progesterone: Comparative study with micronized oral progesterone contraceptive fertilsex. 1997; 25 (7-8): 596-601.
10. Arlini PG A comparative, randomized study of three different progesterone.