

اثربخشی آنتاگونیست هورمون آزاد کننده‌ی گونادوتروپین (ستروتاید) در مقایسه با کابریولین در پیش‌گیری و درمان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

الهام نقشینه^۱، بهناز خانی^۲، لادن مسگری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، یک بیماری یاتروژنیک است که با تحریک تخمدان در روش‌های کمک باروری و سایر درمان‌های ناباروری مرتبط است. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی اثربخشی ستروتاید و کابریولین در پیش‌گیری و درمان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی نیمه تجربی که در سال ۱۳۹۸ در بیمارستان شهید بهشتی اصفهان انجام شد. ۳۰ زن نابارور تحت درمان با روش کمک باروری خارج رحمی، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول با ستروتاید و گروه دوم با کابریولین تحت درمان قرار گرفتند. سن، شاخص توده‌ی بدنی، دز کل گنادوتروپین تجویز شده، تعداد تخمک‌ها و سطح استرادیول، مدت زمان بستری در بیمارستان و شدت علائم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه تعیین و مقایسه گردید.

یافته‌ها: فراوانی بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در هر گروه ۲ مورد (۱۳/۳۳ درصد) بود. همچنین، میزان گنادوتروپین تزریقی، تعداد تخمک‌های برداشت شده، سطح استرادیول، مدت بستری و میزان پاراستنز بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تأثیر دو داروی کابریولین و ستروتاید در پیش‌گیری از بروز و شدت سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، مدت بستری و میزان نیاز به پاراستنز مشابه است و ارجحیتی در استفاده از هر یک از داروهای پیش‌گفته وجود ندارد.

واژگان کلیدی: ستروتاید؛ کابریولین؛ هورمون آزاد کننده‌ی گونادوتروپین؛ سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

ارجاع: نقشینه الهام، خانی بهناز، مسگری لادن. اثربخشی آنتاگونیست هورمون آزاد کننده‌ی گونادوتروپین (ستروتاید) در مقایسه با کابریولین در پیش‌گیری و درمان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۶): ۹۸۸-۹۸۲.

تخمک‌گذاری و نمای سونوگرافی تخمدان پلی‌کیستیک (تعداد ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکول با اندازه‌ی ۹-۲ میلی‌متر یا افزایش حجم تخمدان به میزان بیشتر از ۱۰ میلی‌متر) از معیارهای تشخیصی این بیماری است که وجود دو یا هر سه مورد آن برای تشخیص OHSS ضروری است (۳-۴).

تجویز گنادوتروپین در روش‌های کمک باروری و سایر درمان‌های ناباروری، تعادل و روند فیزیولوژیک بدن را که از طریق مکانیسم‌های تنظیمی و بازخوراند منفی، بلوغ فولیکول‌ها را محدود می‌کنند و اغلب یک فولیکول غالب را برای تخمک‌گذاری انتخاب می‌کنند، بر هم می‌زند (۵-۶).

مقدمه

سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (Ovarian hyper stimulation syndrome) OHSS یک بیماری یاتروژنیک است که با تحریک تخمدان در روش‌های کمک باروری و سایر درمان‌های ناباروری مرتبط است. بزرگ شدن تخمدان‌ها، به دلیل وجود چندین کیست تخمدان و جابه‌جایی مایعات از فضای داخل عروقی به فضاهای سوم، اساس ایجاد این بیماری است. OHSS، طیف وسیعی از علائم و نشانه‌ها را شامل می‌شود که شامل جمع شدن مایع در حفره‌ی شکم، اتساع شکم و احساس ناراحتی ناشی از آن، ادم عمومی (جنرالیزه)، افزایش وزن، حالت تهوع و غیره می‌باشد (۱-۲). هایپراندرژیسم (بالینی یا بیوشیمیایی)، کاهش یا عدم

۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: لادن مسگری؛ دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: ladanmesgari@gmail.com

سريع‌تر انجام می‌شود و خطر OHSS را کاهش می‌دهد (۱۴-۱۳). استفاده از آنتاگونیست‌های GnRH نظیر کابروگولين در مرحله‌ی لوتال به منظور افزایش لوتوليز و سرکوب بزرگ شدن تخمدان، روش ديگر پيش‌گيري از OHSS است. آنتاگونیست‌های GnRH، می‌توانند بيان عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) را در سلول‌های گرانولوزای انسانی مهار کنند که در نتیجه، ممکن است سرعت نفوذ پذیری عروق را کاهش دهد (۱۵).

آگونیست دوپامين یا کابروگولين، به عنوان یک روش پيش‌گيري از OHSS در زنان در معرض خطر بالای OHSS تحت درمان‌های کمک باروری معرفی شده است. این دارو، با مهار فسفریلاسیون گیرنده‌های VEGF و توليد VEGF، نفوذپذیری عروق را کاهش می‌دهد. در یک مطالعه‌ی اخير، آگونیست‌های دوپامين نسبت به دارونما یا عدم مداخله، در پيش‌گيري از OHSS متوسط یا شديد، بدون تأثیر بر میزان تولد زنده، میزان بارداری، بارداری چند قلویی و سقط، مؤثر بودند (۱۶-۱۷).

از آن جایی که مطالعات محدودی اثربخشی ستروتايد در درمان OHSS را بررسی کردند و از طرفی، مطالعات انجام شده برای مقایسه‌ی اثربخشی ستروتايد و داستینکس بسیار محدود بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثربخشی آنتاگونیست GnRH و آگونیست دوپامين در پيش‌گيري و درمان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی است که با کد IR.MUI.MED.REC.1398.002 در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و کد IRCT20130311012782N42 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران، تأیید شد و در سال ۱۳۹۸ در مراکز آموزشی- درمانی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اجرا گردید. در مجموع، ۳۰ خانم نابارور کاندیدای تکنیک‌های کمک باروری انتخاب و به روش تصادفی بر اساس زمان مراجعه به صورت یک در میان در دو گروه ۱۵ نفره توزیع شدند.

این مطالعه به صورت دو سوکور انجام شد و بیماران از نوع داروی دریافتی (ستروتايد یا کابروگولين) بی‌اطلاع بودند. همچنین، دارو توسط محقق به بیماران تزریق شد، اما سونوگرافی نمونه‌ها و جمع‌آوری داده‌های مربوط به پیامد مطالعه، هر کدام توسط افراد ديگری که در جریان مطالعه نبودند، انجام گرفت.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها و با سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان که حدود

بنابراین، بلوغ و آزادسازی تعداد زیادی از فولیکول‌های آنترال کوچک و متوسط قبل از تخمک گذاری تولید می‌دهد. این روند، منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شود که موجب انتقال مایعات غنی از VEGF به داخل حفره‌های صفاقی و حتی پلور می‌گردد (۷).

ادم، آسیت، هیدروتوراکس و افیوژن پری‌کارد، به دلیل فرایند نشت مایع از عروق (اکستروازیشن)، تجمع مایع در فاصله‌ی سوم و به دنبال آن، هیپوولمی داخل عروقی است. هیپوولمی، می‌تواند عملکرد قلب، کلیه، ریه و کبد را مختل کند. بر اساس شدت علائم بیماری و یافته‌های آزمایشگاهی، OHSS را می‌توان به چهار درجه‌ی خفیف، متوسط، شديد و بحرانی طبقه‌بندی کرد. OHSS می‌تواند تهدید کننده‌ی زندگی باشد. از این رو، برای حل علائم و مدیریت عوارض، نیاز به بستری شدن دارد (۸-۹).

شایع‌ترین عوامل خطر برای OHSS عبارت از سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome یا PCOS)، ذخیره‌ی تخمدان بالا (افزایش هورمون ضد مولرین یا Anti-Müllerian hormone که به اختصار AMH گفته می‌شود)، شمارش فولیکولر آنترال بالا (Antral follicle count یا AFC)، سابقه‌ی قبلی OHSS، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) پایین، استرادیول بالای سرم، تعداد زیاد تخمک‌های بازيابی شده و بارداری در سنین پایین می‌باشند. تعدادی از معیارهای پاسخ تخمدان مانند سطح پایه یا میزان افزایش استرادیول سرم، اندازه و تعداد فولیکول‌ها و تعداد تخمک‌های جمع‌آوری شده، توانایی پيش‌گویی جهت بروز OHSS را دارند (۱۱-۱۰). طبق مطالعات انجام شده در زنان نابارور تحت درمان با گنادوتروپین‌ها، بروز OHSS خفیف، متوسط و شديد به ترتیب ۳۰-۲۰، ۶-۳ و ۲-۱ درصد می‌باشد (۱۲).

روش‌های متعددی برای پيش‌گيري از OHSS وجود دارد. در بیماران در معرض خطر ابتلا به OHSS، بلوغ نهایی تخمک با آگونیست‌های GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) که باعث افزایش غلظت LH (Luteinizing hormone) می‌شود، کارآمدترین روش برای جلوگیری از OHSS است، اما خطر ابتلا به آن را برطرف نمی‌کند. در این روش، مدت زمان افزایش LH در مقایسه با گنادوتروپین جفتی انسانی (Human chorionic gonadotropin یا hCG)، که به مدت ۷ روز یا بیشتر است، حدود ۱۴ ساعت طول می‌کشد. از این رو، کمتر منجر به تحریک طولانی مدت تخمدان و افزایش بروز OHSS می‌شود. در حقیقت، این افزایش ۱۴ ساعته‌ی LH ناشی از یک تزریق آگونیست GnRH است و افزایش LH در حالت فیزیولوژیک حدود ۴۸ ساعت طول می‌کشد. هر چه مدت زمان افزایش LH کوتاه‌تر باشد، فرایند لوتوليز

صورت بروز علائم ناشی از OHSS. به بیمارستان مراجعه کنند و مواردی از بیماران که دارای علائم متوسط و شدید بیماری بودند، بستری شدند. همچنین، به بیماران دستورهای تغذیه‌ای و عدم ضربه به شکم و مصرف مایعات الکترولیتی به میزان یک لیتر در روز و اندازه‌گیری حجم ادرار به صورت روزانه و علائم خطر OHSS ارایه گردید. به منظور کورسازی مطالعه، دارو توسط مجری طرح برای بیماران تزریق شد، اما بررسی پیامد مطالعه توسط یک نفر از متخصصان زنان و زایمان که از نوع داروی دریافتی بیماران بی‌اطلاع بود، انجام گرفت.

تمام اطلاعات بیماران شامل سن، BMI، مجموع دز گنادوتروپین، تعداد تخمک‌های Pick up شده، سطح استرادیول در روز تریگر، مدت زمان بستری، انجام پاراستز، حجم مایع پاراستز شده و شدت علائم OHSS بررسی و ثبت گردید. انجام پاراستز در بیماران توسط متخصص زنان و بر حسب شدت اسیت از یک نوبت تا سه نوبت انجام گرفت.

بیماران از نظر شدت OHSS به سه گروه خفیف، متوسط و شدید طبقه‌بندی شدند. در موارد خفیف، بیمار دارای درد و اتساع خفیف شکم، حالت تهوع و استفراغ و افزایش اندازه‌ی تخمک بین ۸-۱۲ سانتی‌متر می‌باشد. در گروه خفیف، اسیت در حد تجمع مایع در سونوگرافی واژینال و بدون وجود مایع در محوطه‌ی شکم می‌باشد که این گروه، با درمان علامتی و هشدار علائم خطر و بصری سرپایی پی‌گیری می‌شوند. در گروه متوسط، حجم اسیت فراتر است و در محوطه‌ی شکم نیز دیده می‌شود و عدم تحمل رژیم خوراکی و علائم تهوع و استفراغ شدید که با درمان علامتی بهبود نمی‌یابد و نیاز به بستری می‌باشد. در گروه شدید، با تجمع شدید مایع در محوطه‌ی شکم و فضای توراکس (هیدروتوراکس) به صورت تنگی نفس شدید و یا غلظت خون (افزایش $HTC < 55$ درصد) و یا اختلال الکترولیت و یا افزایش Blood urea nitrogen/creatinine (BUN/Cr) و کاهش حجم ادرار و نارسایی کلیه تشخیص داده می‌شود.

بیماران از نظر علائم تحریک بیش از حد تخمدان به صورت روزانه مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت شک به OHSS، علائم بالینی و معیارهای آزمایشگاهی از جمله سطح همتاکریت، اوره و کراتینین سرم به صورت روزانه چک می‌شد.

داده‌های مطالعه در پایان وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون Kolmogorov-Smirnov چک شد و هیچ یک از متغیرها دارای توزیع طبیعی نبودند. از این رو، برای تحلیل داده‌ها از آزمون Mann-Whitney در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده شد.

۲۰ درصد برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که معادل ۰/۲ در نظر گرفته شد (با فرض حداقل ۲۰ درصد اختلاف بین دو گروه) به تعداد ۱۵ نفر در هر گروه برآورد گردید.

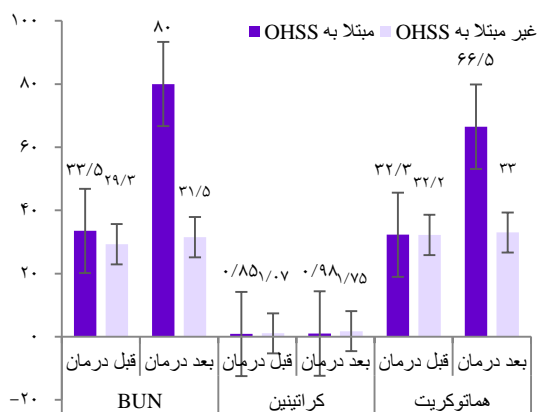
معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بر اساس معیارهای Rotterdam (۳)، سابقه‌ی نازایی حداقل به مدت یک سال، کاندیدای تزریق خارج رحمی اسپرم (In vitro fertilization یا IVF)، عدم درمان هورمونی در سه ماه گذشته، عدم ابتلا به بیماری زمینه‌ای (دیابت، فشار خون بالا و اختلال تیروئید) و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. بروز حساسیت به ستروتایید یا کابریگولین و عدم مراجعات بعدی بیمار به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

روش کار بدین صورت بود که پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه و پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، شرکت کنندگان وارد چرخه‌ی IVF شدند. در تمام بیماران، چرخه‌ی آنتاگونیست GnRH به خاطر جلوگیری از بروز OHSS انتخاب شد (۱۵). در روز ۳-۲ پریود، ضخامت اندومتر، تخمدان‌ها از نظر عدم وجود کیست، تعداد فولیکول‌های آنترال با انجام سونوگرافی ترانس واژینال بررسی گردید. در بیماران با ضخامت اندومتر کمتر از ۵ میلی‌متر، چرخه‌ی (Assisted reproductive technology یا ART) به روش آنتاگونیست شروع شد. آمپول GONAL-F (ساخت شرکت Merck) روزی ۱۵۰ واحد زیر جلدی از روز سوم شروع شد. بعد از تجویز ۵ دز مجدد، پاسخ تخمدانی و ضخامت اندومتر با سونوگرافی چک شد. در صورت وجود فولیکول با ابعاد ۱۳-۱۴ میلی‌متر، ستروتایید ۲۵۰ میکروگرم زیر جلدی به صورت تزریق روزانه شروع شد و بررسی پاسخ تخمدانی هر ۴۸ ساعت با انجام سونوگرافی ارزیابی شد. زمانی که حداقل ۲ فولیکول ۱۷ میلی‌متری مشاهده شد، بلوغ نهایی تخمک با آمپول دکاپیتیل یا ریبوپیتیل ۰/۱ میلی‌گرمی زیر جلدی ۲ عدد و هم‌زمان آمپول Human chorionic gonadotropin (HCG) با دز ۵۰۰۰ واحد به صورت عضلانی تزریق شد.

اخذ تخمک (Ovum pick up)، ۳۶-۳۵ ساعت بعد از تزریق تریگر (تحریک‌گر) تحت بیهوشی عمومی و با هدایت سونوگرافی در اتاق عمل انجام شد و تمام فولیکول‌های بالای ۱۳-۱۴ میلی‌متر تخلیه و به واحد آزمایشگاه جنین‌شناسی تحویل شد. در این مطالعه، شیوه‌نامه‌ی All frozenz اجرا و تمام جنین‌های لقاح شده، فریز شد (۱۸).

بیماران با روش تصادفی‌سازی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه، آمپول ستروتایید ۲۵۰ میکروگرم روزانه زیر جلدی تا ۵ دز و در گروه دوم، بعد از انجام Ovum pick up و فریز جنین قرص کابریگولین روزانه تا ۷ روز تجویز شد (۱۵). به بیماران توصیه شد در

گروه مبتلا و غیر مبتلا به OHSS اختلاف معنی‌داری داشت؛ در حالی که در قبل از درمان، اختلاف سه متغیر پیش‌گفته بین دو گروه مبتلا و غیر مبتلا اختلاف معنی‌داری نداشت. در شکل ۱، میانگین سطح اوره، کراتینین و هماتوکریت در قبل و بعد از درمان نشان داده شد. در عین حال، موردی از بروز نارسایی کلیوی که نیازمند مداخلات نفرولوژی باشد، در هیچ یک از بیماران مورد مطالعه مشاهده نشد.



شکل ۱. میانگین سطح اوره، کراتینین و هماتوکریت در قبل و بعد از مداخله در

دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به Ovarian hyper stimulation syndrome

(OHSS)

بر اساس جدول ۲، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در مجموع تزریق گنادوتروپین، تعداد تخمک‌های برداشت شده، سطح استرادیول، مدت بستری و میزان پاراستز وجود نداشت. همچنین، تغییرات سطح اوره، کراتینین و هماتوکریت، بین دو گروه متفاوت نبود ($P > 0.05$). قابل ذکر است موردی از مرگ و میر در بیماران تحت مطالعه دیده نشد.

جدول ۲. مقایسه‌ی شاخص‌های بالینی در دو گروه

متغیر	کابریگولین	ستروتايد	مقدار P
مجموع تزریق گنادوتروپین (واحد)	۴/۲۷ ± ۳/۳۲	۶/۲۰ ± ۳/۱۳	۰/۹
تعداد تخمک‌های برداشت شده	۲۱۵۰/۷۰ ± ۷۸۴/۵۰	۲۲۰۰/۷۰ ± ۷۳۱/۵۰	۰/۳۱
سطح سرمی استرادیول	۲۷۷۳۳/۳۰ ± ۷۹۵/۷۰	۲۲۹۸۴/۹۰ ± ۶۵۶/۶۰	۰/۵۱
سطح استرادیول	۲۷۷۳۳/۳۰ ± ۷۹۸/۷۰	۲۲۹۸۴/۹۰ ± ۶۵۶/۶۰	۰/۵۱
مدت بستری (روز)	۴/۵۰ ± ۰/۷۰	۳/۵۰ ± ۰/۷۰	۰/۲۲
میانگین حجم مایع پاراستز شده (لیتر)	۴/۲۵ ± ۰/۳۵	۴/۰۰ ± ۰/۱۰	۰/۳۱
تغییرات سطح اورهی خون در پایان مداخله	۲/۸۹ ± ۱/۲۹	۱۳/۳۰ ± ۷/۵۰	۰/۱۸
تغییرات سطح کراتینین خون در پایان مداخله	۰/۱۶ ± ۰/۱۳	۰/۱۳ ± ۰/۰۶	۰/۳۵
تغییرات سطح هماتوکریت در پایان مداخله	۴/۲۷ ± ۳/۳۲	۶/۲۰ ± ۳/۱۳	۰/۶۸

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ نفر خانم مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاندیدای روش‌های کمک باروری به دو گروه ۱۵ نفره‌ی دریافت کننده‌ی ستروتايد و کابریگولین تقسیم شدند. بیماران دو گروه از نظر توزیع متغیرهای سن، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی اختلاف معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سن، قد، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی در دو گروه

متغیر	گروه		مقدار P
	کابریگولین	ستروتايد	
سن (سال)	۲۸/۶۶ ± ۴/۶۷	۳۱/۴۲ ± ۵/۱۰	۰/۱۴۰
وزن (کیلوگرم)	۶۳/۰۰ ± ۹/۳۸	۶۷/۲۰ ± ۷/۱۰	۰/۱۷۰
قد (سانتی‌متر)	۱۶۳/۲۰ ± ۹/۶۹	± ۵/۵۶	۰/۹۶۰
		۱۶۳/۰۶	
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۴/۵۲ ± ۴/۳۰	۲۵/۴۰ ± ۳/۲۳	۰/۵۲۰

از ۳۰ بیمار مورد مطالعه، ۴ نفر دچار OHSS شدند که ۲ نفر از گروه کابریگولین و ۲ نفر از گروه ستروتايد بودند ($P > 0.999$). در سونوگرافی شکم، در هر ۴ بیمار، تجمع مایع در حفره‌ی شکم مشاهده گردید. همچنین، در بررسی آزمایشگاهی هر ۴ بیمار دارای افزایش سطح هماتوکرین، اوره و کراتینین خون بودند. شدت عارضه‌ی OHSS در هر چهار بیمار در حد متوسط ارزیابی شد و مورد شدیدی در بیماران دو گروه دیده نشد. چهار بیمار پیش‌گفته در بیمارستان بستری شدند و تحت مراقبت‌های پزشکی قرار گرفتند و با انجام پاراستز، مایع شکمی تخلیه گردید. برابر یافته‌های آزمایشگاهی، تغییرات سطح اوره ($P < 0.001$)، کراتینین ($P < 0.001$) و سطح هماتوکریت ($P < 0.001$) بین دو

بحث

این مطالعه‌ی آینده‌نگر با هدف مقایسه‌ی تاثیر دو داروی ستروتاید و کابریگولین در پیشگیری و درمان سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام گرفت. بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، میزان تأثیر دو داروی ستروتاید و کابریگولین در پیشگیری از بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مشابه بود و علائم و نشانه‌های این عارضه در دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری 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 ستروتاید در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان محدود می‌باشند. 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.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو داروی ستروتاید و کابریگولین در پیشگیری از بروز OHSS وجود نداشت و میزان بروز این عارضه در دو گروه، برابر بود. همچنین، شدت OHSS نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت که این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی حسینی و همکاران، مشابه می‌باشد (۱۶).

تا به امروز، مطالعات مختلفی در مورد تأثیر کابریگولین در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام شده است (۱۷، ۱۹)؛ در حالی که مطالعات در مورد اثر ستروتاید بر پیشگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان محدود است.

مطالعه‌ی فاطمی و همکاران در بلژیک، نشان داد که مصرف هم‌زمان کابریگولین و لثروزول در اوایل مرحله‌ی لوتئال، می‌تواند در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مؤثر باشد (۲۰). در یک مطالعه‌ی آزمایشی توسط Alvarez و همکاران، تجویز کابریگولین برای جلوگیری از سندرم افزایش بیش از حد تخمدان، نتیجه‌ی درمان کمک باروری را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (۲۱)، اما در مطالعات پیش‌گفته، تنها اثر کابریگولین نسبت به گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفته است. از سوی دیگر، در مطالعات پیش‌گفته، مطالعه بر روی گروه کوچکی از بیماران انجام گرفته است و پایین بودن حجم نمونه، از محدودیت‌های این مطالعات و مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بین دو گروه از نظر دز کل گنادوتروپین، تعداد تخمک‌های بازایی شده، سطح استرادیول، مدت زمان بستری در بیمارستان و پاراستنز تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه‌ی دهقانی فیروزآبادی و همکاران، دو روش HCG با دز

پایین به همراه آگونیست GnRH و HCG به تنهایی را در زنان نابارور تحت درمان با شیوه‌نامه‌ی آنتاگونیست مقایسه کرد. بر اساس نتایج این مطالعه، میزان حاملگی در دز کم HCG به علاوه‌ی گروه آگونیست GnRH، بالاتر از گروه HCG بود و هیچ موردی از OHSS در آن‌ها دیده نشد، اما دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (۲۲). یافته‌های مطالعات قبلی، این یافته‌ها را تأیید کرده و تاکنون موارد متفاوتی مشاهده نشده است.

در مطالعه‌ی Humaidan و همکاران، که با افزودن دز کم HCG به آگونیست GnRH انجام شد، هیچ تفاوتی در میزان بارداری مشاهده نشد که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت داشته است. با این وجود، در مطالعه‌ی Humaidan و همکاران، میزان حاملگی بالینی در گروه HCG بیشتر از گروه آنتاگونیست GnRH بود (۲۳). نتایج مطالعه دیگری توسط Bodri و همکاران نشان دهنده‌ی بالاتر بودن کیفیت و تعداد اووسیت‌های به دست آمده و افزایش ضخامت آندومتر در روش HCG با دز کم به اضافه‌ی آگونیست GnRH نسبت به hCG تنها بود، اما میزان بارداری شیمیایی و بالینی در هر دو گروه مشابه بود و دلیل آن، ممکن است ناشی از کاهش قدرت پذیرش آندومتر در مصرف کنندگان آگونیست GnRH باشد که با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی داشت (۲۴).

یکی از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر، انتخاب مشابه گروه‌ها و استفاده از معیارهای استاندارد و سخت‌گیرانه برای ورود افراد به مطالعه بود؛ البته تعداد اندک افراد مورد مطالعه، می‌تواند یکی از نقاط ضعف مطالعه‌ی حاضر باشد. بنابراین، با توجه به نتایج به دست آمده، پیشنهاد می‌شود مقایسه‌ی این دو روش درمانی در مطالعات بزرگ‌تر با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر انجام شود.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تأثیر دو داروی کابریگولین و ستروتاید در پیشگیری از بروز و شدت سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، مدت بستری و میزان نیاز به پاراستنز مشابه بوده است و ارجحیتی در استفاده از هر یک از این داروها وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری تخصص زنان و مامایی است که در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد ۳۹۷۴۵۸ تصویب شده است. بدین وسیله، نویسندگان از حمایت‌های بی‌دریغ این معاونت تشکر و قدردانی می‌نمایند

References

1. Namavar JB, Parsanezhad ME MD, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Moin Vaziri NM, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A narrative

review of its pathophysiology, risk factors, prevention, classification, and management. Iran J Med Sci 2018; 43(3): 248-60.

2. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73(5): 901-7.
3. Alper MM, Smith LP, Sills ES. Ovarian hyperstimulation syndrome: Current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *J Exp Clin Assist Reprod* 2009; 6: 3.
4. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): The need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 32.
5. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, ovulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.
6. Raju GA, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, HariPriya G, et al. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *J Hum Reprod Sci* 2013; 6(4): 227-34.
7. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74(3): 429-38.
8. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4(2): 70-5.
9. Cabar FR. Ovarian hyperstimulation syndrome in a spontaneous singleton pregnancy. *Einstein (Sao Paulo)* 2016; 14(2): 231-4.
10. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-Mullerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(12): 1197-203.
11. Chen Y, Ye B, Yang X, Zheng J, Lin J, Zhao J. Predicting the outcome of different protocols of in vitro fertilization with anti-Muullerian hormone levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res* 2017; 45(3): 1138-47.
12. Guo JL, Zhang DD, Zhao Y, Zhang D, Zhang XM, Zhou CQ, et al. Pharmacologic interventions in preventing ovarian hyperstimulation syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 19093.
13. El TO, Kopeika J, El-Toukhy T. An update on the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Womens Health (Lond)* 2016; 12(5): 496-503.
14. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 559-77.
15. Chappell N, Gibbons WE. The use of gonadotropin-releasing hormone antagonist post-ovulation trigger in ovarian hyperstimulation syndrome. *Clin Exp Reprod Med* 2017; 44(2): 57-62.
16. 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.
17. Movahedi S, Safdarian L, Agahoseini M, Aleyasin A, Khodaverdi S, Asadollah S, et al. Outcomes of assisted reproduction treatment after dopamine agonist -cabergoline- for prevention of ovarian hyper stimulation syndrome. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 371.
18. Alyasin A, Mehdinejadi 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): 557-66.
19. Lin YH, Huang MZ, Hwang JL, Chen HJ, Hsieh BC, Huang LW, et al. Combination of cabergoline and embryo cryopreservation after GnRH agonist triggering prevents OHSS in patients with extremely high estradiol levels--a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30(6): 753-9.
20. Fatemi HM, Kyrou D, Papanikolaou EG, Al Buarki H, Garcia Velasco J. 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 Fert in Vitro* 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. Dehghani Firouzabadi R, Aflatoonian A, Davar R, Sekhavat L, Mansouri Moghadam F. 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. [In Persian].
23. Humaidan P, Ejdrup BH, Westergaard LG, Yding AC. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: A prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010; 93(3): 847-54.
24. Bodri D, Guillen JJ, Galindo A, Mataro D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: Findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 365-71.

The Efficiency of GnRH Antagonist (Cetrotide) in Comparison of Cabergoline in the Prevention and Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Elham Naghshineh¹, Behnaz Khani², Ladan Mesgari³

Original Article

Abstract

Background: Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an iatrogenic disease that is related to ovarian stimulation by assisted reproduction technology and other infertility treatments. The aim of this study was to determine the effect of GnRH antagonist and cabergoline (Dostinx) on the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome in women exposed to this syndrome.

Methods: In this quasi-experimental study conducted in Shahid Beheshti hospital in Isfahan, Iran, in 2020, 30 infertile women treated with in vitro fertilization (IVF) were randomly divided into two groups; the first group was treated with steroids and the second group with cabergoline. Age, body mass index, total dose of prescribed gonadotropin, number of oocytes and estradiol level, length of hospital stay, and severity of ovarian hyperstimulation symptoms were determined and compared between the group.

Results: The frequency of ovarian hyperstimulation syndrome in each group was 2 cases (13.33%). Besides, the amount of injected gonadotropin, number of eggs removed, estradiol level, length of hospital stay and paracentesis were not significantly different between the two groups ($P > 0.050$ for all).

Conclusion: According to the results of the present study, the effect of cabergoline and cetrotide in preventing the occurrence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome, length of hospital staying, and the need for paracentesis are similar, and there is no preference in using any of these drugs.

Keywords: Cabergoline; Cetrotide; Gonadotropin-releasing hormone; Ovarian hyperstimulation syndrome

Citation: Naghshineh E, Khani B, Mesgari L. The Efficiency of GnRH Antagonist (Cetrotide) in Comparison of Cabergoline in the Prevention and Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. J Isfahan Med Sch 2021; 38(606): 982-8.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ladan Mesgari, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: ladanmesgari@gmail.com