

مقایسه نتایج لقاح آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان با آنالوگ‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۳/۲۷

زمینه و هدف: با توجه به روش‌های نوین درمان ناباروری، هنوز هیچ اتفاق نظری بر روی انتخاب بهترین روش درمانی برای زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) وجود ندارد. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه‌ی روش آهسته‌رهش آگونیست هورمون آزادکننده گنادوتروپین‌ها (GnRH) با مقادیر کاهش یافته‌ی ۱/۲ و ۱/۳ دوز استاندارد در مقابل روش آنتاگونیست در بیماران مبتلا به PCOS می‌باشد.

روش بررسی: در مطالعه گذشته‌نگر حاضر ۱۱۹ بیمار مبتلا به PCOS مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس روش مورد استفاده جهت مهار ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز، بیماران به سه گروه تقسیم شدند: روش‌های آهسته‌رهش آگونیست GnRH با مقادیر کاهش یافته ۱/۲ و ۱/۳ دوز استاندارد و روش آنتاگونیست GnRH. صفات پایه و صفات مربوط به تحریک در بین این سه گروه مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: بیماران تحت روش آنتاگونیست GnRH کاهش معناداری از نظر مدت زمان تحریک تخمدان، تعداد آمپول‌های گنادوتروپین و تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو نسبت به دو گروه دیگر نشان دادند (به ترتیب $P < 0/001$ ، $P < 0/001$ و $P = 0/045$) در حالی که این کاهش برای میزان حاملگی بیوشیمیایی ($P = 0/083$) و تولد زنده ($P = 0/169$) معنادار نبود. احتمال بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در بین سه گروه تفاوت معناداری نشان نداد ($P = 0/308$ ، $0/4/9$ و $1/2/8$).

نتیجه‌گیری: مطالعات ما پیشنهاد می‌کند که روش آهسته‌رهش آگونیست GnRH با ۱/۳ دوز استاندارد، به علت میزان کم‌تر بروز OHSS در مقایسه با روش آگونیست GnRH با ۱/۲ دوز استاندارد و همچنین میزان حاملگی بیش‌تر در مقایسه با روش آگونیست GnRH گزینه مناسبی جهت تیمار زنان نابارور مبتلا به PCOS می‌باشد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، لقاح آزمایشگاهی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان.

مرضیه مهرافزا^{۱*}، آزاده رئوفی^۱
پروانه عبدالهیان^۱، زهرا نیکپوری^۱
مهری نصیری^۱، احمد حسینی^۲

۱- مرکز تحقیقات ناباروری، موسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت، ایران.
۲- مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: رشت، بلوار شهید انصاری، خیابان ارشاد، موسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، مرکز تحقیقات ناباروری
تلفن: ۰۱۳۱-۷۷۶۴۲۷۰
E-mail: dr.mehrafza@yahoo.com

مقدمه

تخمک‌گذاری و تخمدان‌های پلی کیستیک در نمای اولتراسوند^۱ روش‌های مورد استفاده جهت درمان این بیماران شامل تجویز کلومیفن سترات، گنادوتروپین‌های اگزوژن، جراحی لاپاراسکوپی تخمدان و لقاح آزمایشگاهی (IVF) می‌باشد.^۳ در مطالعات مربوط به لقاح آزمایشگاهی در این گروه از بیماران، نشان داده شده است که ترشح بیش از حد هورمون لوتئینی (LH) و هاپیرآندروژن‌ها در ارتباط مستقیم با

سندرم تخمدان پلی کیستیک Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)، بیماری آندوکراین شایعی است که تقریباً در ۱۰-۵ درصد زنان در سنین تولیدمثلی قابل مشاهده می‌باشد.^۱ از علائم شاخص این بیماری می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد: هاپیرآندروژنیسم کلینیکی و یا بیوشیمیایی، قاعدگی نامنظم به همراه تخمک‌گذاری نامنظم، عدم

نابارور مبتلا به PCOS و مراجعه‌کننده به موسسه پزشکی مهر در بازه زمانی ۹۰-۱۳۸۹ جمع‌آوری گردید. بیماران PCOS بر اساس معیارهای روتردام مورد شناسایی قرار گرفتند: هایپراندرژیسم کلینیکی و یا بیوشیمیایی، قاعدگی نامنظم به همراه تخمک‌گذاری نامرتب، عدم تخمک‌گذاری و تخمدان‌های پلی‌کیستیک در نمای اولتراسوند.^{۱۲}

قبل از شروع سیکل تحریک کنترل شده تخمدان Controlled Ovarian Hyperstimulation (COH) و در روز سوم از دوره قاعدگی، از تمامی بیماران نمونه خونی تهیه شد. تحریک تخمدان توسط FSH نوترکیب (Gonal-f, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) گنادوتروپین یائسگی انسان Human Menopausal Gonadotropin (HMG) (Gonadotropin, Ferring GmbH, Kiel, Germany) القا گردید.

مهار ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز توسط یکی از سه روش ذیل در بیماران صورت گرفت: روش آهسته‌رهش از آگونیست GnRH با ۱/۲ دوز استاندارد، روش آهسته‌رهش آگونیست GnRH با ۱/۳ دوز استاندارد و روش آنتاگونیست GnRH. در گروه‌های تحت آگونیست GnRH، نصف یا یک سوم دوز از دکاپیتیل ۱/۷۵ mg، ۱/۲۵ mg (Ferring GmbH, Kiel, Germany) در روز ۲۱ سیکل قبلی تزریق شد. در گروه تحت آنتاگونیست GnRH، پس از رسیدن قطر فولیکول پیشرو به ۱۴ mm، ستروتايد ۰/۲۵mg (Cetrotide, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) به صورت روزانه تجویز شد. ارزیابی پاسخ تخمدان به تحریکات، از طریق اندازه‌گیری سطح سرمی استرادیول و اولتراسونوگرافی ترانس‌واژینال انجام گرفت. پس از مشاهده حداقل دو فولیکول ۲۰-۱۸ میلی‌متری، تحریک تخمدان متوقف و هورمون جفتی انسان Human Chorionic Gonadotropin (HCG) (۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد) (Institut Biochimique SA (IBSA), Switzerland) برای گروه‌های تحت آگونیست GnRH و ۰/۱ mg از دکاپیتیل (آگونیست GnRH) برای گروه تحت آنتاگونیست GnRH تجویز شد.

در نهایت پس از گذشت ۳۶ الی ۳۹ ساعت از القای بلوغ نهایی تخمک‌ها، تحت بیهوشی عمومی و با استفاده از سونوگرافی واژینال، فولیکول‌های تخمدان آسپیره شده و اووسیت‌ها به همراه سلول‌های کومولوس اطراف آن‌ها در اختیار آزمایشگاه قرار گرفتند. سلول‌های

کاهش کیفیت اووسیت، لقاح، لانه‌گزینی، حاملگی و نیز افزایش تعداد سقط جنین می‌باشد.^۴ از این‌رو استفاده از آنالوگ‌های GnRH در سیکل‌های IVF و به‌خصوص در بیماران PCOS، از اهمیت بسیار زیادی برخوردار می‌باشد.

در واقع استفاده از آگونیست GnRH پیش از شروع تحریک تخمدان و در طول آن منجر به یک کاهش معنادار در احتمال وقوع پیک نابه‌هنگام LH و کنسل شدن سیکل‌ها می‌شود که نتیجه مستقیم آن افزایش میزان موفقیت در IVF می‌باشد.^۵ اگرچه این روش قادر به کاهش احتمال وقوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) در سیکل‌های تحریک کنترل شده تخمدان نبوده^۶ که این امر به خصوص در زنان مبتلا به PCOS (که دارای تخمدان‌های حساس به تحریک و تعداد بسیار زیاد فولیکول‌های در حال تکوین در پاسخ به گنادوتروپین‌های خارجی می‌باشند) بسیار حایز اهمیت است.^۸

راه‌های مختلفی جهت پیشگیری از OHSS در بیماران PCOS پیشنهاد می‌شود که از میان آن‌ها می‌توان به استفاده از روش آنتاگونیست GnRH^۷ و یا استفاده از مقادیر کاهش یافته‌ی HCG اشاره کرد.^۹ برخی از مطالعات حاکی از برتری روش آنتاگونیست از نظر کاهش میزان وقوع OHSS و نیز طول مدت تحریک کنترل شده تخمدان می‌باشد.^{۱۰،۱۱،۱۲}

در حالی که برخی دیگر، تفاوتی از نظر میزان وقوع OHSS در بین دو گروه آنالوگ‌های GnRH قایل نمی‌باشند.^{۱۳} به این ترتیب، هیچ اتفاق نظری جهت برتری یکی از روش‌ها بر دیگری وجود ندارد. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه‌ی صفات مربوط به تحریک و نتایج تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) در بیماران مبتلا به PCOS و تحت درمان با روش‌های آهسته‌رهش آگونیست GnRH با مقادیر کاهش یافته‌ی ۱/۲ و ۱/۳ دوز استاندارد در مقابل روش آنتاگونیست است تا با توجه به معایب و مزایای هر یک از روش‌ها، بهترین گزینه برای درمان این دسته از بیماران معرفی گردد.

روش بررسی

داده‌های مطالعه‌ی گذشته‌نگر حاضر از پرونده‌های پزشکی زنان

یافته‌ها

در این تحقیق ۱۱۹ بیمار مبتلا به PCOS با میانگین سنی $27/8 \pm 4/3$ سال و $27/3 \pm 4/8$ BMI و $27/3 \pm 4/8$ kg/m^۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. بر اساس استفاده از آنالوگ‌های GnRH، این تعداد از بیماران در سه گروه تقسیم شده و از نظر صفات پایه (از قبیل سن، BMI، سطح پایه LH، FBS، پرولاکتین، پرمویی و طول مدت قاعدگی) و صفات مربوط به تحریک (از قبیل مدت زمان تحریک تخمدان، تعداد آمپول‌های Gn، سطح استرادیول در روز تزریق HCG، تعداد اووسیت‌های کسب شده، تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو، تعداد

کومولوس اطراف اووسیت‌ها زوده شده و از نظر مورفولوژیکی مورد بررسی قرار گرفتند. بلوغ اووسیت‌ها با توجه به، شفافیت سیتوپلاسم و یک‌دست بودن جسم قطبی تعیین شده و به دنبال آن تحت ICSI قرار گرفتند. پس از گذشت دو الی سه روز تعداد حداکثر سه جنین به هر بیمار منتقل شد.

بالا رفتن سطح سرمی هورمون β -HCG به عنوان حاملگی بیوشیمیایی در نظر گرفته شد. در این مطالعه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارایه گردید و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌هایی نظیر ANOVA، Kruskal-Wallis H test و χ^2 صورت گرفت. در آزمون‌های مختلف $P < 0/05$ ، معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۱: مقایسه صفات پایه در سه گروه از بیماران

پارامترها	روش آنتاگونیست GnRH	روش ۱/۳ دوز آهسته‌رهش آگونست GnRH	روش ۱/۲ دوز آهسته‌رهش از آگونست GnRH	معناداری
سن (سال)	$28/2 \pm 4/2$	$28 \pm 4/1$	$27/2 \pm 4/5$	۰/۵۵۴
BMI (kg/m ^۲)	$27/4 \pm 5/2$	$28/4 \pm 4/9$	$26/3 \pm 4/2$	۰/۱۶۷
LH پایه (pg/ml)	$9/6 \pm 5$	$8/2 \pm 6$	$6/6 \pm 5/6$	۰/۲۶۵
FBS (mg/dl)	$93/3 \pm 7/1$	$94/7 \pm 13$	$95/8 \pm 13/5$	۰/۷۸۸
پرولاکتین (ng/ml)	$22 \pm 12/1$	$20/6 \pm 10/1$	$25/3 \pm 13/3$	۰/۳۰۶
پرمویی (شدید، خفیف)	$24/39 (٪۶۱/۵)$	$17/39 (٪۴۳/۶)$	$16/38 (٪۴۲/۱)$	۰/۳۵۲
طول مدت دوره قاعدگی (اولیگو/آمنور)	$18/37 (٪۴۸/۶)$	$18/35 (٪۵۱/۴)$	$14/34 (٪۴۱/۲)$	۰/۴۴۶

$P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه صفات مربوط به تحریک در سه گروه از بیماران

پارامترها	روش آنتاگونیست GnRH	روش ۱/۳ دوز آهسته‌رهش آگونست GnRH	روش ۱/۲ دوز آهسته‌رهش از آگونست GnRH	معناداری
مدت زمان تحریک تخمدان (روز)	$8/4 \pm 2/3$	$10/6 \pm 2/1$	$10 \pm 1/6$	<0/001
تعداد آمپول‌های Gn	$18/2 \pm 6/8$	$27/7 \pm 9$	$24 \pm 9/3$	<0/001
سطح استرادیول در روز تزریق HCG (pg/ml)	$1308/8 \pm 632/8$	$1330 \pm 739/7$	$1642/4 \pm 1327/8$	۰/۷۲۷
تعداد اووسیت‌های کسب شده	$13/3 \pm 7/2$	$15/8 \pm 8/9$	$15/1 \pm 6/9$	۰/۳۵۶
تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو	$9/8 \pm 5/4$	$13/3 \pm 7/7$	$12/4 \pm 5/9$	۰/۰۴۵
تعداد جنین‌های انتقال یافته	$3/2 \pm 0/4$	$3/2 \pm 0/9$	$3/1 \pm 0/5$	۰/۸۸۱
OHSS	$2/40 (٪۵)$	$2/41 (٪۴/۹)$	$5/39 (٪۱۲/۸)$	۰/۳۰۸
میزان حاملگی بیوشیمیایی	$17/40 (٪۴۲/۵)$	$20/41 (٪۴۸/۸)$	$26/39 (٪۶۶/۷)$	۰/۰۸۳
میزان سقط جنین	$6/40 (٪۱۵)$	$3/41 (٪۷/۳)$	$5/39 (٪۱۲/۸)$	۰/۵۳۹
میزان تولد زنده	$10/40 (٪۲۵)$	$17/41 (٪۴۱/۵)$	$17/39 (٪۴۳/۶)$	۰/۱۶۹

$P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جلوگیری به عمل آمد. اگرچه این روش به دلیل استفاده از HCG برای القای بلوغ نهایی اووسیت‌ها، قادر به کاهش احتمال وقوع OHSS نبود. یکی دیگر از روش‌های مورد استفاده در این بیماران، روش آنتاگونیست GnRH است که از مزایای این روش می‌توان به کاهش مدت زمان و مقدار گنادوتروپین‌های مورد نیاز جهت تحریک تخمدان و هم‌چنین احتمال وقوع OHSS، در مقایسه با روش آگونیست GnRH اشاره کرد.^{۱۰}

همان‌گونه که در ابتدای این تحقیق بیان شد بیماران مبتلا به PCOS دارای مقادیر افزایش یافته LH سرمی در مقایسه با افراد سالم می‌باشند که این LH افزایش یافته اثرات مخربی بر روی کمیت و کیفیت اووسیت‌های در حال تکوین ایفا می‌کند. در روش آگونیست GnRH، مهار LH در مدت زمان طولانی تری صورت گرفته و در نتیجه اثرات مخرب LH بر روی فولیکول‌های در حال رشد کم‌تر می‌شود. این در حالی است که در سیکل‌های تحت آنتاگونیست GnRH، فولیکول‌ها مدت زمان بیش‌تری در معرض سطح بالای LH سرمی قرار گرفته و اثرات منفی آن بر اووسیت‌ها بیش‌تر است. شاید بتوان علت کاهش کاهش غیرمعنادار میزان حاملگی بیوشیمیایی و تولد زنده در گروه تحت آنتاگونیست GnRH را به اثرات مخرب LH بر اووسیت‌های کسب شده و جنین‌های حاصل نسبت داد که به این ترتیب میزان لانه‌گزینی آن‌ها کاهش می‌یابد و حتی در صورت لانه‌گزینی، پس از مدت کوتاهی سقط می‌شوند.

Janssens نشان داد که رابطه مستقیمی بین دوز آگونیست GnRH مورد استفاده و تعداد فولیکول‌ها و اووسیت‌های کسب شده می‌باشد.^{۱۶} البته در مطالعه‌ی آن‌ها دستورالعمل تجویز دارو به صورت روزانه در نظر گرفته شد. در مطالعه دیگری Dal Prato نشان داد که در صورت استفاده از دستورالعمل آهسته‌رهش آگونیست GnRH، با کاهش مقدار آگونیست GnRH، تعداد فولیکول‌ها و اووسیت‌های کسب شده افزایش می‌یابد.^{۱۷} در مطالعه حاضر، تعداد کل اووسیت‌های کسب شده و اووسیت‌های مرحله متافاز دو در دو گروه تحت غلظت‌های کاهش یافته‌ی آگونیست GnRH، تفاوتی نشان ندادند. با توجه به مقایسه نتایج کسب شده در مطالعه حاضر می‌توان این طور استنباط کرد که روش آنتاگونیست GnRH، روش ملایم‌تری نسبت به روش آگونیست GnRH محسوب می‌شود. بیماران تحت آنتاگونیست GnRH از تعداد آمپول‌های کم‌تری جهت تحریک

جنین‌های انتقال یافته، OHSS، میزان حاملگی بیوشیمیایی، میزان سقط جنین و تولد زنده) مورد آنالیز قرار گرفتند (جدول ۱ و ۲). با توجه به نتایج کسب شده، تفاوت معناداری از نظر مدت زمان تحریک تخمدان، تعداد آمپول‌های Gn و تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو در بین سه گروه مشاهده شد. این در حالی است که تفاوت میزان حاملگی بیوشیمیایی در بین سه گروه قابل توجه ولی غیرمعنادار بود. میزان تولد زنده در گروه تحت آنتاگونیست GnRH به صورت غیرمعناداری کم‌تر از دو گروه دیگر بود. سطح استرادیول در روز تزریق HCG و میزان بروز OHSS در دو گروه آنتاگونیست GnRH و روش ۱/۳ دوز آهسته‌رهش آگونیست GnRH تا حدودی مشابه بوده و کم‌تر از گروه تحت روش ۱/۲ دوز آهسته‌رهش از آگونیست GnRH می‌باشد. سایر پارامترها در بین سه گروه مشابه بود.

بحث

با توجه به نتایج کسب شده در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که روش آگونیست GnRH با ۱/۳ دوز استاندارد، گزینه مناسبی جهت تیمار بیماران مبتلا به PCOS باشد. بیماران تحت روش آنتاگونیست GnRH کاهش معناداری از نظر مدت زمان تحریک تخمدان، تعداد آمپول‌های گنادوتروپین و تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو نسبت به دو گروه دیگر نشان دادند.

یکی از مشکلاتی که در درمان بیماران مبتلا به PCOS بسیار حایز اهمیت است تعداد مازاد فولیکول‌های آنترال کوچک در تخمدان‌های آن‌ها است که این بیماران را در معرض ریسک بالاتری از ابتلا به OHSS، حاملگی چندقلویی و پیک زودرس LH قرار می‌دهد.^{۱۵} هم‌چنین به نظر می‌رسد که سایر ویژگی‌های مربوط به این بیماران از جمله سطح بالارونده LH، هایپراندرژنیا و سطح افزایش یافته آندروژن‌های داخل فولیکولی تاثیر معکوسی در تکوین فولیکول‌های نرمال داشته و باعث القای نابودی فولیکول‌های بالغ می‌شود که این امر به نوبه خود منجر به بالارفتن میزان سقط در این دسته از بیماران می‌گردد.^۴ جهت غلبه بر مشکلات ناشی از سطح بالای LH در این گروه از بیماران، روش تحریک کنترل شده تخمدان با استفاده از ایجاد مهار هیپوفیزی توسط آگونیست GnRH معرفی شد^{۱۵} و به این ترتیب از ترشح گنادوتروپین‌های درون‌زاد و اثرات منفی آن‌ها

GnRH بیش تر از گروه تحت ۱/۳ دوز آگونیست GnRH یافت شد. این در حالی است که این دو گروه، نتایج ICSI بهتری در مقایسه با گروه آنتاگونیست GnRH نشان دادند. با توجه به معایب و مزایای ذکر شده در بالا، به نظر می‌رسد که روش آگونیست GnRH با استفاده از ۱/۳ دوز استاندارد، گزینه مناسب‌تری برای تیمار بیماران مبتلا به PCOS محسوب می‌گردد. البته باید توجه داشت که جهت کسب نتایج دقیق‌تر، نیاز به کارآزمایی بالینی در جمعیت وسیع‌تری می‌باشد.

تخمندان استفاده کردند هم‌چنین میزان استرادیول، تعداد اووسیت و میزان بروز OHSS هم در آن‌ها پایین‌تر مشاهده شد ولی در کنار مزایای ذکر شده، این دسته از بیماران از نظر نتایج نهایی ICSI، کاهش نشان دادند. دو گروه تحت غلظت‌های کاهش یافته‌ی آگونیست GnRH، از نظر مدت زمان تحریک تخمدان، تعداد آمپول‌های Gn، تعداد اووسیت‌های کسب شده، تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو و میزان تولد زنده شباهت‌هایی با یک‌دیگر نشان دادند ولی میزان بروز OHSS در گروه تحت ۱/۲ دوز آگونیست

References

- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2745-9.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-88.
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89(3):505-22.
- Homburg R, Berkowitz D, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. In vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;60(5):858-63.
- Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993;59(3):527-31.
- Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin. *Hum Reprod* 1993;8(6):959-64.
- Kim CH, Moon JW, Kang HJ, Ahn JW, Kim SH, Chae HD, et al. Effectiveness of GnRH antagonist multiple dose protocol applied during early and late follicular phase compared with GnRH agonist long protocol in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39(1):22-7.
- Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D. Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reprod Biomed Online* 2004;9(6):614-9.
- Radesic B, Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescue minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod* 2011;26(12):3437-42.
- Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):651-71.
- Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006;13(5):628-38.
- Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011;17(4):510-24.
- Bahçeci M, Ulug U, Ben-Shlomo I, Erden HF, Akman MA. Use of a GnRH antagonist in controlled ovarian hyperstimulation for assisted conception in women with polycystic ovary disease: a randomized, prospective, pilot study. *J Reprod Med* 2005;50(2):84-90.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
- Kovacs G, Wood C. The current status of polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41(1):65-8.
- Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2000;15(11):2333-40.
- Dal Prato L, Borini A, Coticchio G, Cattoli M, Flamigni C. Half-dose depot triptorelin in pituitary suppression for multiple ovarian stimulation in assisted reproduction technology: a randomized study. *Hum Reprod* 2004;19(10):2200-5.

In vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome treated with GnRH analogue

Marzieh Mehrafza M.D.^{1*}
Azadeh Raoufi M.Sc.¹
Parvaneh Abdollahian M.D.¹
Zahra Nikpouri M.D.¹
Mehri Nasiri M.D.¹
Ahmad Hosseini Ph.D.^{1,2}

1- Infertility Research Center, Mehr Medical Institute, Rasht, Iran
Developmental Biologist, Rasht, Iran.

2- Cellular and Molecular Biology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Infertility Research Center, Mehr Medical Center, Ershad St., Shahid Ansari Blvd., Rasht, Iran.
Tel: +98- 131-7764270
E-mail: dr.mehrafza@yahoo.com

Abstract

Received: February 26, 2013 Accepted: June 17, 2013

Background: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common endocrinological disorders that affect approximately 5-7% of women in reproductive age. There is not any consensus about the efficient in vitro fertilization (IVF) protocol for patients with PCOS. The aim of the present study was to compare the half and one-third dose depot gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist protocols versus the GnRH antagonist protocol in PCOS patients.

Methods: In the present study, we retrospectively evaluated 119 infertile women with PCOS. The patients entered in the study in accordance with Rotterdam criteria. According to GnRH analogue used for pituitary suppression, patients were divided into three groups: half and one-third dose depot GnRH agonist protocols and GnRH antagonist protocol. In GnRH agonist protocol, half or one-third dose depot Decapeptyl (1.875 mg, 1.25 mg) was injected on 21st day of previous cycle. In GnRH antagonist cycles, cetrotide 0.25 mg were administered daily when the leading follicles reached 14 mm. All basal and controlled ovarian hyperstimulation (COH) characteristics were analyzed.

Results: Basal characteristics including: age, FBS, prolactin, hirsutism, length of menstrual cycle were similar between 3 groups. Statically significant decreases in days of stimulation, number of gonadotrophin ampoules and metaphase II (MII) oocytes were found in GnRH antagonist protocol ($P<0.001$, $P<0.001$ and $P=0.045$), while the decrease in biochemical pregnancy ($P=0.083$) and live birth rate ($P=0.169$) wasn't significant. Number of embryos transferred were similar in the half and one-third dose depot GnRH agonist and GnRH antagonist cycles ($P=0.881$). The incidence of OHSS weren't significantly different between 3 groups (5%, 4.9% and 12.8%, $P=0.308$).

Conclusion: Our study suggest that one-third dose depot GnRH agonist protocol could be a suitable choice for treatment of PCOS because of lower incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) as compared with half dose depot GnRH agonist and higher pregnancy rate as compared with GnRH antagonist.

Keywords: in vitro fertilization, polycystic ovarian syndrome, ovarian hyperstimulation syndrome.