مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره نهم، شماره اول، بهار ۱۳۸۹، ۲۶-۱۵

مقایسه کارآیی گنادوتروپین‌های انسانی نوع ادراری و نوترکیب با استفاده از مدل حیوانی

محمدعلی خلیلی [۱]، **اعظم آقارحیمی** [۲]، **سیدمحسن میراسماعیلی** [۳]

دریافت مقاله: ۸۸/۷/۲۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۸/۹/۲۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۸/۱۰/۲۹ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۱/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: درمان ناباروری با تحریک تخمک‌گذاری شروع می‌شود. داروهای مختلفی جهت تحریک تخمک‌گذاری توسط شرکت‌های دارویی ساخته شده‌اند که اثرات متفاوتی دارند. هدف این مطالعه مقایسه کارآیی چهار نوع داروی محرک تخمک‌گذاری انسانی تهیه شده از شرکت‌های مختلف با داروی محرک تخمک‌گذاری حیوانات آزمایشگاهی بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش سوری نژاد NMARI با سن یکسان (۸ هفته) استفاده شد. موش‌های گروه آزمایش با ۱۰ واحد از داروهای hMG1 (Human Menopausal Gonadotropin1)، hMG2 (Human Menopausal Gonadotropin2)، uFSH (Urinary Follicle Stimulating Hormone)، rFSH (Recombinant Follicle Stimulating Hormone) و موش‌های گروه کنترل با PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) به وسیله تزریق داخل صفاقی برای تخمک‌گذاری تحریک شدند. تخمک‌های آسپیره شده پس از برداشت سلول‌های کومولوس از نظر تعداد، وضعیت بلوغ و میزان دژنره بودن بررسی شدند.

یافته‌ها: تعداد کلی تخمک‌ها در گروه‌های مختلف با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشت. ولی تعداد تخمک‌های MII در گروه hMG1 (۱۵/۸۳±۷/۸۸) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های uFSH (p=۰/۰۲، ۵±۳/۲۸) و rFSH (p=۰/۰۴، ۶/۱۶±۳/۶) بود. هم‌چنین درصد تخمک‌های دژنره در گروه uFSH (صفر) به طور معنی‌داری کمتر از گروه PMSG (۷±۵/۶۲) بود (p=۰/۰۱).

نتیجه‌گیری: داروهای مورد استفاده برای تحریک تخمک‌گذاری در انسان، از نظر تعداد کلی تخمک‌های به دست آمده و بلوغ تخمک‌ها در موش آزمایشگاهی اثر یکسانی ندارند. استفاده از hMG1 بهترین نتیجه را در مورد تعداد کلی تخمک‌ها و نیز درصد تخمک‌های MII داشت. هیچ‌گونه برتری بین داروی نوترکیب rFSH و دیگر داروها دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: تحریک تخمک‌گذاری، گنادوتروپین‌های نوترکیب، گنادوتروپین‌های ادراری، موش

۱- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی آناتومی، مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی
تلفن: ۸۲۴۷۰۸۵-۰۳۵۱، دورنگار: ۸۲۴۷۰۸۷-۰۳۵۱، پست الکترونیکی: khalili59@hotmail.com
۲- کارشناس ارشد مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی
۳- مربی و عضو هیأت علمی مؤسسه آموزش عالی جهاد دانشگاهی استان یزد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

مقدمه

اولین حاملگی حاصله از IVF، از یک سیکل بدون تحریک دارویی تخمک‌گذاری ایجاد شد [۱]. اما در موارد بعدی، چندین پروتکل تحریک تخمک‌گذاری کنترل شده استفاده گردید تا تعداد بیشتری تخمک به دست آید. در این پروتکل‌ها از داروهایی نظیر hMG، FSH ادراری و FSH نوترکیب به همراه آنالوگ‌های GnRH استفاده می‌شود [۲]. عمل تحریک تخمک‌گذاری به طور وسیعی در مراکز ناباروری استفاده می‌شود تا میزان موفقیت را با افزایش تعداد تخمک‌های بالغ افزایش دهد. بنابراین، تعداد جنین‌های بیشتری در محیط آزمایشگاه تشکیل می‌شود. FSH که ماده اصلی موجود در داروهای محرک تخمک‌گذاری است، یک بازیگر کلیدی در تولید مثل انسان است. این گنادوتروپین با اتصال روی یک گیرنده خاص بر روی سلول‌های سرتولی در بیضه و نیز سلول‌های گرانولوزای تخمدان بر دوره گامتوژنز تأثیر می‌گذارد [۳]. در سال ۱۹۷۰، hMG ادراری تنها گنادوتروپینی بود که برای تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌شد. اما از سال ۱۹۸۰، چندین نوع hMG با حذف مقداری یا همه محتوی LH به بازار ارایه شد [۴]. در طول دهه ۱۹۹۰، rFSH از دودمان سلولی سلول‌های تخمدانی در محیط in vitro تولید شد. این نوآوری به عنوان یک اقدام برجسته در تولید گنادوتروپین محسوب شد [۵]. داروی hMG حاوی FSH و LH به نسبت ۱:۱ همراه با پروتئین‌های ادراری است. HP-hMG (High Purified hMG) که در مرحله بعد وارد بازار شد، همان hMG است که در آن LH تا حد زیادی توسط آنتی‌بادی مونوکلونال بسیار ویژه از آن جدا شده است. اگر همراه LH پروتئین‌های غیر باند شونده ادراری نیز برداشته شوند، FSH بسیار خالص شده (HP-FSH) به دست می‌آید. بنابراین، محتوی FSH و نوع آن در انواع مختلف گنادوتروپین‌های ادراری تفاوت ندارد و این داروها همگی دارای خانواده یکسان FSH و مقدار یکسانی از آن هستند و می‌توان انواع FSH را با rFSH مقایسه کرد [۶].

عوامل مختلفی بر میزان حاملگی بیماران تحت تأثیر تکنولوژی ART (Assisted Reproductive Technology) مؤثرند. این عوامل شامل نوع ناباروری، سن بیمار، نوع تحریک تخمک‌گذاری و سطوح E2 فاز فولیکولی می باشند که بر تعداد و کیفیت تخمک‌ها، تکوین بعدی و نیز تعداد جنین‌های قابل انتقال تأثیرگذار هستند. تعداد و کیفیت جنین‌های منتقل شده به رحم مهم‌ترین عامل مؤثر بر نرخ حاملگی است [۷]. از آن جایی که پروتکل‌های مورد استفاده برای تحریک تخمک‌گذاری و نوع داروهای استفاده شده می‌توانند بر کیفیت تخمک تأثیر بگذارند، انجام مطالعه‌ای کنترل شده برای تعیین مناسب‌ترین نوع دارو ضرورت دارد.

مطالعات مختلفی برای مقایسه تأثیر داروهای محرک تخمک‌گذاری با یکدیگر انجام شده است. اکثر مطالعات به پارامترهای کلینیکی مثل تعداد تخمک حاصله، مقدار و زمان تزریق گنادوتروپین، میزان لقاح و نیز میزان حاملگی توجه کرده‌اند. البته اکثر مطالعات، نتایج ضد و نقیضی را ارایه نموده‌اند. این نتایج مختلف ممکن است به دلیل نوع انتخاب بیماران، نوع تزریق، مقدار گنادوتروپین، پرتوکل‌های سرکوب‌گر متفاوت یا طراحی متفاوت مطالعات باشد [۷]. اما می‌توان با تزریق این داروها به حیوان آزمایشگاهی، مطالعه‌ای کنترل شده انجام داد. موش آزمایشگاهی یک مدل خوب برای این گونه مطالعات پایه می‌باشد زیرا نمونه‌های انتخاب شده برای آزمایش از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

نظر پارامترهای دموگرافیک مثل سن، وزن و عوامل مؤثر در باروری یکسان و کنترل شده بوده و عواملی مانند نوع انتخاب بیماران، نوع تزریق، مقدار گنادوتروپین و پرتوکل‌های سرکوب‌گر متفاوت باعث تفاوت و تناقض در نتایج حاصله نمی‌شود. لذا در این مطالعه سعی شده است تا با استفاده از مدل حیوانی، چندین گنادوتروپین موجود در بازار ایران اعم از نوع ادراری و نوترکیب با یکدیگر مقایسه شوند.

مواد و روش‌ها

روش نمونه‌گیری و تعیین حجم نمونه: برای انجام این مطالعه تجربی ۳۰ موش سوری ماده از نژاد NMRI با سن یکسان (۸ هفته) در نظر گرفته شدند. در گروه کنترل PMSG به همراه hCG و در گروه آزمایش انواع گنادوتروپین‌ها به همراه hCG تزریق شد. به این ترتیب که ابتدا داروی مورد نظر و ۴۸ ساعت بعد hCG به حیوان تزریق گردید و موش ها ۱۵-۱۴ساعت بعد از تزریق hCG کشته شدند. در هر گروه ۶ موش قرار داشت. این پروتکل‌ها در دوره زمانی یک ماهه انجام شدند تا تغییرات دمایی محیط بر روی نتایج اثر نگذارد. هم‌چنین به علت رعایت اخلاق پژوهش تمام داروها کدبندی شده و از ذکر نام تجاری و شرکت سازنده آنها خودداری شده است.

مواد: گنادوتروپین استفاده شده شامل دو نوع hMG از دو شرکت مختلف (hMG1 و hMG2) بود. هر ویال از داروهای ذکر شده محتوی ۷۵ واحد FSH+ ۷۵ واحد LH بود. داروی مورد استفاده دیگر FSH خالص شده ادراری بود که هر ویال محتوی ۷۵ واحد FSH است. FSH نوترکیب یا rFSH نیز داروی دیگر گروه آزمایش بود که هر ویال آن شامل ۷۵ واحد FSH است. تمام مواد شیمیایی مصرفی از دو شرکت Sigma و Merck تهیه شدند.

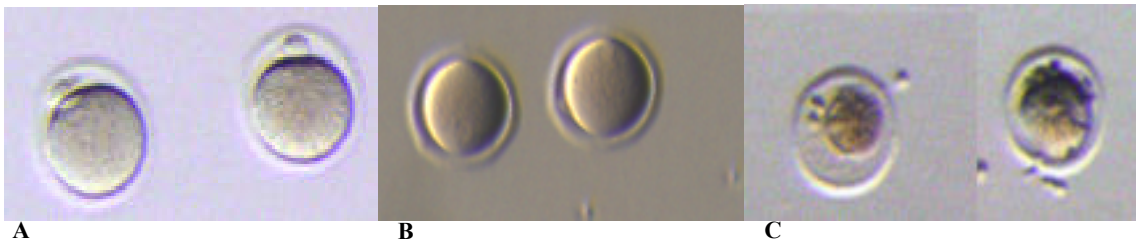
جمع‌آوری اووسیت: در شرایط کاملاً استریل، پس از باز کردن حفره شکمی، اویداکت‌ها از بدن موش جدا شده و در زیر استریومیکروسکوپ (Olympus, Japan) قسمت متورم اویداکت که حاوی توده سلول‌های کومولوس بود با کمک سرنگ انسولینی پاره شد. در مرحله بعد، توده سلول‌های کومولوس به درون محیط کشت قطره‌ای KSOM حاوی ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر BSA رها شد.

بررسی تخمک ها از نظر مرفولوژی و بلوغ: توده سلول‌های کومولوس در معرض ۸۰ واحد هیالورونیداز قرار گرفت و سپس چندین بار در قطره‌های محیط KSOM-HEPES شسته شد تا سلول‌های کومولوس به طور کامل از اطراف آن برداشته شود. سپس، تخمک‌ها از نظر بلوغ و مرفولوژی بررسی شدند. به این ترتیب، تخمک‌هایی با ظاهر گرد و دست نخورده، فاقد از هم گسیختگی و واکوئل، بدون وجود فاصله بین زونا پلوسیدا و غشا سیتوپلاسمی، به عنوان تخمک‌های با کیفیت مطلوب و در غیر این صورت به عنوان تخمک دژنره در نظر گرفته شد [۸].

هم‌چنین، بلوغ تخمک‌ها (GV, MI, MII) بررسی شده و نتایج با گروه کنترل مقایسه گردید. به این ترتیب که تخمک‌های دارای گویچه قطبی به عنوان تخمک MII، تخمک‌های دارای هسته و بدون جسم قطبی با عنوان تخمک GV (Germinal Vesicle) و تخمک‌های بدون هسته و جسم قطبی، به عنوان تخمک MI در نظر گرفته شدند (شکل ۱).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]



شکل ۱- A) تخمک در مرحله متافاز دوم (MII)، B) تخمک در مرحله متافاز اول (MI)، C) تخمک دژنره

آنالیز آماری: اطلاعات به دست آمده از هر گروه با استفاده از برنامه نرم‌افزاری SPSS و آزمون‌های آماری ANOVA و Tuckeyمقایسه شدند. $p<0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

تمامی موش‌ها برای تخمک‌گذاری تحریک شده بودند و در هیچ یک از گروه‌ها مرگ و میر مشاهده نشد. در مقایسه گروه‌های آزمایش با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱). فقط درصد تخمک‌های دژنره در گروه uFSH (صفر) به طور معنی‌داری کمتر از گروه PMSG (۷±۵/۶۲) بود (p=۰/۰۱). در مقایسه گروه‌های مختلف با یکدیگر مشاهده شد که تعداد تخمک‌های به دست آمده از گروه uFSH کمتر از گروه‌های دیگر بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نبود (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین تعداد کل تخمک‌ها، تعداد تخمک‌های MII، تعداد تخمک‌های MI و تعداد تخمک‌های دژنره در گروه‌های کنترل و آزمایش

نام گروه	تعداد تخمک‌ها میانگین ± انحراف معیار	تعداد تخمک‌های MII میانگین± انحراف معیار (درصد)	تعداد تخمک‌های MI میانگین± انحراف معیار (درصد)	تعداد تخمک‌های دژنره میانگین± انحراف معیار (درصد)
hMG1	۳۹/۳۳±۱۴/۹۶	[a]۱۵/۸۳ ± ۷/۸۸ (۴۱/۵۶ ± ۱۳/۱۹)	۲۰/۸۳ ±۹/۷۰ (۵۱/۸۴ ± ۱۱/۶۷)	۲/۶۶ ±۲/۶۵ (۶/۵۸ ± ۶/۶۱)
hMG2	۳۴/۶۶±۱۶/۸۱	۸/۶۶ ±۵/۴۶ (۲۳/۳۸ ± ۱۲/۱۵)	۲۳±۱۳/۵۰ (۶۷/۴۳ ± ۲۳/۸۵)	۴/۰۷ ±۲/۸۳ (۸/۸۴ ± ۱۳/۱۶)
rFSH	۳۵±۶/۱۹	[b]۶/۱۶ ±۳/۶۰ (۱۶/۹۹ ± ۸/۰۸)	۲۵/۵۰ ±۵/۰۸ (۷۳/۵۰ ± ۱۲/۰۳)	۲/۵۰±۲/۳۴ (۷/۲۸ ± ۶/۲۲)
uFSH	۱۸/۸۳±۷/۴۱	[c]۵±۳/۲۸ (۲۴/۴۶ ± ۱۰/۴۹)	۱۳/۸۳ ±۴/۷۰ (۷۵/۵۲ ± ۱۰/۴۸)	[d]۰ (۰)
PMSG	۳۹/۵۰±۱۳/۶۳	۹/۵۰ ±۶/۵۰ (۲۲/۱۷ ± ۱۹/۹۶)	۲۳±۶/۵۷ (۶۴/۳۹ ± ۱۹/۴۵)	[e]۷±۵/۶۲ (۱۶/۲۲ ± ۱۱/۱۰)

a>b, p=۰/۰۴, a>c, p=۰/۰۲, e>d, p=۰/۰۱

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

تعداد تخمک‌های MII در گروه hMG1 (۱۵/۸۳±۷/۸۸) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه rFSH (p=۰/۰۴، ۶/۱۶±۳/۶) و uFSH (p=۰/۰۲، ۵±۳/۲۸) بود. تعداد تخمک‌های MI در بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت. در ضمن در هیچ یک از گروه‌ها تخمک نارس دیده نشد. به طور کلی، بهترین نتیجه از نظر تعداد کلی تخمک‌ها و درصد تخمک‌های MII مربوط به گروه hMG1 و ضعیف‌ترین نتیجه مربوط به گروه uFSH بود. هیچ‌گونه برتری بین گروه rFSH که یک داروی نوترکیب است، با دیگر گروه‌ها دیده نشد.

بحث

هر سیکل درمانی ART با تحریک تخمک‌گذاری شروع می‌شود. از زمان معرفی این داروها تا کنون داروهای متفاوتی به بازار عرضه شده است و همواره بحث‌های زیادی در مورد برتری این داروها وجود داشته است. جدیدترین نوع دارویی که به بازار معرفی شده FSH نوترکیب است و مطالعاتی در خصوص تأثیر این دارو بر نتایج سیکل‌های ART منتشر گردیده است. در مطالعه حاضر مشاهده شد که rFSH اثربخشی بیشتری نسبت به انواع FSH ادراری ندارد. Mohammed و همکاران در مطالعه کنترل شده‌ای uFSH و rFSH را با یکدیگر مقایسه کردند. این مطالعه نشان داد که هیچ یک از فاکتورهای ارزیابی شده در دو گروه، تفاوت معنی‌داری نداشت [۷]. Selman و همکاران در مطالعه خود FSH ادراری بسیار خالص شده را با rFSH مقایسه کردند. نتایج نشان داد که گروه uFSH نسبت به گروه rFSH به طور معنی‌داری دارای جنین‌های با کیفیت بود، گرچه جایگزینی و حاملگی در دو گروه تفاوتی نداشت. لذا این مطالعه uFSH را داروی مؤثرتری می‌داند [۹]. Huang و همکاران بلوغ تخمک‌های حاصله و پتانسیل بلوغ تخمک‌های GV پس از درمان بیماران با uFSH و rFSH را با یکدیگر مقایسه کردند. تعداد کل تخمک‌ها و تخمک‌های MII حاصله به طور چشم‌گیری در گروه uFSH بیشتر از گروه rFSH بود. تخمک‌های MII به دست آمده از rFSH دارای نرخ لقاح بهتر و میزان جایگزینی بیشتری بودند [۱۰]. اما، تعداد نمونه در مطالعه فوق کم بوده و فقط ۳۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در ضمن، در این مطالعه همه زوج‌ها از فاکتور مردانه رنج می‌بردند و با توجه به این نکته که کیفیت اسپرم نیز تأثیر زیادی بر روی نتایج ART می‌گذارد، کیفیت پارامترهای اسپرمی در دو گروه مقایسه نشده بود. Rahvon و همکاران uFSH و rFSH را در ۱۳۸۸ بیمار با یکدیگر مقایسه و مشخص نمودند که میزان حاملگی و جایگزینی در هر دو گروه یکسان است [۱۱]. Out و همکاران نیز در مطالعه خود با تعداد نمونه ۹۸۱ نفر، بیان کردند که در پروتکل بلند مدت، rFSH باعث به دست آمدن تخمک‌های بیشتر و جنین‌های با کیفیت شده است. ولی در این مطالعه نیز نتیجه نهایی یعنی میزان حاملگی و جایگزینی بین دو گروه مشابه بود [۱۲]. گرچه در مطالعه حاضر میزان لقاح، کیفیت جنین و میزان حاملگی بررسی نشد، ولی مشاهده گردید uFSH و rFSH در مورد تعداد تخمک‌های برداشت شده و میزان بلوغ تخمک‌ها تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. uFSH و rFSH هر دو دارای ۷۵ واحد FSH هستند. تنها تفاوت آن‌ها منبع برداشت FSH است. uFSH از ادرار زنان یائسه و rFSH از دودمان سلولی در محیط *in vitro* به دست می‌آید. در مطالعه حاضر مشاهده گردید که در موش آزمایشگاهی منبع برداشت هورمون FSH تأثیری بر

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

کارآیی و میزان برداشت تخمک ندارد. uFSH نسبت به rFSH داروی ارزان‌تری است و بنابراین اگر مصرف دو دارو نتیجه یکسانی داشته باشد، منطقی به نظر می‌رسد که از داروی ارزان‌تر استفاده شود تا هزینه درمان ناباروری با سیکل‌های ART کاهش یابد. البته باید توجه داشت که این مطالعه بر روی موش آزمایشگاهی انجام شده است. گرچه موش آزمایشگاهی مدل قابل قبولی در تحقیقات تولیدمثلی است، ولی به هر حال فیزیولوژی بدن موش و انسان متفاوت است. از طرفی در مطالعات انسانی انجام شده، گروه‌های مورد بررسی ممکن است همگن نباشند و از آن‌جا که عوامل مختلفی مثل سن، مدت ناباروری و علت ناباروری ممکن است روی نتیجه مطالعات تأثیر بگذارد، بنابراین لازم است مقایسه کارآیی این داروها در شرایط کنترل شده‌ای صورت بگیرد. لذا، این مطالعه با استفاده از مناسب‌ترین مدل حیوانی برای اولین بار در ایران انجام گرفت. اگر در مطالعه‌ای گسترده، تأثیرگذاری این داروها بر بیماران ناباروری که از نظر شرایط دموگرافیک یکسان هستند بررسی شود و نتیجه مشابه با مطالعه حاضر بدست آید، می‌توان استنباط کرد که استفاده از موش آزمایشگاهی می‌تواند روش خوبی برای کنترل کیفی داروهای محرک تخمک‌گذاری باشد.

یکی دیگر از داروهای مورد مطالعه hMG بود. hMG از ادرار زنان یائسه به دست می‌آید و دارای ۷۵ واحد FSH و ۷۵ واحد LH است. در مطالعه حاضر hMG از نظر تعداد کلی تخمک و تعداد تخمک بالغ MII نتیجه بهتری نسبت به rFSH داشت. بنابراین، در مطالعه حیوانی هیچ‌گونه برتری بین hMG و rFSH دیده نشد. گرچه باید اذعان نمود که rFSH باعث تحریک تخمک‌گذاری در تمام حیوانات آزمایشگاهی شده بود. در این راستا Kilani و همکاران در مطالعه‌ای hMG خالص شده را با FSH نوترکیب مقایسه کردند. در مطالعه آن‌ها مشاهده شد که دوره درمان و مقدار گنادوتروپین اگزوژن مورد نیاز برای رسیدن به سطوح فولیکولنوژنز در بیماران گروه hMG به طور چشم‌گیری کاهش یافته بود. این موضوع بر این نکته دلالت می‌کند که HP hMG (Highly Pure) فولیکولنوژنز را مؤثرتر از rFSH تحریک می‌کند [۱۳]. اخیراً، Coomarasamy و همکاران در مقاله خود مطالعاتی که rFSH را با hMG مقایسه کرده‌اند، مرور نمودند. شواهد دال بر این است که hMG در مقایسه با rFSH گزینه بهتری برای تحریک تخمک‌گذاری در پروتکل سرکوب‌گر بلند مدت است. نتایج آنها افزایش ۴٪ در میزان تولد در بیماران تحت درمان hMG را گزارش نمود [۱۴]. در مطالعه‌ای دیگر Yu و همکاران نیز در پروتکل بلند مدت hMG را با rFSH مقایسه کردند و نتایج مشابهی در دو گروه به دست آمد [۱۵]. این در حالی است که Imthurn و همکاران بیان کردند که در پروتکل کوتاه مدت کسر بالاتری از تخمک‌های MII در گروه rFSH نسبت به گروه hMG وجود دارد [۱۶]. شاید این تناقض به دلیل استفاده از دو نوع پروتکل متفاوت بلندمدت و کوتاه‌مدت باشد. در مطالعه‌ای دیگر Al-Inany و همکاران موارد مربوط به مقایسه انواع FSHهای ادراری و rFSH را مرور کرده بودند. در نهایت، اختلاف معنی‌داری بین میزان حاملگی کلینیکی به دست آمده از rFSH با انواع دیگر گنادوتروپین‌های ادراری (hMG, FSH-P, FSH-HP, uFSH) وجود نداشت. متا آنالیز این مقاله نشان داده که هیچ‌گونه برتری بین rFSH و دیگر داروها وجود ندارد[۶]. Bosch و همکاران، HP-hMG و rFSH را در گروه‌های ۱۴۰ تایی با یکدیگر مقایسه کردند. rFSH علی رغم

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

افزایش در تعداد تخمک، باعث افـزایش در میـزان لقـاح و تعداد جنین های به دست آمده برای ترانـسفر نـشده بـود. بنابراین، نتیجه نهایی تفاوتی نداشـت [۱۷]. ولـی Daya و همکـاران، ۱۸ مطالعـه trial را در مـورد مقایـسه rFSH و uFSH انجام دادند و بـه ایـن نتیجـه رسـیدند کـه rFSH داروی مـؤثرتری در مـورد نتـایج حـاملگی اسـت و مقـدار کمتری از این دارو نیاز است تا به همان سطوح E2 خـونی و تعداد تخمک حاصل شده دست یافت [۱۸]. او در سـال ۱۹۹۵ بیان کرد که FSH خالص شده و rFSH در مقایسه با hMG داروی مؤثرتری است و باعـث افـزایش در میـزان حاملگی مـی‌شـود [۱۹]. وی در مطالعـه دیگـری نیـز بـر استفاده از rFSH تأکید کرده و ادعای خود را مجدداً تکرار نمود [۲۰]. امـا Afnan، در مقایـسه داروی rFSH و hMG به این نتیجه رسید که hMG داروی مؤثرتری بوده و باعث افزایش حاملگی در زنان نابارور می‌شود [۲۱].

همان‌طور که ذکر شد، یکی از تفاوت‌های عمده rFSH و hMG وجود LH در hMG است. پیشنهاد شده است که وجود LH در تهیه گنادوتروپین‌ها احتمالاً تولید استرادیول و اندروژن را که نقـش مهمـی در بلـوغ تخمـک و تکـوین جنینی بـازی مـی‌کنـد، بهبـود بخـشد [۲۲]. هـم‌چنـین، پیشنهاد شده است کـه در بعـضی زنـان بـا گنـادوتروپین طبیعـی، پروتکـل Down Regulation GnRH-agonist باعث سرکوب LH شده و سنتز استرادیول کـافی را دچـار مشکل می‌کند. بنابراین، در این گونه موارد وقتـی پـس از پروتکـل Down Regulation GnRH-agonis از rFSH استفاده می‌شود احتمالاً غلظت بسیار پایین سرم LH روی نتیجه IVF تأثیر سوء می‌گذارد [۲۳]. حتی Westergaard پیشنهاد کرده است که سرکوب LH در پروتکل‌هایی که از FSH خالص استفاده می‌کننـد احتمـالاً منجـر بـه شـیوع بیشتر حاملگی ناموفق و فقـدان تولـد مـی‌شـود [۲۲]. در مطالعه حاضر که در مدل حیوانی انجام شـد نیـز مـشاهده گردیـد کـه حـضور LH در hMG تـأثیر سـوء بـر نتیجـه تحریک تخمک‌گذاری در مدل حیوانی ندارد و حتی باعـث برداشت درصد بیشتری از تخمک‌های بالغ MII می‌گردد و بنابراین نتیجه تحریک تخمک‌گذاری را بهبود مـی‌بخـشد. انتخاب داروی صـحیح بـرای همـه پروتکـل‌هـای درمـانی نکته‌ای ضـروری اسـت و بایـد دارویـی انتخـاب شـود کـه بهترین نتیجه از تجویز آن حاصل گردد، بنابراین توجه بـه قیمت نباید تنها دلیـل اسـتفاده یـا عـدم اسـتفاده از دارو باشد. ولی اگر چند نوع داروی مختلف اثربخـشی یکـسانی داشـته باشـند بایـد دو فـاکتور هزینـه مناسـب و حـداقل عوارض جانبی را در نظر گرفت، به ویژه ایـن کـه در ایـران هزینه داروها توسط شرکت‌های بیمه حمایت نمـی‌شـود و هزینه‌های درمان برای بسیاری از بیماران سنگین می‌باشد. در بین داروهای بررسی شده در این مطالعه، hMG داروی ارزان‌تری است. گرچـه نمـی‌تـوان در مـوش آزمایـشگاهی میزان عوارض جانبی را سنجید، ولی در هیچ یک از موارد، التهاب و آترزی تخمدان مشاهده نشد. از سوی دیگـر بایـد توجه نمود که مناسب‌ترین گنادوتروپین، دارویی است کـه باعث به دست آوردن بیشترین میـزان تخمـک MII شـود. چون در سـیکل‌هـای درمـانی ART (IVF و ICSI) فقـط تخمک‌هایی با مورفولوژی خوب که در مرحله MII باشـند، وارد سیکل درمان و مراحل لقاح می‌شوند و بقیه تخمک‌ها اعم از GV و MI و تخمک‌های با مورفولوژی بد دور ریخته می‌شوند. بنابراین در صورتی کـه اسـتفاده از hMG باعـث برداشت تخمک‌های با تعداد مناسب شود و درصد بالایی از تخمک‌ها در مرحله MII باشند، داروی مناسب‌تـری بـرای تحریک تخمک‌گذاری است. نتیجه‌گیـری قطعـی مـستلزم

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

انجام مطالعات بیشتری در بیماران نابارور است. مسئله دیگری که در این مطالعه می‌توان به آن اشاره کرد مقایسه داروی hMG با PMSG است. PMSG دارویی است که در مطالعات حیوانی از جمله موش، به عنوان داروی استاندارد تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌شود و معادل FSH اندوژن است. در این مطالعه PMSG در تحریک تخمک‌گذاری در موش نسبت به hMG برتری نداشت، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که در مطالعات تولیدمثلی در موش آزمایشگاهی می‌توان از hMG به جای PMSG استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

گنادوتروپین‌ها از لحاظ تعداد کلی تخمک‌های بدست آمده و بلوغ تخمک‌ها در موش آزمایشگاهی تأثیر یکسانی نداشتند. استفاده از hMG بهترین نتیجه را در مورد تعداد کلی تخمک‌ها و نیز درصد تخمک‌های MII داشت. هم چنین rFSH به عنوان گران‌ترین داروی موجود در بازار از نظر نتایج تفاوت معنی‌داری با بقیه داروها نداشت. جهت تعیین بهترین پروتکل در بیماران نابارور، مطالعات بالینی بیشتری پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از مشاورین آماری این تحقیق، سرکار خانم‌ها نسیم طبیب‌نژاد و فریماه شمسی قدردانی می‌کنند.

References

[1] Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy GM, Slater JM, et al. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984; 1(1): 3-23.

[2] Basil T. Ovulation induction. Published by Elsevier science. 2003; Vol: 18, pp: 305-13.

[3] Simoni M, Gromoll J, Nieschalge E. The follicle stimulating hormon receptor: biochemistry, molcular biology, physiology and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 739-73.

[4] Zafeiriou S, Loutradis D, Michalas S. The role of gonadotropins in follicular development and their use in ovarian induction protocols for assisted reproduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(2): 157–67.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

[5] Out HJ, Driessen SG, Mannaerts BM, Coelingh Bennink HJ. Rcombinat follicle-stimulating hormon (Follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. *Fertil Stril* 1997; 68(1): 138-42.

[6] Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 305-13.

[7] Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Iranquilli D, et al. Urinary follicle-stimulated hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. *Fertil Steril* 2006; 85(5): 1398-403.

[8] Khalili MA, Mojibian M, Sultan AM. Role of oocyte morphology on fertilization and embryo formation in assisted reproductive techniques. *Middle East Fertility Society Journal* 2005; 10: 1-6.

[9] Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E and El-Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle- timulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril* 2002; 78(5): 1061-7.

[10] Huang FJ, Lan KCh, Kung FT, Tsai MY, Chang SY. Human cumulus-free oocyte maturational profile and in vitro developmental potential after stimulation with recombinant versus urinary FSH. *Hum Reprod* 2004; 19(2): 306-15.

[11] Rahvon A, Lavery S, Aurell R, Trew G, Margara R, Winston R. Clinical experience with recombinant follicle stimulating hormone (FSH) and urinary FSH: a retrospective case-controlled analysis. *Fertil Steril* 2001; 75: 920-5.

[12] Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Bennink HJ. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10(10): 2534-40.

[13] Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognigni GE, Tabarelli C, Parmegiani L, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: Ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod* 2003; 18(6): 1194-99.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

[14] Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23(2): 310-5.

[15] Yu Ng EH, Lan Lau EY, Biu Yeung WS, Ho PCh. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001; 16(2): 319-25.

[16] Imthurn B, Macas E, Rosselli M, Keller PS. Nuclear maturity and oocyte morphology after stimulation with highly purified follicle stimulating hormone compared to human menopausal gonadotropine. *Hum Reprod* 1996; 11(11): 2387-91.

[17] Bosch C, Vidal E, Labarta C, Simon J, Remohi A, Pellicer A. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists-a randomized study. *Hum Reprod* 2008; 23: 2346-51.

[18] Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 711-4.

[19] Daya S, Gunby J, Hughes EG, CollinsJA, Sagle mA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil sterli* 1995; 64(2): 347-54.

[20] Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2207-15.

[21] Afnan M. Identifying real differences in live birth rates between HMG and rFSH in IVF. *Reprod Biomed Online* 2009;18(Suppl 2): 25-30.

[22] Westergaard LG, Erb K, Laursen SB, Rex S, Rasmussen PE. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in normogonadotropic women down regulated with a gonadotropin-releasing hormone agonist who were andergoing in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *Fertli Steril* 2001; 76(3): 543-9.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

[23] Fleming R, Rehka P, Deshpande N, Jamieson ME, Yates RW, Lyall H. Suppression of LH during ovarian stimulation: effects differ in cycles stimulated with purified urinary FSH and recombinant FSH. *Hum Reprod* 2000; 15(7): 1440-5.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]

Comparing the Effects of Urinary and Recombinant Gonadotoropin Drugs Using Animal Model

M.A. Khalili[1], A. Agha-Rahimi[2], S.M. Miresmaili[3]

Received: 18/10/09 Sent for Revision: 15/12/09 Received Revised Manuscript: 19/01/10 Accepted: 07/02/10

Background and Objectives: Ovarian stimulation regimens usually include application of either urinary or recombinant gonadotropins. The aim of this study was to compare the effects of four different types of ovulation induction drugs, which were manufactured by different drug companies, and PMSG as an ovulation induction drug in laboratory animals.

Materials and Methods: Thirty, 8-week old, *NMRI* mice, were superovulated with 10 IU PMSG (I.P. injection) in the control group. hMG1, hMG2, uFSH and rFSH were used for the study group. Total number of oocytes, grade of maturity, and morphology were evaluated microscopically.

Results: The total number of retrieved oocytes was insignificant in the different groups, but the number of MII oocytes in hMG1 (15.83±7.88)was significantly higher than rFSH (6.16±3.60, p= 0.04) and uFSH (5±3.28, p=0.02). Also, the number of degenerated oocytes in PMSG (7±5.62) was significantly higher than uFSH (0) group (p=0.01).

Conclusion: The ovulation induction drugs from different companies had variable effects on the total number and maturity of the oocytes in mice. Administration of hMG1 showed the best results on the proportion and quantity of MII oocytes. Generally, rFSH did not show any advantages over other drugs.

Key words: Ovulation Induction, Recombinant Gonadotropins, Urinary Gonadotropins, Mice

Funding: This study was funded by Shahid Sadoughi University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Shahid Sadoughi University of Medical Science approved the study.

1- Associate Prof., Dept of Anatomy, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
(Corresponding Author) Tel: (0351) 8247085, Fax: (0351) 8247087, E-mail: khalili59@hotmail.com
2- Master of Science, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
3- Academic member, Yazd- ACECR Higher Education Institute, Yazd, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-01-03]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.1.8.1]