Өндгөвчний хариу үйлдэл сул, үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд өндгөвчний сэдээлтийн үр дүнг харьцуулсан дүн

Л.Амарзаяа[1,3], Р.Хадбаатар[3], Т.Эрхэмбаатар[2], З.Баярцогт[3], О.Хулан[3], Б.Жаргалсайхан[1]*

[1]АШУҮИС, АУС, Эх барих, эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим
[2]Нийслэлийн Өргөө Амаржих газар
[3]Юнимед Интернейшнл эмнэлэг
Цахим шуудан: amarzaya.gyn@gmail.com, Утас: 99995460

Түлхүүр үг:

Үр шилжүүлэн суулгалт
Үргүйдэл
Өндгөвчний сэдээлт
Эмнэлзүйн жирэмслэлтийн хувь

Товч утга:

Үндэслэл: Орчин үед агонист, антагонист аргуудын үр дүн, давуу ба сул тал, хувьхүндтохирохбайдлыгсудалсанцөөнгүйсудалгаа, шинжилгээний аажлууд хийгдсээр байгаа ч өндгөвчний хариу үйлдэл сул эмэгтэйчүүдэд аль арга үр дүнтэй болох нь тулгамдсан асуудал хэвээр байна. **Зорилго:** Үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд хамрагдсан, өндгөвчний хариу үйлдэл сул, үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд өндгөвч сэдээх ГнЧД-урт агонист, ГнЧД-антагонист протоколуудын үр дүнг харьцуулан судлах. **Арга, аргачлал:** Бид Юнимед Интернейшнл эмнэлэгт үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд 2023-2024 оны хооронд хамрагдсан эмэгтэйчүүдээс өндгөвчний сул хариу үйлдэлтэй тохиолдлуудыг Болонья-н шалгуураар сонгож 114 эмэгтэйг судалгаанд хамруулав. Ингэхдээ ГнЧД-урт агонист протоколоор 56, ГнЧД-антагонист протоколоор 58 эмэгтэйд өндгөвчний сэдээлт хийж, эмнэлзүйн жирэмслэлтийн хувиар анхдагч үр дүнг, өндгөн эсийн тоо, өндгөвчний сэдээлтийн үзүүлэлтүүд болон үр хөврөлийн чанараар хоёрдогч үр дүнг тооцов. **Үр дүн:** ГнЧД-урт агонист бүлгийг ГнЧД-антагонист бүлэгтэй харьцуулан судлахад өндгөвчийг сэдээх хугацаа урт (10.0±0.7 vs. 9.0±0.5 хоног, p<0.01), сэдээлтэнд хэрэглэсэн гонадотропин тарилгын тун их (3219.7±199.0 О.У.Н vs. 2779.2±325.4 О.У.Н, p<0.01) байлаа. ГнЧД-урт агонист бүлэгт өндгөвчний мэдрэмтгий байдлын индекс (1.13±0.4 vs. 1.34±0.56, p=0.026) бага, фолликулын боловсролтын түвшин (68.9%±11.8%, 40.7%±10.9%, p<0.01) өндөр байгаа хэдий ч өндгөн эсийн тоо, үр тогтолтын хувь, чанартай үр хөврөлийн тоо хоёр бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. Эмнэлзүйн жирэмслэлтийн үр дүн ГнЧД-урт агонист бүлэгт 7.14%, ГнЧД-антагонист бүлэгт 10.3% байв. **Дүгнэлт:** Өндгөвчний сул хариу үйлдэлтэй эмэгтэйчүүдэд үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд ГнЧД антагонист протоколоор өндгөвч сэдээх нь ГнЧД урт агонист бүлэгтэй харьцуулахад сэдээлтийн үр дүн ялгаатай хэдий ч, жирэмслэлтийн хувь ойролцоо байна. Жирэмслэлтийн үр дүнд аль ч арга нь тодорхой давуу талыг харуулаагүй тул сэдээлтийн сонголтыг өвчтөний өвөрмөц хүчин зүйл дээр үндэслэн хувь хүн бүрт ялгаатай сонгож болох юм.

Үндэслэл: Өндгөвчийг сэдээх аргын тусламжтайгаар хангалттай тооны өндгөн эсийг гарган авах нь үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ үр дүнтэй болоход нөлөөлөх суурь хүчин зүйлсийн нэг юм[1]. Өндгөвчийг хяналттай сэдээхэд үзүүлэх хариу үйлдлийн байдлыг эмнэлзүйд сул, хэвийн, хэт хариу үйлдэлтэй гэж ангилдаг байна[2-3]. Үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ (ҮШСЭ)-нд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийг сэдээхэд сул хариу үйлдэл үзүүлэх байдал 9-25%-ийн тархалттай болохыг судлаачид тогтоосон байна[4]. Өндгөвчний хариу үйлдэл сул эмэгтэйчүүдэд хангалттай тооны фолликул томорч хөгжихгүй байх, улмаар сэдээлт цуцлагдах эсвэл өндгөн эс хэт цөөн тоотой үүсэх нь жирэмслэлт, амьд төрөлтийн түвшин

буурахад нөлөөлөх үндсэн хүчин зүйл болдгийг судлаачид тэмдэглэсэн байна[5-6]. Өнөө үед нөхөн үржихүйд туслах технологи хөгжсөнөөр байгалийн мөчлөгт үр шилжүүлэн суулгах аргыг халж, өндгөвч сэдээх эмчилгээ нэвтэрсэн. Өндгөвчийг сэдээх эмчилгээний үр дүнд олон фолликулууд зэрэг томорч, хөгжсөнөөр эстрадиолын хэмжээ хурдацтай нэмэгдэн, лютейнжүүлэгч даавар (ЛД)-ын хугацаанаас өмнөх өсөлт үүсэх нөхцөл бүрддэг. ЛД-ын түвшин цусанд ихэссэн ч фолликулын өсөлт, өндгөн эсийн хөгжил хангалттай гүйцээгүй нөхцөлд үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ үр дүнгүй болох эрсдэлтэй байдаг. Ийм учир гонадотропиныг чөлөөлөгч даавар (ГнЧД)-ын өнчин тархинд өгч буй дохиоллыг хориглох үйлдэл бүхий ГнЧД агонист, антагонист бэлдмэлүүдийг хэрэглэснээр ЛД-ын хугацаанаас урьтсан өсөлтийг хянах, өндгөвчний сэдээлтийг үр дүнтэй явуулах боломжтой юм[7-8]. ГнЧД агонист бэлдмэлүүд ГнЧД-ын хүлээн авууртай холбогдон өнчин тархийг аажмаар мэдрэг бус болгосноор өндгөвчний сэдээлтийн явцад фолликулын хөгжил гүйцэх хүртэл ЛД, прогестероны түвшинг тогтвортой бага түвшинд барьснаар хангалттай тооны өндгөн эс боловсрох нөхцлийг хангадаг байна. Харин ГнЧД антагонист бэлдмэлүүд дотоод гонадотропиноос өрсөн ГнЧД-ын хүлээн авууртай холбогдсоноор ЛД-ын үйлдлийг хориглодог[9-11]. Орчин үед агонист, антагонист аргуудын үр дүн, давуу ба сул тал, хувь хүнд тохирох байдлыг судалсан цөөнгүй судалгаа, шинжилгээний ажлууд хийгдсээр байгаа ч өндгөвчний хариу үйлдэл сул эмэгтэйчүүдэд аль арга үр дүнтэй болох нь тулгамдсан асуудал хэвээр байна.

Монгол улсын эрүүл мэндийн салбарт нөхөн үржихүйд туслах технологи харьцангуй шинэ салбар юм. ҮШСЭ, ялангуяа өндгөвчний хариу үйлдэл сул, үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд чиглэсэн судалгааны ажил хомс хийгдсэн байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд хамрагдсан, өндгөвчний хариу үйлдэл сул, үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдэд өндгөвч сэдээх ГнЧД-урт агонист, ГнЧД-антагонист протоколуудын үр дүнг харьцуулан судлах

Арга, аргачлал: Энэхүү эмнэлзүйн туршилт судалгаанд Юнимед Интернейшнл эмнэлгийн үр шилжүүлэн суулгах төвд 2023 оны 10 сараас 2024 оны 8 сар хүртэл үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ хийлгэсэн 114 үргүйдэлтэй эмэгтэйг хамруулав. Бид өндгөвчний хариу үйлдэл сул эмэгтэйчүүдийг “Болонья-н шалгуур”-н дагуу доорх үзүүлэлтүүдээс 2 ба түүнээс дээш шаардлагыг хангаж буй эмэгтэйүүдийг хамруулав[12]. Үүнд: 1. Эмэгтэйн нас 40 ба түүнээс дээш, эсвэл өндгөвчний нөөц буурах эрсдэлтэй 2. Өндгөвчний нөөц тодорхойлох шинжилгээний үзүүлэлтүүд буурсан (АМД<0.5-1.1нг/мл, СФТ<5-7) 3. Өмнө нь хийлгэсэн өндгөвчний стандарт сэдээлтээр 3 ба түүнээс цөөн өндгөн эс гарсан.

Судалгааны хасах шалгуур: 1. Өндгөвчний нөөц хэвийн (АМД≥1.2ng/ml, СФТ 8–20, ФСД≤10 О.У.Н/l); 2. Эмэгтэй дотоод шүүрлийн эмгэгтэй (ОУӨХШ, бамбайн эмгэгүүд, гиперпролактинеми); 3. ҮШСЭ-ний үр дүнд нөлөөлж болох эмгэгтэй (Эндометриоз III-IV зэрэг, леймиом, аденомиоз, гидросальпингит гэх мэт); 4. Эрэгтэй үргүйдэл; 5. Хөлдөөж гэсгээсэн үр хөврөл шилжүүлэн суулгах; 6. Тээгч эхэд үр хөврөл шилжүүлэн суулгах; 7. Бэлгийн эсүүдийг донороос авсан; 8. Зуршмал зулбаа (2 ба түүнээс дээш); 9. Өмнөх ҮШС эмчилгээ үр дүнгүй болсон (2 ба түүнээс дээш удаа); 10. БЖИ≥30 кг/м²; 11. Хорт хавдар

ГнЧД урт агонист протокол: Өндгөвчний хариу үйлдэл сул үргүйдэлтэй 56 эмэгтэйчүүдэд ГнЧД агонист (Бусерелин 0.15 мг) бэлдмэлийг өмнөх биений юмны шар биеийн дунд үе (биений юмны 21 дэх хоногоос)-ээс эхлэн өдөрт 3 удаа, хоёр хамарт тус бүр нэг нэг удаа цацуулав. Хамрын цацлагыг өндгөн эсийн гадагшлалт эхлүүлэх тарилга (Triggering ovulation) тарих хүртэл үргэлжлүүлэв. Эмэгтэйн биений юмны 3 дахь өдрөөс эхлэн ЛД<5 О.У.Н/мл, эстрадиол<0.05 нмоль/л үед рекомбинант фоллитропин (Follitrope, LG Chem, БНСУ)-г эмэгтэйн нас, өндгөвчний нөөц, өндгөвчний хариу үйлдлийн үзүүлэлтээс хамаарч тунг тооцон (75-375 О.У.Н), арьсан дор тарив.

ГнЧД антагонист протокол: Өндгөвчний хариу үйлдэл сул, үргүйдэлтэй 58 эмэгтэйд биений юмны 2 эсвэл 3 дахь өдрөөс эхлэн рекомбинант фоллитропин (Follitrope, LG Chem, БНСУ)-ыг эмэгтэйн нас, өндгөвчний нөөц, өндгөвчний хариу үйлдлийн үзүүлэлтээс хамаарч тунг тооцон (75-375 О.У.Н), арьсан дор тарив. Өндгөвчний сэдээлтийн 6-7 дахь хоногт давамгайлагч фолликулын хэмжээ 14 мм-ээс дээш хэмжээнд хүрэхэд ГнЧД антагонист Цитрореликсын ацетат (Cetrotide, Merck, Germany) 0.25 мг тунгаар өдөр бүр арьсан дор тарив.

Өндгөвчний сэдээлтийн хоёр бүлэгт уутанцрууд томорч, сэдээлт хангалттай болох шалгуур (18 мм ба түүнээс дээш хэмжээтэй 2 фолликул, эсвэл 17 мм ба түүнээс дээш хэмжээтэй 3 фолликул үүсэх)-ыг үндэслэн фолликулын хөгжлийг гүйцээх, өндгөн эс гадагшлалтыг дэмжих зорилгоор хорионгонадотропин (HCG IVF-C, LG Chem, БНСУ) 5000-10000 ЕД тунгаар булчинд тарив.

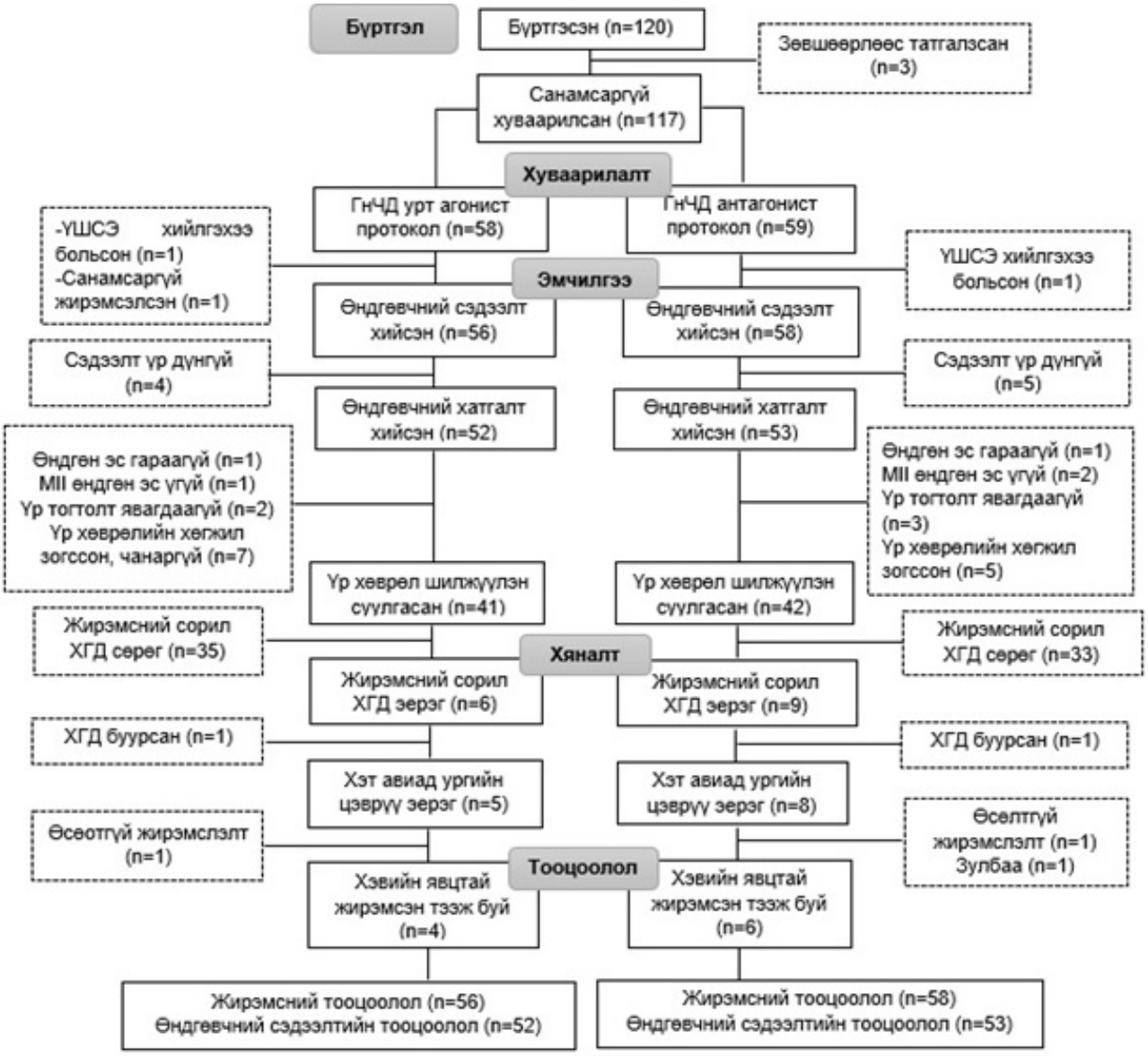
Өндгөвчинд хатгалт хийж фолликулын шингэнийг соруулах, *үр хөврөлийг эхийн умайд шилжүүлэн суулгасан аргачлал*: Өндгөн эс гадагшлуулах тарилга тарьснаас 36 цагийн дараа судсаар унтуулгын дор өндгөвчинд Oocyte single lumen 17 gauge, Origio *зүү ашиглан* хатгалт хийж, фолликулын шингэнийг вакум пампаар соруулав. Өндгөн эсийн цитоплазмд эр бэлгийн эсийг тарьж оруулах аргаар үр тогтоолтыг хийв. Үр хөврөлийн хуваагдлын 4 эсвэл 5 (96-120 цаг) дахь хоногт эхийн умайд шилжүүлэн суулгаж үтрээний прогестерон гель (Crinone, Merck)-р шар биеийг дэмжиж, дидрогестерон (Duphaston, 10 мг) өдөрт 2 удаа уулгав.

Үр дүнг тооцсон аргачлал: Судалгааны анхдагч үр дүнг эмнэлзүйн жирэмслэлтээр тооцож, хэт авиан шинжилгээнд ургийн цэврүү тодорхойлогдсон нийт тохиолдлуудыг эмнэлзүйн жирэмслэлт гэж үзэв. Өндгөн эсийн тоо, өндгөвчний сэдээлтийн

үзүүлэлтүүд, чанартай үр хөврөлийн тоо зэргийг хоёрдогч үр дүнд тооцов. Үр хөврөлийг эхийн умайд шилжүүлэн суулгаснаас 12-13 хоногийн дараа эхийн цусанд хорион гонадотропин дааврын хэмжээ 100mU/l ба түүнээс дээш тохиолдолд биохимийн жирэмслэлт гэж үзэв.

Бид судалгааны үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS-21.0 программ ашиглан тооцоолов. Үр дүнгийн тоон хувьсагчдын дундаж утга, стандарт хазайлт, давтамж, хувийг тооцоолж, чанарын үзүүлэлтүүдийг хи-квадрат тестийг ашиглан $p<0.05$ үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гэж үзэв.

Бид энэхүү судалгааг АШУҮИС-ын Судалгааны ёсзүйн хяналтын хорооны 2022 оны 11 сарын 18-ны өдрийн хуралдаанаар хэлэлцүүлж, судалгааг эхлүүлэх ёсзүйн зөвшөөрөл авч, хийж гүйцэтгэв.



Зураг 1. Судалгаанд хамрагдагсдын ГнЧД урт агонист болон ГнЧД антагонист бүлгийн судалгааны бүдүүвч (CONSORT диаграм)

Үргүйдэлтэй 120 эмэгтэй эмчилгээнд хамрагдсанаас 3 эмэгтэй судалгаанд оролцохоос татгалзаж, 117 тохиолдлыг ГнЧД урт агонист (n=58), ГнЧД антагонист (n=59) 2 бүлэгт зорилтот түүврийн аргаар хуваарилав (Зураг 1).

Үр дүн: Бидний судалгаанд 28-44 насны, нийт 114 эмэгтэй хамрагдсан. Үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдийн дундаж нас ГнЧД агонист бүлэгт 39.7±2.4, ГнЧД антагонист бүлэгт 39.6±2.7 байв. Насны бүтцийг судлахад өндгөвчний сул хариу үйлдэлтэй 40-с дээш настай эмэгтэйчүүд 62.3%, 34 ба түүнээс доош настай эмэгтэйчүүд 6.1% нь байв. Эмэгтэйчүүдийн дундаж нас, БЖИ, тамхи таталтын байдал, эндометриоз, үргүйдлийн хэлбэр, үргүйдлийн үргэлжилсэн хугацаа, урьд нь хийлгэсэн өндгөвчний мэс заслын тоо зэрэг судалгааны үр дүнг төөрөгдүүлэх хүчин зүйлсээр 2 бүлэгт ижилсүүлэлт хийв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий үзүүлэлтүүдийг ГнЧД агонист, ГнЧД антагонист бүлгүүдээр харьцуулсан дүн

Үзүүлэлт	Нийт (114)	ГнЧД урт агонист (n=56)	ГнЧД антагонист (n=58)	P утга
Нас (Жилээр)	39.7±2.6	39.7±2.4	39.6±2.7	
≤34	7 (6.1%)	3 (5.4%)	4 (6.9%)	*0.87*
35-39	36 (31.6%)	17 (30.4%)	19 (32.8%)	
40≤	71 (62.3%)	36 (64.3%)	35 (60.3%)	
БЖИ (кг/м^2)	25.2±3.9	25.2±3.98	25.1±3.8	0.84
Тамхи татдаг эсэх (%)	9 (16.1%)	9 (16.1%)	9 (15.5%)	*0.87*
Эндометриоз (%)	29 (25.5%)	14 (25%)	15 (25.8%)	*0.73*
Эндометриома (%)	14 (12.3%)	7 (12.5%)	7 (12.1%)	*0.76*
Өндгөвчний мэс засал (%)	24 (21.1%)	13 (23.2%)	11 (18.9%)	*0.92*
Үргүйдлийн хугацаа (жил)	6.8±4.6	7.6±4.8	5.9±4.4	*0.067*
Үргүйдлийн хэлбэр				
Анхдагч	21 (18.4%)	10 (17.9%)	11 (19%)	*0.88*
Хоёрдогч	93 (81.6%)	46 (82.1%)	47 (81%)	
Өндгөвчний нөөцийн маркерууд				
АМД (нг/мл)	0.79±0.20	0.78±0.19	0.79±0.21	*0.63*
СФТ (тоо)	6.3±1.15	6.3±1.2	6.2±1.1	*0.84*
ФИД (О.У.Н/ml)	9.55±0.74	9.53±0.79	9.58±0.69	*0.70*

Өндгөвчний сэдээлтийн үр дүн: ГнЧД урт агонист бүлгийг ГнЧД антагонист бүлэгтэй харьцуулахад өндгөвчний сэдээлтийн хугацаа урт байгаа (10.0±0.7vs.9.0±0.5 хоног, p<0.01) нь протоколуудын хооронд өндгөвчний хариу үйлдлийн байдал ялгаатай байгааг харуулж байна. Гонадотропины нийт зарцуулагдсан тун ГнЧД урт агонист бүлэгт (3219.7±199.0 О.У.Н), ГнЧД антагонист бүлэгтэй (2779.2±325.4 О.У.Н) харьцуулахад мэдэгдэхүйц их буюу экзоген гонадотропины хэрэгцээ (p<0.01) их байгаа нь тодорхойлогдлоо.

Өндгөн эс гадагшлалтын өмнөх (16 мм ба түүнээс дээш хэмжээтэй) фолликулуудын дундаж тоо ГнЧД урт агонист бүлэгт антагонист бүлгээс өндөр (5.4±1.2.v4.9±1.1, p=0.021) ба ялгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байгаа нь тодорхойлогдлоо. Өндгөвчний хариу үйлдэл үр дүнгүйн улмаас сэдээлт цуцлагдах нь хоёр бүлгийн хооронд ижил байсан (7.1%.v 8.6%, p=0.77). Энэ нь өндгөвчний сэдээлтэнд үзүүлэх хариу үйлдэл ялгаатай хэдий ч цуцлагдах тохиолдол протоколуудын хооронд ижил байгааг илэрхийлж байна.

Өндгөвчний мэдрэмтгий байдлын индекс (OSI) ГнЧД урт агонист бүлэгт ГнЧД антагонист бүлэгтэй (1003.7±464.6 .v 833.9±296.5, p=0.03) харьцуулахад статистик ач холбогдлын түвшинд хамааралтай байна. Түүнчлэн, уутанцраас өндгөн эс гарах эсэх, өндгөвчний чадамжийн гол үзүүлэлт болох фолликулын боловсролтын түвшин (FORT) ГнЧД урт агонист бүлэгт өндөр байна (68.9±11.8.v40.7±10.9, p<0.01). Судалгааны эдгээр үр дүнгүүд гонадотропины хэрэгцээ их байгаа ч ГнЧД урт агонист протоколын үед өндгөвчний хариу үйлдэл сайн байгааг илэрхийлж байна.Өндгөвчний хатгалтаар авсан өндгөн эсийн тоо (3.59±1.16vs.3.58±1.11; p=0.96), бүрэн боловсорсон өндгөн эсийн тоо, үр тогтолтын хувь зэрэг үзүүлэлт нь бүлгүүдийн хооронд мэдэгдэхүйц статистик ялгаа ажиглагдсангүй (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Өндгөвчний сэдээлтийн үр дүнгийн ялгааг ГнЧД урт агонист, ГнЧД антагонист бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

Үзүүлэлт	Нийт (105)	ГнЧД урт агонист (n=52)	ГнЧД антагонист (n=53)	P утга
Өндгөвч сэдээсэн хугацаа, хоног	9.5±0.8	10.0±0.7	9.0±0.5	***<0.01***
Гонадотропины нийт тун, О.У.Н	2997.4±348.3	3219.7±199.0	2779.2±325.4	***<0.01***
Өндгөн эс гадагшлалтын өмнөх фолликулын тоо	5.1**±1.**1	5.4±1.2	4.9±1.1	***0.021***
Өндгөвчний хатгалтаас өмнө сэдээлт цуцлагдсан (%)	9 (7.9%)	4 (7.1%)	5 (8.6%)	*NS*
Өндгөвчний мэдрэмтгий байдлын индекс (OSI), тоо	1.23±0.49	1.13±0.4	1.34±0.56	***0.026***
Фолликулын боловсролтын түвшин (FORT), %	54.6±18.1	68.9±11.8	40.7±10.9	***<0.01***
Нийт өндгөн эсийн тоо	3.59±1.16	3.59±1.22	3.58±1.11	*NS*
Бүрэн боловсорсон өндгөн эсийн тоо	2.67±1.11	2.68±1.18	2.67±1.05	*NS*

Үр шилжүүлэн суулгалтын үр дүн: Өндгөн эсийн цитоплазмд эр бэлгийн эсийг тарьж оруулах замаар үр тогтооход үр тогтолтын хувь ГнЧД урт агонист бүлэгт 73.9%±31.2%, харин ГнЧД антагонист бүлэгт 80.8%±26.4% буюу харьцангуй өндөр байсан ч статистик ач холбогдлын түвшинд хамааралгүй байна (p=0.23). Чанартай үр хөврөлийн тоо, болон шилжүүлэн суулгасан үр хөврөлийн тоо хоёр бүлэгт адил (p=0.05) байсан нь өндгөвчний сэдээлтийн үзүүлэлтүүд ялгаатай байсан ч үр хөврөлийн эцсийн үр дүн ижил хэвээр байгааг харуулж байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Үр шилжүүлэн суулгалтын үр дүнг ГнЧД урт агонист, ГнЧД антагонист бүлгүүдэд тодорхойлсон дүн

Үзүүлэлт	Нийт (105)	ГнЧД урт агонист (n=52)	ГнЧД антагонист (n=53)	P утга
Үр тогтолтын хувь (%)	77.4±29.0	73.9±31.2	80.8±26.4	*NS*
Үр хөврөл шилжүүлэн суулгалт хүрсэн цикл (%)	83 (72.8%)	41 (73.2%)	42 (72.4%)	*NS*
Чанартай үр хөврөлийн тоо	2.1±0.67	2.02±0.61	2.17±0.73	*NS*
Шилжүүлэн суулгасан үр хөврөлийн тоо	1.96±0.63	1.95±0.59	1.97±0.68	*NS*
Хөлдөөсөн үр хөврөлийн тоо	0.08±0.39	0.05±0.31	0.11±0.45	*NS*
Биохимийн жирэмслэлт (%)	15 (13.2%)	6 (10.7%)	9 (15.5%)	*NS*
Эмнэлзүйн жирэмслэлт (%)	10 (8.8%)	4 (7.14%)	6 (10.3%)	*NS*

Биохимийн жирэмслэлт ГнЧД урт агонист бүлэгт 10.7%, ГнЧД антагонист бүлэгт 15.5% (p>0.05) байсан бол эмнэлзүйн жирэмслэлт ГнЧД урт агонист бүлэгт 7.14%, ГнЧД антагонист бүлэгт 10.3% байгаа нь тодорхойлогдлоо (p>0.05).

Хэлцэмж: Бид энэхүү судалгаагаар үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээ хийлгэж буй, өндгөвчний сул хариу үйлдэлтэй гэж оношлогдсон Монгол эмэгтэйчүүдийн ГнЧД урт агонист болон ГнЧД антагонист аргаар өндгөвч сэдээсэн хоёр протоколын эмнэлзүйн судалсан үр дүнгээ гадаадын болон дотоодын судлаачдын үр дүнтэй харьцуулан судаллаа. Бидний судалгаагаар ГнЧД урт агонист протоколын үед фолликулын өсөлт, хөгжил илүү удаан үргэлжилж байгаа нь Sunkara SK (2014) нарын судалгааны ажлын үр дүнтэй дүйж байна[13]. Bavarsadkarimi M (2022) нарын судалгаагаар өндгөвчний сул хариу үйлдэлтэй эмэгтэйчүүдэд сэдээлт цуцлагдах байдал, сэдээлтийн үргэлжилсэн хоног болон өндгөн эсийн тоонд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна гэсэн бол биднийхээр өндгөвчний сэдээлтийн үргэлжилсэн хоног ГнЧД-ын урт агонист бүлэгт урт байгаа нь эдгээр судлаачдын үр дүнгээс ялгаатай байлаа[14]. Griesenger (2006) нарын судалгаагаар өндгөвчний хариу үйлдэл сул эмэгтэйчүүдэд ГнРД-н антагонист бүлэгт ГнРД урт агонист бүлгээс илүү олон өндгөн эс гарган авсан байсан бол бидний судалгаагаар нийт өндгөн эсийн тоо болон бүрэн боловсорсон өндгөн эсийн тоонд ялгаатай байдал тодорхойлогдсонгүй[15].

Braga D (2024) нарын судалгаагаар ГнРД урт агонист протоколын үед фолликулын боловсролтын түвшин (FORT) мэдэгдэхүйц их байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо үр дүнтэй байлаа[16]. Энэ нь ГнРД урт агонист протокол хэрэглэхэд фолликул бүрэн боловсорч, өндгөн эс боловсроход илүү үр дүнтэй нөлөөлдгийг харуулж байна.

ГнРД урт агонист, ГнРД антагонист протоколуудын үед сэдээлт цуцлагдах тохиолдол, үр тогтолтын хувь, үр хөврөлийн чанар зэрэг үзүүлэлтүүдэд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан нь өндгөвчний хариу үйлдэл харилцан адилгүй байсан ч үр хөврөлийн болон жирэмсний эцсийн үр дүнд төдийлөн нөлөөлдөггүй гэсэн мета-анализ судалгааны үр дүнтэй бидний судалгааны үр дүн мөн дүйж байна[17]. ГнРД урт агонист, ГнРД антагонист протоколуудын хооронд жирэмсний үр дүнд мэдэгдэхүйц ялгаагүй байгаа нь аль ч протокол өндгөвчний хариу үйлдэл сул, ахимаг насны эмэгтэйчүүдэд жирэмслэлтийн түвшинг сайжруулахад тодорхой давуу тал болдоггүйг харуулж байна.

Судалгааны хязгаарлагдмал тал: Бидний судалгааны шалгуур шинэ үр хөврөл шилжүүлэн суулгах гэсэн заалтаар хязгаарлагдаж, хөлдөөж гэсгээсэн үр хөврөл шилжүүлэн суулгах эсвэл нөхөн үржихүйд туслах бусад технологийн үр дүнгүүдийг тооцоогүй болно. Бид төөрөгдүүлэгч хүчин зүйлсийг хянахын тулд хэд хэдэн ижилсүүлэх үзүүлэлтүүдийг судалгаанд оруулсан боловч эмчилгээний үр дүнд нөлөөлж болзошгүй өвчтөний стрессийн түвшин, амьдралын хэв маягийн хүчин зүйлүүд зэрэг бусад хувьсагчдыг тооцоогүй болно.

Дүгнэлт: Өндгөвчний сул хариу үйлдэлтэй эмэгтэйчүүдэд үр шилжүүлэн суулгах эмчилгээнд ГнЧД антагонист протоколоор өндгөвч сэдээх нь ГнЧД урт агонист бүлэгтэй харьцуулахад сэдээлтийн үр дүн ялгаатай хэдий ч, жирэмслэлтийн хувь ойролцоо байна. Жирэмслэлтийн үр дүнд аль ч арга нь тодорхой давуу талыг харуулаагүй тул сэдээлтийн сонголтыг өвчтөний өвөрмөц хүчин зүйл дээр үндэслэн хувь хүн бүрт ялгаатай сонгож болох юм.

Талархал: Энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн Юнимед Интернейшнл эмнэлгий болон АШУҮИС, АУС-ын эх барих, эмэгтэйчүүд судлалын тэнхимийн хамт олонд талархал илэрхийлье

Ном зүй:

1. *Zhuang J, Li H, Li X, Tian D, Yang D, Zhu M. The incidence of unexpected poor ovarian response in Chinese young women. Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(7): e14379.*
2. *Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD004379.*
3. *Kamble L, Gudi A, Shah A, Homburg R. Poor responders to controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilisation (IVF). Hum Fertil (Camb). 2011 Dec;14(4):230-45.*
4. *Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzi TB, Tarlatzis BC. Evidence-based management of poor ovarian response. Ann N Y Acad Sci. 2010 Sep; 1205:199-206.*
5. *Polyzos NP, Corona R, Van De Vijver A, et al. Corifollitropin alfa followed by hpHMG in GnRH agonist protocols. Gynecol Endocrinol 2015; 31: 885–890.*
6. *Zhang Y, Zhang C, Shu J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. Hum Reprod Update 2020; 26: 247–263.*
7. *Huirne JA, Lambalk CB. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. Lancet (London, England). (2001)*
8. *Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. Drugs. (2004)*
9. *Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using buserelin and gonadotropins. Lancet (London, England). (1984)*
10. *Pacchiarotti A, Selman H, Valeri C, Napoletano S, Sbracia M, Antonini G, et al. Ovarian stimulation protocol in IVF: an upto-date review of the literature. Curr Pharm Biotechnol. (2016) 17:303–15.*
11. *Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist vs. GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reprod Biol Endocrinol. (2012) 10:26.*
12. *Anna Pia Ferraretti, Luca Gianaroli, The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision? Human Reproduction, Volume 29, Issue 9, 1 September 2014, Pages 1842–1845*
13. *Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2014 Jan;101(1):147-53.*
14. *Bavarsadkarimi M, Omidi S, Shahmoradi F, Heidar Z, Mirzaei S. Comparison of two ovarian stimulation protocols among women with poor response: A randomized clinical trial. Eur J Transl Myol. 2022 Jul 6;32(3):10634.*
15. *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 Nov;13(5):628-38.*
16. *Braga D, Setti A, Morishima C, Iaconelli A, Borges E. Understanding the implications of follicular output rate (FORT) and follicle to oocyte index (FOI) on human embryo morphokinetics. Journal of IVF-Worldwide. 2024;2(1):1-11.*
17. *Xiao JS, Su CM, Zeng XT, Huang HF, Xiao Y, Mo XF. Effects of GnRH agonist versus GnRH antagonist protocols on IVF/ICSI outcomes in poor ovarian responders: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2013;30(5):607-15.*

Comparison of different ovarian stimulation in poor responders

Amarzaya L[1,3], Khadbaatar R[3], Erkhembaatar T[2], Bayartsogt Z[3], Khulan O[3], Jargalsaikhan B[1]

[1,3]Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, MNUMS
[2]The First Maternity Hospital
[3]Unimed International Hospital
E-mail: amarzaya.gyn@gmail.com, Tel: +976-99995460

Background: The adequate retrieval of oocytes is one of the fundamental factors contributing to the success of IVF treatment. Clinically, the effectiveness of controlled ovarian stimulation is dependent on ovarian response, which can be classified as poor, normal, or hyper-response. The prevalence of poor responders among all IVF patients ranges from 9% to 25%. As a result of ovarian stimulation, multiple follicles are enlarged, resulting in a rapid increase in estradiol levels and conditions for premature LH surges in IVF. Two gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs, GnRH agonist and GnRH antagonist, have been used to solve these problems, both of which are effective in blocking premature LH surge. But still, the best protocol for the good prognosis of IVF patients is generally debated.

Aim: This study aimed to compare the clinical outcomes of two ovarian stimulation protocols—GnRH long agonist and GnRH antagonist—in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization (IVF) with fresh embryo transfer in a Mongolian population.

Materials and Methods: A prospective study was conducted at the Unimed International Hospital's IVF center between January 2023 and May 2024. A total of 114 infertile women identified as poor responders, based on the Bologna criteria, were randomized into two groups: GnRH long agonist protocol (n=56) and GnRH antagonist protocol (n=58). The primary outcome was the clinical pregnancy rate, and secondary outcomes included the number of oocytes retrieved, ovarian stimulation parameters, and embryo quality. Statistical significance was set at $p<0.05$.

Results: The GnRH long agonist group had significantly longer stimulation duration (10.0±0.7 vs. 9.0±0.5 days, $p<0.01$) and higher gonadotropin requirements (3219.7±199.0 IU vs. 2779.2±325.4 IU, $p<0.01$) compared to the GnRH antagonist group. Despite a higher ovarian sensitivity index (1.13±0.4vs.1.34±0.56) and follicular output rate (68.9%±11.8% vs. 40.7%±10.9%, $p<0.01$) in the long agonist group, the number of oocytes retrieved, fertilization rate, and embryo quality were comparable between the two groups. The clinical pregnancy rates were also similar, with 7.14% in the GnRH long agonist group and 10.3% in the GnRH antagonist group (p=NS).

Conclusion: Both the GnRH long agonist and GnRH antagonist protocols resulted in similar clinical outcomes in poor ovarian responders, despite differences in ovarian stimulation characteristics. The choice of protocol should be individualized based on patient-specific factors, as neither protocol demonstrated a clear advantage in terms of pregnancy outcomes.

Keywords: In Vitro Fertilization (IVF), Infertility, Ovarian stimulation, Clinical pregnancy rate.