

## بررسی اثر استرادیول در فازلوتتال روی درصد حاملگی و لانه‌گزینی در بیماران تحت ICSI Intra cytoplasmic sperm Injection در بیمارستان

میرزا کوچک خان تهران

دکتر فیروزه اکبری اسبق<sup>۱</sup>، دکتر معصومه حاجی شفیعیها<sup>۲</sup>

### چکیده

پیش زمینه و هدف: برخلاف پیشرفت تکنولوژی ART (Assisted Reproductive Techniques)، میزان حاملگی در ART چندان افزایشی نشان نمی‌دهد. نکته مهم در عدم موفقیت این روشها اختلال در امر لانه‌گزینی آمبریوهای منتقل شده می‌باشد که خود به ۲ پارامتر وابسته است یکی کیفیت و چگونگی رشد آمبریو و دیگری پذیرش آندومتر (تکامل آندومتر جهت لانه‌گزینی). در تکامل آندومتر هورمون‌ها نقش به‌سزایی دارند. اگر چه پروژسترون، هورمون اصلی فازلوتتال در نظر گرفته می‌شود ولی استرادیول نیز نقش مهمی در این فاز دارد.

روش تحقیق: نوع مطالعه آینده‌نگر و روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی و محل مطالعه بخش IVF بیمارستان میرزا کوچک خان تهران است. بیمارانی که جهت درمان نازایی در سیکل ICSI (میکرواینجکشن) قرار می‌گرفتند و جهت تحریک تخمک‌گذاری از پروتکل GnRHa+COH (GnRHa+HMG) استفاده می‌کردند وارد مطالعه شدند. بیماران با توجه به شرایط سنی به دو گروه تقسیم شدند. زیر ۳۷ سال با long پروتکل و بالای ۳۷ سال با short پروتکل. هر پروتکل جهت ساپورت فازلوتتال به ۲ گروه تقسیم می‌شد. در گروه اول جهت ساپورت فازلوتتال از پروژسترون استفاده گردید و در گروه دوم جهت ساپورت فازلوتتال از پروژسترون و استرادیول والرئات استفاده شد. در هر دو گروه سطح سرمی استرادیول و پروژسترون روز مصرف HCG و ۱۲ روز بعد انتقال جنین اندازه‌گیری می‌شد. در آخر میزان حاملگی و لانه‌گزینی در هر دو گروه محاسبه شد. جهت آنالیز داده‌ها از تی - استودنت و آزمون واقعی فیشتر استفاده گردید.

نتایج: در گروه دوم در بیمارانی که از پروتکل long GnRHa+COH استفاده کردند درصد حاملگی بیشتر از گروه اول بود. در همین گروه میزان سرمی استرادیول و پروژسترون ۱۲ روز بعد انتقال جنین بالاتر بود.

بحث: در بیمارانی که تحت ICSI قرار می‌گیرند و از پروتکل long GnRHa+COH استفاده می‌نمایند افزودن استرادیول به پروژسترون جهت ساپورت فازلوتتال می‌تواند سبب افزایش میزان حاملگی گردد.

کل واژگان: استرادیول، ساپورت فازلوتتال، میزان حاملگی، ICSI

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره دوم، ص ۱۳۵ - ۱۲۸، تابستان ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: ارومیه - بیمارستان مطهری - مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری کوثر - دکتر حاج شفیعیها

۱- متخصص زنان و زایمان - فلوشیپ نازایی - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- متخصص زنان و زایمان - فلوشیپ نازایی استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

## مقدمه

برخلاف پیشرفت تکنولوژی روش‌های کمک باروری (ART)، میزان حاملگی در این روشها چندان افزایشی نشان نمی‌دهد و حدود ۳۰٪ این روش‌ها منجر به حاملگی می‌گردد. (البته اگر با Fecundity طبیعی مقایسه گردد فرقی با آن ندارد). نکته مهم در عدم موفقیت این روش‌ها، اختلال در امر لانه‌گزینی آمبریوهای منتقل شده می‌باشد. در امر لانه‌گزینی دو پارامتر اهمیت دارد یکی کیفیت و چگونگی رشد آمبریو، و دیگری پذیرش آندمتر یعنی تکامل آندمتر جهت لانه‌گزینی آمبریو. در مورد آمبریو، مطالعات نشان می‌دهند که انتقال جنین در مرحله بلاستوسیت به حالت فیزیولوژیک نزدیکتر است و با میزان حاملگی بیشتری همراه است (۱). در مورد فاکتور دوم یعنی آندمتر، در سیکل‌های ART کاهش یافتن سطح استروئیدهای جنسی به علت down regulation هیپوفیز، سبب کاهش پذیرش آندمتر جهت لانه‌گزینی می‌گردد (۲). در سیکل‌های ART در فاز فولیکولر رشد آندمتر تحت تأثیر استروژن مترشح از تخمدان است. در این مرحله تکامل آندمتر را می‌توان به‌طور بالینی با اندازه‌گیری ضخامت آندمتر و اکوژیستی آن با سونوگرافی مورد بررسی قرار داد. پارامترهای اصلی این مرحله از رشد آندمتر میزان رشد فولیکول‌ها و تولید استرادیول توسط آنهاست. رشد فولیکول‌ها با استفاده از هورمون‌های اگزوزن صورت می‌گیرد. برای آماده کردن بیشتر آندمتر، درمان هورمونال طی فازلوتال نیز از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. در بیمارانی که آگونیستهای GnRH (GnRH) جهت تحریک تخمک‌گذاری همراه با COH<sup>1</sup> استفاده می‌کنند، درمان هورمونال طی فازلوتال از اهمیت بیشتری برخوردار است چون در این بیماران ترشح LH به‌دنبال down regulation هیپوفیز، ساپرس شده لذا لوتئینیزاسیون و ترشح هورمونی آن دچار اختلال می‌گردد (۳). در تمام سیکل‌های ART همراه با آسپیراسیون فولیکول‌ها سلول‌های گرانولوزاهم آسپیره می‌شوند لذا سلول‌های لوتئینیزه

در مرحله لوتال کاهش یافته در نتیجه ترشح هورمونی مختل می‌گردد.

امروزه استفاده از ساپورت فازلو تال مورد پذیرش تمام مراکز ناباروری دنیا است (۴). ولی در مورد بهترین روش ساپورت که بتواند آندمتر را از نظر مورفولوژیک و هورمونال جهت لانه‌گزینی آماده کند، اختلاف نظر وجود دارد.

روش‌های ساپورت رایج عبارتند از: مصرف HCG و مکمل‌های پروژسترونی. در مصرف کنندگان HCG میزان حاملگی بیشتر از مصرف کنندگان پروژسترون است (۵). HCG سبب افزایش تولید استروژن و پروژسترون می‌گردد (۶).

اهمیت مصرف استرادیول در سیکل‌های ICSI که تحت پروتکل GnRH+COH قرار می‌گیرند مورد بحث می‌باشد و متأسفانه مطالعات کمی در این زمینه صورت گرفته است و مطالعات مورفولوژیک نشان می‌دهند که آندمتر به کاهش یافتن سطح استروژن و تغییر نسبت پروژسترون به استرادیول خیلی حساس است و کاهش یافتن غلظت استرادیول در فازمیدلوتال سبب تأخیر در تکامل آندمتر و کاهش پذیرش آندمتر می‌گردد. استروژن از طریق تنظیم تعداد رسپتورهای پروژسترون می‌تواند نقش مهمی را در این فاز ایفا کند.

در این مطالعه، به‌طور راندومایزوپروسپکتیو، اثر مصرف استرادیول به‌عنوان قسمتی از ساپورت فازلوتال، روی میزان حاملگی و لانه‌گزینی در بیماران ICSI مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## روش مطالعه

**انتخاب بیماران:** مطالعه بطور پروسپکتیو و راندومایز در بیماران مراجعه کننده به‌بخش IVF بیمارستان میرزا کوچک خان تهران که از بهمن سال ۸۰ تا شهریور سال ۸۱ تحت ICSI قرار گرفته بودند صورت گرفته است.

اندیکاسیون‌های ICSI عبارت بودند از: فاکتور مردانه، عدم تخمک‌گذاری، نازایی بدون علت و فاکتور لوله (جدول ۱) بیمارانی که از پروتکل GnRH+COH استفاده می‌نمودند وارد مطالعه شدند و بیمارانی که GnRH استفاده

در روش short از روز اول همان سیکل درمان  $0.3\text{mg}-0.2$  سوپرفکت زیرجلدی شروع می‌شد و از روز دوم سیکل HMG با دوز  $50\text{ lu}$  روزانه، با دوز واحد تجویز می‌شد. نحوه مونیتورینگ و زمان مصرف HCG، روش تخمک‌گیری و انتقال جنین به روش long صورت می‌گرفت. در ضمن روز مصرف HCG، سطح استروژن و پروژسترون سرم اندازه‌گیری می‌شد.

#### پروتکل ساپورت فازلوتال: (۴و۷)

گروه اول یعنی دریافت کنندگان پروژسترون، از روز تخمک‌گیری، روزانه  $100\text{mg}$  پروژسترون IM دریافت می‌کردند و از روز پنجم بعد تخمک‌گیری شیاف سیکلوژست هر  $12$  ساعت یکمعدد ( $400\text{mg}$ ) تجویز می‌شد. گروه دو، از روز تخمک‌گیری مثل گروه اول  $100\text{mg}$  پروژسترون عضلانی دریافت می‌کردند و از روز پنجم شیاف سیکلوژست هر  $12$  ساعت واژینال دریافت می‌نمودند این گروه از روز پنجم بعد انتقال جنین روزانه  $2\text{mg}$  استرادیول والرات هر  $12$  ساعت خوراکی نیز دریافت می‌کردند. علت انتخاب روز پنجم بعد تخمک‌گیری این بود که اولاً اثر HCG در این روز خیلی کم می‌شود و در ثانی فازمیدلوتال است).

روز  $12$  بعد انتقال جنین در همه بیماران سطح استروژن و پروژسترون سرم اندازه‌گیری می‌شد (توسط یک آزمایشگاه و یک کیت). در همین روز سطح HCG B نیز چک می‌شد اگر مثبت بود سطح استروژن و پروژسترون آنها وارد مطالعه نمی‌شد. پروتکل ساپورت ادامه می‌یافت و بیمار  $2$  هفته بعد جهت سونوگرافی واژینال جهت تعیین وضعیت حاملگی مراجعه می‌نمود. ساپورت تا هفته  $12$  حاملگی ادامه داده می‌شد.

#### نتایج

در این مطالعه  $80$  بیمار با  $80$  سیکل ICSI مورد بررسی قرار گرفتند گروه یک شامل  $42$  نفر و گروه دو شامل  $38$  نفر بودند. همان گونه که در جدول  $1$  آمده است این دو گروه از نظر سن توسط، علت نازایی، مدت نازایی، اولیه یا ثانویه بودن نازایی تفاوتی با یکدیگر نداشتند.

نمی‌کردند از مطالعه حذف شدند. بیماران به‌طور تصادفی و هم‌گون سنی به دو گروه تقسیم می‌شدند. گروه یک جهت ساپورت از پروژسترون و گروه دو جهت ساپورت از استرادیول والرات همراه با پروژسترون استفاده کردند. برای انتخاب روش ساپورت فازلوتال در روشن long پروتکل  $80$  برگه شامل  $40$  برگ گروه یک و  $40$  برگ گروه دو نوشته و در کیسه‌ای ریخته شد در روز انتقال جنین یکی از برگه‌های درون کیسه برداشته و مشخص می‌شد بیمار در گروه یک یا دو قرار می‌گیرد لذا نحوه ساپورت مشخص می‌گشت. برای گروه short پروتکل چون تعداد بیماران این گروه کمتر از روش long بود لذا در کیسه‌ای جدا  $10$  برگ گروه یک و  $10$  برگ گروه دو ریخته شد و روز انتقال جنین با برداشتن یک برگه از کیسه، گروه یک یا دو تعیین و نحوه ساپورت مشخص می‌شد.

#### پروتکل تحریک تخمدان:

پروتکل long یا short براساس پروفیل هورمونی، سن و پاسخ قبلی بیمار به تحریک تخمک‌گذاری یا COH (اگر داشتند) انتخاب می‌شد. در روش long، سوپرفکت به میزان  $0.5\text{mg}$  روزانه زیرجلدی از روز  $21$  سیکل قبلی شروع می‌شد و تا روز سوم قاعدگی با همین دوز ادامه داده می‌شد. روز سوم سیکل HMG با دوز  $225-300\text{ lu}$  روزانه، در دوز واحد، شروع شده و دوز سوپرفکت را به  $0.3\text{mg}$  رسانده و تا زمان مصرف HCG ادامه داده می‌شد و مونیتورینگ بیماران از روز پنجم مصرف HMG شروع می‌شد و هر  $2-3$  روز تکرار می‌گشت. مونیتورینگ شامل انجام سونوگرافی واژینال و اندازه‌گیری سطح استرادیول سرم بود. (سونوگرافی توسط یک فرد انجام می‌شد و سطح استرادیول سرم نیز توسط یک آزمایشگاه و با یک کیت انجام می‌گرفت). براساس پاسخ بیمار دوز دارو متعادل می‌شد. وقتی  $4$  فولیکول یا بیشتر به قطر  $18-17\text{ mm}$  می‌رسید  $10$  هزار واحد HCG، IM تزریق می‌شد و  $36$  ساعت بعد عمل تخمک‌گیری زیر گاید سونوگرافی انجام می‌شد و  $48$  ساعت بعد آن انتقال جنین با کاتر Wallace انجام می‌گرفت. گرفتن تخمک و انتقال جنین نیز توسط یک نفر انجام می‌شد. تلقیح به روش ICSI صورت می‌گرفت. (میکرواینجکشن).

جدول ۱: خصوصیات بیماران در ۲ گروه به طور مجزا (Baseline characteristics)

متغیر	گروه ۱	گروه ۲
تعداد بیماران و تعداد سیکل	۴۲ نفر	۳۸ نفر
متوسط سن (±SD) به سال	۲۹/۴ ± ۳/۵	۲۹/۷ ± ۴/۸
تعداد (درصد) بیماران براساس علت نازایی		
فاکتور لوله	۷ (٪۱۶/۷)	۶ (٪۱۵/۸)
فاکتور مردانه	۲۵ (٪۵۹/۵)	۲۲ (٪۵۷/۹)
عدم تخم‌گذاری	۵ (٪۱۱/۹)	۵ (٪۱۳/۲)
نازایی بودن علت	۵ (٪۱۱/۹)	۵ (٪۱۳/۲)
متوسط مدت نازایی (±SD)	۷/۷ ± ۳/۸	۶/۹ ± ۴
تعداد (درصد) بیماران با نازایی اولیه	۳۷ (٪۸۸/۱)	۳۴ (٪۸۹/۵)
تعداد (درصد) بیماران با نازایی ثانویه	۵ (٪۱۱/۹)	۴ (٪۱۰/۵)
تعداد (درصد) بیماران با اولین دوره IVF	۹ (٪۲۱/۴)	۹ (٪۲۳/۷)
تعداد (درصد) بیماران با دومین یا چندمین دوره IVF	۳۳ (٪۷۸/۶)	۲۹ (٪۷۶/۳)

COH، تعداد متوسط تخمک به دست آمده، تعداد تخمک بارور شده و تعداد جنینهای انتقال داده شده نیز تفاوتی با یکدیگر نداشتند (جدول ۲).

همان گونه که گفته شد بیماران به طور تصادفی با در نظر گرفتن هم‌گون سنی به دو گروه تقسیم می‌شدند. با توجه به جدول ۱ انتخاب بیماران به طور تصادفی و خوب صورت گرفته است و تفاوتی بین ۲ گروه دیده نمی‌شود. این دو گروه از نظر پروتکل

جدول ۲: خصوصیات سیکل‌های ICSI در هر دو گروه به طور مجزا

متغیر	گروه ۱	گروه ۲
تعداد کل سیکل	۴۲	۳۸
تعداد (درصد) براساس پروتکل long GnRHa	۳۵ (٪۸۳/۵۳)	۳۱ (٪۸۱/۶)
تعداد (درصد) براساس پروتکل short GnRHa	۷ (٪۱۶/۷)	۷ (٪۱۸/۴)
متوسط (±SD) تخمک بدست آمده	۵ ± ۳/۳	۵/۴ ± ۲/۶
متوسط (±SD) تعداد تخمک بارور شده	۳ ± ۱/۹	۳/۴ ± ۱/۸
درصد متوسط بارور شدن تخمک	٪۵۸/۸	٪۶۳/۴
متوسط (±SD) جنینهای انتقال داده شده	۲/۹ ± ۱/۷	۳/۱ ± ۱/۳
میزان متوسط استرادیول سرم (pg/ml) روز تزریق HCG در پروتکل long	۱۴۵۹/۹۲	۱۴۲۳/۶۸
میزان متوسط استرادیول سرم (pg/ml) ۱۲ روز بعد انتقال جنین در پروتکل short	۲۴۴/۲	۳۶۰
میزان متوسط استرادیول روز تزریق HCG در پروتکل short	۹۰۰	۸۵۰
میزان متوسط استرادیول سرم ۱۲ روز بعد انتقال جنین در پروتکل short	۱۶۵	۱۸۰

دوره‌های قبلی و FSH حداکثر طبیعی این بیماران باشد. یعنی این گروه از بیماران در کل پاسخ‌دهنده ضعیف ( low Responder) می‌باشند. از طرف دیگر در short پروتکل هدف از مصرف GnRHa استفاده از اثر تحریکی (Flare up) آن در تحریک تخمک گذاری است نه اثر مهارى آن. هم‌چنین میزان و مدت مصرف GnRHa در این پروتکل کمتر از long پروتکل است پس اثر چندانی روی ترشح هورمونی فازلوتتال ندارد لذا مصرف پروژسترون تنها یا پروژسترون همراه با استروژن میزان حاملگی را در این گروه تغییر نداده است. میزان لانه‌گزینی در گروه یک با پروتکل long ۷/۷٪ و در گروه دو با پروتکل long ۸/۸٪ بود. (جدول ۳) میزان سقط در گروه یک ۶/۲۸٪ و در گروه دو ۲/۲۲٪ بود (جدول ۳).

در بررسی سطح پروژسترون با وجودی که سطح متوسط پروژسترون روز مصرف HCG در همه گروه‌ها کمتر از ۱ ng/ml بود و نحوه ساپورت از نظر میزان مصرف پروژسترون، هم‌چنین تعداد تخمک و جنینهای به‌دست آمده و تعداد جنینهای انتقال داده شده در دو گروه تفاوتی با هم نداشت ولی در گروه دو تحت پروتکل long GnRHa سطح سرمی پروژسترون روز ۱۲ بعد انتقال جنین بالاتر بود (۲۰ ng/ml) در مقابل (۱۱ ng/ml). میزان حاملگی در گروه یک، ۷/۱۶٪ و در گروه دو ۷/۲۳٪ بود. (در کل بیماران میزان حاملگی ۲۰٪ بود). میزان حاملگی براساس نوع پروتکل در گروه یک با پروتکل long ۷/۳۵٪ و در گروه دو با پروتکل long ۹/۳۱٪ بود. در گروه‌های با پروتکل short میزان حاملگی صفر بود. (جدول ۳) که علت آن می‌تواند سن بالای بیماران، عدم پاسخ به تحریک تخمک‌گذاری در

جدول ۳: میزان لانه‌گزینی، حاملگی و سقط خودبه‌خودی در هر ۲ گروه و در کل

گروه ۲	گروه ۱	متغیر
۳۸ نفر	۴۲ نفر	تعداد کل سیکل
۳۱	۳۵	تعداد سیکل long پروتکل
۷	۷	تعداد سیکل short پروتکل
۹/۲۳٪	۷/۱۶٪	تعداد (درصد) حاملگی در کل
۹/۲۹٪	۷/۲۰٪	تعداد (درصد) حاملگی در long پروتکل
۰	۰	تعداد (درصد) حاملگی در short پروتکل
۸/۸٪	۷/۰۷٪	درصد لانه‌گزینی در long پروتکل
۰	۰	درصد لانه‌گزینی در short پروتکل
۲/۲۲٪ (۲/۹)	۶/۲۸٪ (۲/۷)	میزان (درصد) سقط خودبه‌خودی

## بحث

با توجه به این که هزینه و وقت زیادی جهت انجام روشهای کمک باروری صرف می‌گردد ولی میزان موفقیت این روش‌ها چندان بالا نیست لذا انجام تحقیقاتی که حتی به میزان کم این میزان را افزایش دهند حائز اهمیت می‌باشند. یکی از مباحث مهم در کاهش میزان موفقیت روشهای کمک باروری عدم لانه‌گزینی آمبريوست و یکی از علل دخیل در این امر کاهش یافتن سطح استروئیدهای جنسی در فازلوتال است که سبب نارسائی فازلوتال در این سیکل‌ها می‌گردد. علت نارسائی فازلوتال در سیکل‌های تحت تحریک تخمک‌گذاری کاهش طول فازلوتال (که می‌تواند سبب افزایش شیوع سقطهای ساب کلینیکال گردد) و عدم هماهنگی بین رشد غدد و استرومای آندومتر می‌باشد. فازلوتال این سیکل‌ها با سیکل‌های طبیعی فرق می‌کند چون طول مدت تولید استروئید از تخمدان‌ها کوتاهتر از سیکل‌های طبیعی است (۴) این کوتاهی می‌تواند سبب قاعدگی زودرس در این سیکل‌ها گردد لذا از لانه‌گزینی موفقیت آمیز جلوگیری می‌کند امروزه جهت به دست آوردن تخمک‌های بیشتر و با کیفیت بهتر از رژیم‌های GnRH+COH استفاده می‌گردد. با مصرف GnRH کوتاهی فازلوتال شایع تر می‌گردد، که می‌تواند به علت مهار ترشح LH به دنبال down regulation هیپوفیز باشد. (۴) از طرف دیگر سلول‌های گرانولوزا دارای رسپتورهای GnRH هستند با اتصال GnRH به این رسپتورها تولید پروژسترون از این سلول‌ها کاهش می‌یابد. نوع و مدت مصرف GnRH در کاهش دادن این تولید اهمیت دارند. در سیکل‌های تحریک شده یک عدم هماهنگی بین رشد غدد و استرومای آندومتر نیز دیده می‌شود که به علت کم بودن سطح پروژسترون در این سیکل‌هاست (۴)

کاهش یافتن پروژسترون در فازلوتال می‌تواند سبب افزایش انقباضات رحمی، اختلال در انتقال گامت در داخل لوله و فرتیلیزاسیون تخمک گردد، همچنین می‌تواند سبب کاهش تغذیه محصول حاملگی و مهمتر از همه نامناسب شدن آندومتر

جهت لانه‌گزینی شود در نهایت تمام این مشکلات منجر به کاهش یافتن میزان حاملگی و موفقیت ART می‌گردد (۸). گاهی نارسائی فازلوتال (LPD) با سطح سرمی طبیعی پروژسترون دیده می‌شود (۹) اگر چه استروژن نقش مستقیمی در لوتینیزاسیون ندارد ولی جهت ایجاد رسپتورهای پروژسترون و عمل مناسب پروژسترون وجود آن لازم است. پس سطح پروژسترون به تنهایی نمی‌تواند نشانگر هیستولوژی آندومتر باشد. تحقیقات نشان می‌دهند که اختلال در لانه‌گزینی و نارسائی فازلوتال ممکن است به علت اختلال در نسبت سرمی پروژسترون به استرادیول (۱۰) یا نسبت رسپتورهای پروژسترون به استرادیول باشد (۱۱)

Goldstein etal چگونگی رشد آندومتر و میزان لانه‌گزینی و حاملگی را با نسبت‌های مختلف سطح سرمی پروژسترون به استرادیول بررسی کردند (۱۲) آنها نشان دادند بهترین آندومتر و بیشترین میزان حاملگی در مواردی است که سطح استرادیول بالاست و توسط سطح بالای پروژسترون بالانس می‌گردد. پروژسترون، اگر چه به عنوان هورمون اصلی فازلوتال در نظر گرفته می‌شود ولی استرادیول نقش مهمی در این فاز دارد. مطالعات مورفولوژیک نشان می‌دهند که آندومتر به کاهش یافتن سطح استروژن و تغییر نسبت پروژسترون به استرادیول خیلی حساس است و کاهش یافتن غلظت استرادیول در فازمیدلوتال سبب تأخیر در تکامل آندومتر و کاهش پذیرش آندومتر می‌گردد. استروژن از طریق تنظیم تعداد رسپتورهای پروژسترون می‌تواند نقش تعدیل‌کننده‌ای برای اعمال پروژسترون داشته باشد. تعادل میان استرادیول و پروژسترون جهت پیشرفت مراحل اولیه حاملگی ضروری است (۱۳) گزارش‌های متعدد نشان می‌دهند که با وجود مصرف مکمل‌های پروژسترونی در فازلوتال، میزان حاملگی در سیکل‌هایی که سطح استرادیول سرم آنها در میدلوتال بالاتر است بیشتر می‌باشد. (۲ و ۱۴) از طرف دیگر بالاتر بودن میزان حاملگی در زنان دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

مطالعات کمی در خصوص ارزش مکمل های استرادیول در فازلوتنال در سیکل های ART وجود دارد. در مطالعه حاضر به علت محدود بودن دوره مطالعه و کم بودن تعداد بیمارانی که در سیکل ICSI قرار می گرفتند انجام مطالعه در نمونه بیشتر امکان پذیر نبود با این حال این مطالعه از این هیپوتز که مصرف استرادیول در فازلوتنال در سیکل هایی که تحت پروتکل long GnRHa+COH قرار می گیرند می تواند سبب افزایش میزان حاملگی گردد حمایت می کند. هرچند در این مطالعه ارقام نشانگر افزایش میزان حاملگی در بیماران گروه دو است ولی با توجه به کم بودن بیماران مورد مطالعه و significant نبودن P, انجام تحقیقات وسیع تر در این زمینه پیشنهاد می شود.

(OHSS)<sup>1</sup> را بالا بودن سطح استرادیول در فازمیدلوتنال آنها می دانند، که نشان دهنده آن است که بین سطح استرادیول در فازمیدلوتنال با میزان حاملگی ارتباط مثبتی وجود دارد. (۱۵) در مطالعه اخیر Farhi J نیز استفاده از استرادیول همراه با پروژسترون، جهت ساپورت فازلوتنال، سبب افزایش میزان حاملگی در بیماران تحت درمان با پروتکل long GnRHa+COH شده است (۷) این یافته ها مقدمه ای بر این هیپوتز شد که مصرف استروژن همراه با پروژسترون شاید بتواند میزان حاملگی را در روشهای ART افزایش دهد و این سبب ایجاد پروتکل سومی برای ساپورت فازلوتنال شد. این پروتکل بخصوص در مواردی که مصرف HCG باعث افزایش خطر بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می گردد می تواند جایگزین مناسبی باشد. البته

---

1 - Ovarian Hyperstimulation syndrome

## References

- 1- Schwartz MD, Nelson ME: Dientamoeba fragilis infection presenting to the emergency department as acute appendicitis. J Emergency Med, 2003, 25(1):17-21.
- 2- Silberman JD, Graham C, Mitchell L: Dientamoeba fragilis shares a recent common evolutionary history with the trichomonads. J Molec Biochem parasitol, 1996, 76: 311-314.
- 3- Markell EK, John DT, Krotoski WA: Medical parasitology. 8th ed, Philadelphia, WB Saunders company, 1999: 68-70.
- 4- فلاح محمد: گزارشی از دی انتامیازیس در یک خانواده و مروری بر خصوصیات بیماری‌زایی و اهمیت انگل در جامعه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان، سال سوم، شماره ۱، ص ۵۱-۵۶.
- 5- Neva AF, Brown WH: Basic clinical parasitology. 4th ed, New York, WB Saunders company, 1995: 21.
- 6- Girginkard N, Coskun S, Cuneit B, Ertan P, Ok UZ: Dientamoeba fragilis, a neglected cause of diarrhea, successfully treated with secnidazole. Clin Microbio inf, 2003, 9(2):110.
- 7- ورنطیان سرگیز: کنترل کیفیت بخش انگل‌شناسی آزمایشگاه‌های تشخیص طبی شهر تبریز. پایان‌نامه دکتری علوم آزمایشگاهی از دانشکده پزشکی، دانشگاه علم پزشکی تبریز، شماره پایان‌نامه ۲۲۴، سال ۱۳۷۷.
- 8- Garcia LS, Brucher D A: Diagnostic medical parasitology. 2nd ed, Washington DC, 1993:257-296.
- 9- Yang J, Schlten TH: Dientamoeba epidemiology, pathology. Am J Trop Hyg, 1977, 26(1):16-22.