



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی گیلان
معاونت تحقیقات و فناوری

فرم پیش نویس طرح پژوهشی کارآزمایی بالینی (PROPOSAL)

عنوان طرح :

بررسی نتایج حاملگی در سیکل‌های تحریک تخمدان با استفاده از روش منعطف
پروژستین در مقابل روش آنتاگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین
(GnRH) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک - کارآزمایی بالینی

تصادفی

آیا طرح شما در راستای اولویت‌های پژوهشی دانشگاه قرار دارد؟ در صورت پاسخ مثبت عنوان اولویت و زیر
مجموعه‌ی مربوطه را نام ببرید: (کتابچه‌ی اولویت‌های پژوهشی در سایت دانشگاه موجود می‌باشد).

ز. بهداشت باروری ۴۱- ناباروری در استان و راههای درمان آن

نحوه تامین اعتبار:

معاونت پژوهشی

گرت ویژه ■

طرح مشترک خارج از دانشگاه ✂ کل بودجه خارج از دانشگاه ✂

پژوهشگر طرف قرارداد:

دکتر مرضیه مهرافزا، دکتر فرنوش فرضی

تامین اعتبار از سازمان های دیگر:

نوع تامین اعتبار: خارج دانشگاه ✂ داخلی ✂ مشترک ■

نحوه پرداخت: تاریخ ابلاغ:

مبلغ تامین اعتبار از سوی موسسه خارج دانشگاه (ریال):

اطلاعات پایه		
پژوهشگر طرف قرارداد:	پست الکترونیکی:	کد ملی:
دکتر مرضیه مهرافزا	marzieh.mehrafza@gmail.com	۰۰۴۲۶۲۶۷۵۷
دکتر فرنوش فرضی	farnoush_farzi@yahoo.com	۰۰۴۷۷۷۸۷۱۷
مدت زمان اجرای طرح (ماه): 12	تلفن تماس: ۰۹۱۱۱۳۱۰۲۲۷	
اگر طرح پیشنهادی پایان نامه است مقطع آنرا ذکر کنید (کارشناسی / کارشناسی ارشد / دکتری حرفه ای ...):		
پایان نامه با سقف اعتباری بالاتر ✂	پایان نامه با سقف اعتباری پایان نامه ✂	پایان نامه نیست ✂

جدول تفکیکی بودجه طرح		
نوع هزینه	مبلغ کل (ریال)	مبلغ درخواستی از معاونت پژوهشی (ریال)
پرداخت حق الزحمه نیروی انسانی		
خدمات تخصصی و آزمایش ها		
خرید دستگاه و تجهیزات غیرمصرفی		
خرید لوازم و مواد مصرفی	۱۴۰۰۰۰۰۰	۷۰۰۰۰۰۰۰
مسافرت		
سایر هزینه ها		
جمع	۱۴۰۰۰۰۰۰	۷۰۰۰۰۰۰۰

نام، نحوه و میزان مشارکت مراکز تحقیقات، سایر مراکز همکار، کمیته تحقیقات دانشجویی		
نام مرکز تحقیقاتی، گروه یا سازمان همکار	نحوه همکاری با طرح	مشارکت مالی (ریال)

جمع مشارکت تعهد شده مراکز همکار:		

همکاران طرح:				
نام و نام خانوادگی	تخصص/دانشجو (رشته/مقطع)	محل کار	پست الکترونیکی	کد ملی
دکتر مرضیه مهرافزا	فلوشیپ IVF و لاپاراسکوپی	موسسه پزشکی مهر	marzieh.mehrafza@gmail.com	۰۰۴۲۶۲۶۷۵۷
دکتر فرنوش فرضی	متخصص بیهوشی	بیمارستان الزهرا	farnoush_farzi@yahoo.com	۰۰۴۷۷۷۸۷۱۷
دکتر پرتو شاعف	متخصص زنان، زایمان و نازایی	موسسه پزشکی مهر	s.p.shaef@gmail.com	۰۰۷۱۳۰۹۱۰۱
دکتر طاهره زارع یوسفی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	موسسه پزشکی مهر	t.z.yousefi@gmail.com	۰۰۶۶۱۳۵۴۳۵
دکتر سحر سقطی جلالی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	موسسه پزشکی مهر	saharjalali2008@yahoo.com	۲۷۲۱۵۰۷۲۰۶
آزاده رئوفی	کارشناس ارشد	موسسه پزشکی مهر	az.raoufi@gmail.com	۲۵۹۴۴۳۶۱۷
المیرا حسین زاده	کارشناس ارشد	موسسه پزشکی مهر	elmira.hosseinzadeh@yahoo.com	۵۱۶۹۹۳۵۶۳۳
ساجده صمدنیا	کارشناس ارشد	موسسه پزشکی مهر	s.samadnia@gmail.com	۲۶۷۹۸۳۹۵۳۶
دکتر احمد حسینی	دکتری جنین شناسی	موسسه پزشکی مهر	prof_hosseini@yahoo.com	۶۴۱۹۵۹۸۰۶۰

عنوان پژوهش: بررسی نتایج حاملگی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

و تحت روش منعطف تحریک تخمدان با استفاده از پروژستین در مقابل روش

آنتاگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) - کارآزمایی بالینی تصادفی

Evaluation of pregnancy outcome in patients with polycystic ovarian syndrome
undergoing flexible progestin primed ovarian stimulation
versus gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist protocol
- Randomized clinical trial

خلاصه پژوهش:

ضرورت و اهداف کاربردی طرح:

در طی تحریک کنترل شده تخمدان، مهار پیک زودرس LH، مرحله‌ای مهم در موفقیت ART محسوب می‌شود. به طور کلی روش‌های استاندارد که برای جلوگیری از پیک LH استفاده می‌شود؛ شامل آگونیست و آنتاگونیست GnRH قبل از بلوغ فولیکول است.

آنتاگونیست GnRH برای سرکوب سریع LH موثر است. در این روش، تجویز آگونیست GnRH جهت القای بلوغ نهایی تخمک، نقش موثری در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از اندازه تخمدان (OHSS¹) دارد. روش آنتاگونیست GnRH روشی گران و به همراه تزریقات مکرر است.

پروژسترون اندوزن، ترشح شده توسط کورپوس لوتئوم، به طور موثر ترشح LH در مرحله لوتئال را مهار می‌کند. بر این اساس پروژستین-های اگزوزن برای جلوگیری از تخمک گذاری زودرس هنگام تحریک تخمدان در ART استفاده شده است. پروژستین‌ها به دلیل مزیت‌های از قبیل خوراکی بودن، دسترسی آسان و هزینه کم، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. تجویز پروژستین‌ها برای مهار هیپوفیزی، هیچ اثر منفی بر کیفیت تخمک و جنین ندارد، در حالی که منجر به عدم هماهنگی رشد جنین با آمادگی پذیرش اندومتر می‌شود، لذا تمامی جنین‌ها باید در سیکل جنین فریز به داخل رحم انتقال داده شوند. به این دلیل، این روش در سیکل‌هایی با اندیکاسیون انتقال جنین فریز (PCOS)، PGT، تخمک‌اهدایی و غیره از اهمیت بیشتری برخوردار است. در حال حاضر با توجه به کیفیت انجماد شیشه‌ای، انتقال جنین را می‌توان در همان سیکل تحریک تخمک‌گذاری انجام داد. استراتژی فریز همه‌ی جنین‌ها و انتقال در یک سیکل کم استرس می‌تواند حاملگی cumulative را افزایش دهد و میزان حاملگی چند قلویی، خارج رحمی و خطر OHSS را کاهش دهد.

تقریباً در همه مطالعات صورت گرفته، تجویز پروژستین‌ها همزمان با شروع تحریک تخمدان در روز دوم یا سوم قاعدگی آغاز شده است. این در حالی است که پیک LH در مراحل نخست تحریک تخمدان بعید بوده و به این ترتیب پروژستین‌ها می‌توانند به طور موثر در مراحل دیرتری مانند پروتکل منعطف آنتاگونیست GnRH، از تخمک‌گذاری ممانعت نمایند.

در مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر برآنیم تا نتایج حاملگی در سیکل‌های تحریک تخمدان با استفاده از روش منعطف PPOS (۱۰ mg مدروکسی پروژسترون استات hMG+، شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو < ۱۲ mm) در مقابل روش منعطف آنتاگونیست GnRH (شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو < ۱۲ mm) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را مورد ارزیابی قرار دهیم.

خلاصه روش اجرا:

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بوده و بر روی بیمارانی که جهت دریافت درمان‌های ناباروری به موسسه فن‌آوریهای نوین پزشکی مهر مراجعه خواهند کرد، انجام می‌گیرد. تصادفی سازی بلوکی با استفاده از sealed envelope با نسبت (۴:۴) صورت خواهد گرفت. امکان کورسازی برای مطالعه حاضر وجود ندارد زیرا یک گروه قرص خوراکی دریافت می‌کند و گروه کنترل درمان استاندارد آنتاگونیست GnRH تزریقی را دریافت خواهند کرد. بیماران در یکی از دو گروه ذیل قرار داده خواهند شد: گروه مطالعه- مدروکسی پروژسترون استات، گروه

¹ . Ovarian hyperstimulation syndrome

کنترل- آنتاگونیست GnRH.

جمعیت هدف:

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

گروه مطالعه:

تحریک تخمدان، از روز دوم یا سوم قاعدگی، بر اساس تعداد و سایز فولیکول‌های آنترال هر فرد، حداکثر با دوز ۱۵۰ واحد با FSH نوترکیب آغاز می‌گردد. به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو ۱۲ میلی‌متری تا روز القای بلوغ نهایی اووسیت‌ها، روزانه ۱۰ میلی گرم مدروکسی پروژسترون استات تجویز خواهد شد.

گروه کنترل:

تحریک تخمدان، از روز دوم یا سوم قاعدگی، بر اساس تعداد و سایز فولیکول‌های آنترال هر فرد، حداکثر با دوز ۱۵۰ واحد با FSH نوترکیب آغاز می‌گردد. به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو ۱۲ میلی‌متری تا روز القای بلوغ نهایی اووسیت‌ها، آنتاگونیست GnRH با تزریق زیرجلدی روزانه تجویز خواهد شد.

به دنبال مشاهده سایز فولیکول پیشرو ۱۸ میلی‌متر، مرحله‌ی نهایی بلوغ تخمک با استفاده از آگونیست GnRH و hCG صورت خواهد گرفت. پس از گذشت ۳۵-۳۷ ساعت، فولیکول‌های تخمدان تحت بیهوشی سبک و با استفاده از سونوگرافی واژینال کسب خواهد شد. پس از زدودن سلول‌های کومولوس اطراف اووسیت‌ها مراحل تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) صورت خواهد گرفت. جنین‌ها در روز سوم پس از تزریق، با استفاده از روش کرایوپرزرویشن فریز خواهند شد. به دنبال آماده‌سازی اندومتر برای انتقال جنین فریز، حداکثر دو جنین از طریق مسیر سرویکال انتقال داده خواهد شد.

پیامدهای اولیه

حاملگی بالینی- پس از گذشت چهار هفته از انتقال جنین، حاملگی بالینی در صورت مشاهده ساک حاملگی و ضربان قلب به اثبات خواهد رسید و تعداد ساک حاملگی با استفاده از اولتراسون مورد بررسی قرار خواهد گرفت. حاملگی ادامه‌دار- ادامه حاملگی پس از گذشت ۱۲ هفته، حاملگی ادامه‌دار در نظر گرفته خواهد شد. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)

پیامدهای ثانویه

دوز گنادوتروپین‌های مورد نیاز جهت تحریک تخمدان
مدت زمان تحریک تخمدان

آنالیزهای آماری

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۱ انجام خواهد گرفت. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و تعداد / درصد ارائه می‌گردد. داده‌هایی با پراکنش نرمال و غیر نرمال با آزمون‌های آماری، Student's t-test و Mann-Whitney U test آنالیز خواهند شد. جهت آنالیز داده‌های دوجویی از آزمون χ^2 test استفاده خواهد شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته خواهد شد. کلمات کلیدی: مدروکسی پروژسترون استات، آنتاگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، پروژستین، سندرم تخمدان پلی کیستیک

P (Population/Patient):	زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک
I (Intervention/Indicator):	مدروکسی پروژسترون استات
C (Comparator/Control):	آنتاگونیست GnRH
O (Outcome):	حاملگی بالینی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

Number Needed to Harm (NNH):

Number Needed to Treat (NNT):

نوع طرح:		
☐ بنیادی	☒ کاربردی	☐ جامعه نگر (HSR)
☐ توسعه ای	☐ سایر	

۱- بیان مساله (اشاره به مشکل و نیاز جامعه یا جامعه مخاطب): (در صورت نیاز می‌توانید از صفحات اضافه استفاده نمایید).

برای ارزیابی بهتر^۳ مستند علمی معتبر و مرتبط با موضوع طرح ضمیمه شود)

در طی تحریک کنترل شده‌ی تخمدان، مهار پیک زودرس LH، مرحله‌ای مهم در موفقیت ART محسوب می‌شود. به طور کلی روش‌های استاندارد که برای جلوگیری از پیک LH استفاده می‌شود؛ شامل آگونیست و آنتاگونیست GnRH قبل از بلوغ فولیکول است (۱).

آنتاگونیست GnRH برای سرکوب سریع LH موثر است. در این روش، تجویز آگونیست GnRH جهت القای بلوغ نهایی تخمک، نقش موثری در پیشگیری از سندرم تحریک بیش از اندازه تخمدان (OHSS^۲) دارد (۲). روش آنتاگونیست GnRH روشی گران و به همراه تزریقات مکرر است.

در چرخه قاعدگی طبیعی، تخمدان ترشح گنادوتروپین هیپوفیز را با اعمال فیدبک منفی و مثبت به طور عمده از طریق هورمونهای استروئیدی تنظیم می‌کند. پروژسترون اندوژن، ترشح شده توسط کورپوس لوتئوم، به طور موثر ترشح LH در مرحله لوتئال را مهار می‌کند. بر این اساس پروژستین‌های اگزوژن برای جلوگیری از تخمک گذاری زودرس هنگام تحریک تخمدان در ART استفاده شده است. پروژستین‌ها به دلیل مزیت‌های از قبیل خوراکی بودن، دسترسی آسان و هزینه کم، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. تجویز پروژستین‌ها برای مهار هیپوفیزی، هیچ اثر منفی بر کیفیت تخمک و جنین ندارد (۷) در حالی که منجر به عدم هماهنگی رشد جنین با آمادگی پذیرش اندومتر می‌شود، لذا تمامی جنین‌ها باید در سیکل جنین فریز به داخل رحم انتقال داده شوند. به این دلیل، این روش در سیکل‌هایی با اندیکاسیون انتقال جنین فریز (PCOS)، PGT، تخمک اهدایی و غیره از اهمیت بیشتری برخوردار است. در حال حاضر با توجه به کیفیت انجماد شیشه‌ای، انتقال جنین را می‌توان در همان سیکل تحریک تخمک‌گذاری انجام نداد (۷). استراتژی فریز همه‌ی جنین‌ها و انتقال در یک سیکل کم استرس می‌تواند حاملگی cumulative را افزایش دهد و میزان حاملگی چند قلوپی، خارج رحمی و خطر OHSS را کاهش دهد (۸، ۹).

علاوه بر این، به منظور جلوگیری از پاسخ کم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، القای دوگانه بلوغ نهایی تخمک با استفاده آگونیست GnRH و دوز کم hCG (۱۰۰۰ واحد) صورت می‌گیرد، بدین ترتیب، از وقوع OHSS شدید نیز جلوگیری به عمل می‌آید (۶).

انواعی از پروژستین‌ها در طی COH به طور موثر می‌توانند از پیک LH جلوگیری کنند (۳-۵). در مطالعه‌ای که توسط XIAO و همکارانش (۱۱)، با هدف مقایسه اثربخشی روش PPOS (مدرکسی پروژسترون استات+hMG، شروع از روز دوم یا سوم قاعدگی) با روش منعطف آنتاگونیست GnRH (شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو <1۴ mm) در بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS^۳) صورت گرفت، گزارش شد که میزان حاملگی بالینی و ادامه‌دار در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد. دوز و مدت زمان تجویز گنادوتروپین‌ها در گروه PPOS به صورت معناداری بالاتر بود. سطح استرادیول در روز تجویز hCG و میزان OHSS در گروه PPOS، به صورت معناداری کم‌تر بود. نرخ لقاح و کیفیت جنین‌ها در دو گروه مشابه بود. بدین ترتیب نتیجه‌گیری شد، روش PPOS وقوع OHSS را بدون تاثیر منفی بر نتایج حاملگی بالینی در بیماران PCOS کاهش می‌دهد.

^۲. Ovarian hyperstimulation syndrome

^۳. Polycystic ovary syndrome

در مطالعه‌ی کوهورت گذشته‌نگر که توسط Francisca Martinez و همکارانش (۱۲)، با هدف مقایسه پاسخ اندوکراین و بالینی در سیکل اهدای تخمک تحت دو روش منعطف آنتاگونیست GnRH (شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو <14 mm) در مقابل پروژستین دزوژسترل (۷۵ mcg، شروع از روز اول قاعدگی) صورت گرفت، نشان داده شد که سطح پروژسترون در روز تجویز hCG در گروه PPOS در مقابل کنترل پایین‌تر بود، در حالی که سطح LH و استرادیول در این روز اختلافی نشان نداد. نتایج حاملگی بالینی و تعداد تخمک‌های بازیابی شده در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که PPOS با دزوژسترل جایگزین مناسبی برای روش استاندارد است.

در مطالعه‌ای که توسط Nanako Iwami و همکارانش (۱۹) صورت گرفت، نشان داده شد که نتایج حاملگی بالینی و ادامه‌دار در روش PPOS با دیدروژسترون (گروه مطالعه، شروع از روز دوم یا سوم قاعدگی) مشابه با روش آنتاگونیست GnRH (شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو <14 mm) است. دوز و مدت زمان تجویز گنادوتروپین‌ها در گروه PPOS به صورت معناداری بالاتر بود. در مقایسه با تزریق آنتاگونیست GnRH، تجویز روزانه دیدروژسترون به صورت قوی‌تری باعث سرکوب سطح LH هیپوفیز در روز القای نهایی بلوغ تخمک شده است که این مطلب حاکی از مهار قوی‌تر هیپوتالاموس و هیپوفیز در گروه مطالعه نسبت به کنترل می‌باشد. نتیجه این مهار، دوز بالاتر hMG و از سرگیری سریع‌تر سیکل قاعدگی در گروه مطالعه نسبت به کنترل می‌باشد.

تقریباً در همه مطالعات صورت گرفته، تجویز پروژستین‌ها همزمان با شروع تحریک تخمدان در روز دوم یا سوم قاعدگی آغاز شده است. این در حالی است که پیک LH در مراحل نخست تحریک تخمدان بعید بوده و به این ترتیب پروژستین‌ها می‌توانند به طور موثر در مراحل دیرتری مانند پروتکل منعطف آنتاگونیست GnRH، از تخمک‌گذاری ممانعت نمایند.

در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر با هدف ارزیابی اثر روش منعطف PPOS، سیکل‌های تخمک‌اهدایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. تحریک تخمدان از روز دوم یا سوم قاعدگی آغاز شد و 0.25 میلی‌گرم / روز، آنتاگونیست GnRH یا 10 میلی‌گرم / روز، مدروکسی پروژسترون، از روز ۷ یا به دنبال مشاهده فولیکول 14 میلی‌متری (هر کدام که مقدم بود) نیز به آن اضافه شد. طول مدت تحریک تخمدان در هر دو گروه ۱۱ روز بود. در هیچ کدام از گروه‌ها تخمک‌گذاری زودرس مشاهده نشد. روش PPOS به صورت معناداری منجر به تعداد بالاتر کمپلکس COCs و متافاز II نسبت به روش آنتاگونیست شد. نرخ کلیواژ، بلاستولاسیون، لانه‌گزینی، حاملگی و تولد زنده برای افراد گیرنده در دو گروه مشابه بود. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که روش منعطف PPOS با مدروکسی پروژسترون، جایگزین مناسبی برای جلوگیری از اوولاسیون زودرس در سیکل‌های تحریک تخمدان می‌باشد (۲۱).

در مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر برآنیم تا نتایج حاملگی در سیکل‌های تحریک تخمدان با استفاده از روش منعطف PPOS (10 mg مدروکسی پروژسترون استات hMG+)، شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو <12 mm (در مقابل روش منعطف آنتاگونیست GnRH (شروع به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو <12 mm) در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را مورد ارزیابی قرار دهیم.

علت انتخاب گروه بیماران PCOS برای مطالعه حاضر این است که با توجه به اثرات روش PPOS در کاهش احتمال بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) به نظر می‌رسد که این گروه از بیماران بیشترین سود را از این روش خواهند برد. همچنین، از آنجایی که روش منعطف PPOS استفاده می‌گردد، به این ترتیب، این اجازه داده می‌شود تا از FSH و LH درون‌زاد نیز استفاده گردد و به این ترتیب از داروهای هورمونی کمتری نیز استفاده شود. این در حالی است که در مطالعات پیشین، به دلیل سرکوب قوی هیپوفیز توسط پروژستین‌ها که از روز دوم یا سوم قاعدگی شروع می‌شد، مدت زمان تحریک تخمدان و دوز گنادوتروپین‌ها صورت معناداری بالاتر از گروه آنتاگونیست بود.

در این مطالعه با توجه به در دسترس بودن، قیمت بسیار کم و تولید شرکت‌های دارویی ایرانی، از مدروکسی پروژسترون استات استفاده خواهد شد.

۲- ضرورت اجرای طرح:

روش آنتاگونیست GnRH روشی گران است نیاز به تزریق روزانه دارد. لذا یافتن روش‌های جایگزین بسیار حائز اهمیت است.

پروژستین‌ها داروهای خوراکی، در دسترس و ارزانی هستند. مطالعات چندی در زمینه استفاده از انواع پروژستین‌ها جهت جلوگیری از پیک زودرس LH وجود دارد، که در اغلب آن‌ها بیماران با ذخیره نرمال تخمدان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. علت انتخاب گروه بیماران PCOS برای مطالعه حاضر این است که با توجه به اثرات روش PPOS کاهش احتمال بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) به نظر می‌رسد که این گروه از بیماران بیشترین سود را از این روش خواهند برد. با توجه به در دسترس بودن، قیمت بسیار کم و تولید داخلی، از مدروکسی پروژسترون استات استفاده خواهد شد. همچنین ما در این مطالعه بر آن شدیم که بر خلاف بسیاری از مطالعات، که پروژستین‌ها از روز دوم یا سوم قاعدگی تجویز می‌شد، این دارو را از روز مشاهده فولیکول پیشرو < 12 mm شروع کنیم. به این ترتیب این اجازه داده می‌شود تا از FSH و LH درون‌زاد نیز استفاده گردد و به این ترتیب از داروهای هورمونی کمتری نیز استفاده شود.

۴- سابقه طرح و بررسی متون: (با مرور متون به میزان نوآوری (با ذکر کارهای مشابه در صورت وجود و ضرورت تکرار) و رابطه (احتمالی) با پیامدهای بیمار (مرگ و میر و ناتوانی) اشاره نمایند).

۱. در مطالعه‌ی آینده‌نگر کنترل‌دار که توسط Iwami و همکارانش با هدف مقایسه میزان نتایج حاملگی بالینی و ادامه‌دار با دو روش PPOS (دیدروژسترون خوراکی + HMG، ۱۲۵ نفر) و آنتاگونیست GnRH (۱۲۶ نفر) در زنانی با ذخیره طبیعی تخمدان صورت گرفت، در گروه مطالعه 20 mg/day دیدروژسترون به صورت خوراکی به همراه ۱۵۰-۲۲۵ واحد HMG از روز ۲ تا ۳ سیکل قاعدگی تجویز شد. در هر دو گروه همه‌ی جنین‌ها با کیفیت عالی برای انتقال بعدی فریز شدند. نتایج حاملگی بالینی و ادامه‌دار در گروه مطالعه مشابه با گروه کنترل بود و به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که دیدروژسترون می‌تواند گزینه انتخابی مناسبی برای COH باشد (۱۹).

۲. در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی آینده‌نگر که با هدف مقایسه اثر دیدروژسترون و مدروکسی پروژسترون بر نتایج حاملگی در زنانی با ذخیره طبیعی تخمدان و تحت PPOS، صورت گرفت، بیماران در یکی از دو گروه: دیدروژسترون + hMG (۲۶۰ بیمار) و یا گروه مدروکسی پروژسترون + HMG (۲۵۶ بیمار) قرار گرفتند. پیامد اولیه در این مطالعه، تعداد اووسیت‌های کسب شده در نظر گرفته شد که تفاوتی در بین دو گروه نشان نداد. نسبت جنین زنده به اووسیت کسب شده در بین دو گروه تفاوتی نشان نداد. در طول کل پروسه تحریک تخمدان، میانگین سطح LH در گروه دیدروژسترون به صورت معناداری بالاتر از مدروکسی پروژسترون بود. در دو گروه، هیچ موردی از پیک زودرس LH و OHSS مشاهده نگردید. نرخ حاملگی بالینی در بین دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که دیدروژسترون، پروژستین مناسبی در روش PPOS می‌باشد (۱۸).

۳. در مطالعه‌ی کنترل‌دار آینده‌نگر که با هدف مقایسه اثر دیدروژسترون و یوتریستان بر نتایج حاملگی زنانی با ذخیره طبیعی تخمدان و تحت PPOS، صورت گرفت، بیماران در یکی از دو گروه: مداخله (دیدروژسترون 20 mg/d (۱۲۵ نفر)) و (کنترل 100 mg/d یوتریستان (۱۲۵ نفر)) قرار گرفتند. مهار

پایدار LH در طول COH کسب شد. هیچ موردی از پیک زودرس LH مشاهده نشد. تعداد اووسیت‌های کسب شده بین دو گروه مشابه بود. همچنین میزان حاملگی بالینی، سقط، لانه‌گزینی، حاملگی ادامه‌دار در بین دو گروه مشابه بود. بدین ترتیب نتیجه‌گیری شد اثر دیدروژسترون مشابه با یوترزستان است (۵).

۴. در مطالعه‌ای که با هدف مقایسه اثربخشی PPOS با آنتاگونیست GnRH در بیماران PCOS صورت گرفت، بیماران بر اساس نوع تحریک تخمدان به دو گروه تقسیم می‌شوند: پروتکل آنتاگونیست GnRH (۹۰ نفر) و روش PPOS با مدروکسی پروژسترون استات (۶۷ نفر). تفاوت معنی‌داری از نظر ویژگی‌های بالینی بین دو گروه وجود نداشت. دوز و مدت مصرف گنادوتروپین در گروه PPOS بالاتر بود. سطح استرادیول در روز تزریق hCG در گروه PPOS به صورت معنی‌داری پایین‌تر بود. میزان لقاح و تعداد جنین با کیفیت خوب بین دو گروه مشابه بود. در گروه آنتاگونیست GnRH، تعداد ۶ بیمار با OHSS متوسط یافت شد اما در گروه PPOS صفر بود. هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان لانه‌گزینی حاملگی بالینی، میزان سقط سه ماهه اول و میزان حاملگی ادامه‌دار وجود نداشت. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که روش PPOS، وقوع OHSS را بدون تاثیر منفی بر نتایج بالینی در بیماران مبتلا به PCOS کاهش می‌دهد (۱۱).

۵. در مطالعه کارآزمایی بالینی که با هدف مقایسه نتایج ICSI در بیماران PCOS تحت PPOS و آگونیست GnRH صورت گرفت، بیماران در یکی از دو گروه مطالعه (مدروکسی پروژسترون استات hMG+) (۶۰ نفر) و کنترل (روش کوتاه مدت آگونیست GnRH (۶۰ نفر)) قرار گرفتند. پیامد اولیه به عنوان میزان حاملگی ادامه‌دار و OHSS در نظر گرفته شد. دوز hMG در گروه مطالعه به صورت معناداری بالاتر از کنترل بود. مهار پایدار LH در طول COH کسب شد. نرخ لقاح و حاملگی ادامه‌دار در گروه مطالعه بالاتر از کنترل بود. تعداد اووسیت‌های کسب شده، حاملگی بالینی، لانه‌گزینی در بین دو گروه مشابه بود. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که MPA به دلیل مزایایی از قبیل خوراکی بودن و دسترسی آسان، سطح بالای کنترل برای LH دارای اهمیت می‌باشد (۲۰).

۶. در مطالعه کوهورت گذشته‌نگر با هدف ارزیابی اثر روش منعطف PPOS، تعداد ۸۷ سیکل تخمک‌اهدایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. هر دهنده تخمک تحت یکی از دو پروتکل منعطف آنتاگونیست GnRH یا PPOS قرار گرفتند. تحریک تخمدان از روز دوم یا سوم قاعدگی آغاز شد و ۰/۲۵ میلی‌گرم / روز، آنتاگونیست GnRH یا ۱۰ میلی‌گرم / روز، مدروکسی پروژسترون استات، از روز ۷ یا به دنبال مشاهده فولیکول ۱۴ میلی‌متری (هر کدام که مقدم بود) نیز به آن اضافه شد. طول مدت تحریک تخمدان در هر دو گروه ۱۱ روز بود. در هیچ کدام از گروه‌ها تخمک‌گذاری زودرس مشاهده نشد. روش PPOS به صورت معناداری منجر به تعداد بالاتر کمپلکس COCs و متافاز II نسبت به روش آنتاگونیست بود. نرخ کلیواژ، بلاستولاسیون، لانه‌گزینی، حاملگی و تولد زنده برای افراد گیرنده در دو گروه مشابه بود. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که روش منعطف PPOS با مدروکسی پروژسترون، جایگزین مناسبی برای جلوگیری از اوولاسیون زودرس در سیکل‌های تحریک تخمدان می‌باشد (۲۱).

١. Firouzabadi RD, Ahmadi S, Oskouian H, Davar R. Comparing GnRH agonist long protocol and GnRH antagonist protocol in outcome the first cycle of ART. Archives of gynecology and obstetrics. 2010;281(1):81-5.
٢. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(4).
٣. Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertility and sterility. 2015;104(1):62-70. e3.
٤. Zhu X, Ye H, Fu Y. The Utrogestan and hMG protocol in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation during IVF/ICSI treatments. Medicine. 2016;95(28).
٥. Zhu X, Ye H, Fu Y. Duphaston and human menopausal gonadotropin protocol in normally ovulatory women undergoing controlled ovarian hyperstimulation during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with embryo cryopreservation. Fertility and sterility. 2017;108(3):505-12. e2.
٦. Lu X, Hong Q, Sun L, Chen Q, Fu Y, Ai A, et al. Dual trigger for final oocyte maturation improves the oocyte retrieval rate of suboptimal responders to gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertility and sterility. 2016;106(6):1356-62.
٧. Wang N, Wang Y, Chen Q, Dong J, Tian H, Fu Y, et al. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: a large retrospective cohort study. Clinical endocrinology. 2016;84(5):720-8.
٨. Atkinson P, Koch J, Ledger WL. Gn RH agonist trigger and a freeze-all strategy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome: A retrospective study of OHSS risk and pregnancy rates. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014;54(6):581-5.
٩. Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2016;28(4):236-41.
١٠. Zhu X, Zhang X, Fu Y. Utrogestan as an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Medicine. 2015;94(21).
١١. Xiao Z-n, Peng J-l, Yang J, Xu W-m. Flexible GnRH Antagonist Protocol versus Progestin-primed Ovarian Stimulation (PPOS) Protocol in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Clinical Outcomes and Ovarian Response. Current medical science. 2019;39(3):431-6.
١٢. Martínez F, Rodriguez-Purata J, Clua E, Garcia S, Coroleu B, Polyzos N. Ovarian response in oocyte donation cycles under LH suppression with GnRH antagonist or desogestrel progestin: retrospective and comparative study. Gynecological Endocrinology. 2019:1-6.
١٣. Colombo D, Ferraboschi P, Prestileo P, Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2006;98(1):56-62.

۱۴. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65:S3-S11.
۱۵. Schindler, Druckmann R. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1).
۱۶. Rižner TL, Brožič P, Doucette C, Turek-Etienne T, Müller-Vieira U, Sonneveld E, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607-15.
۱۷. Nekoo EA, Chamani M, Tehrani ES, Rashidi BH, Tanha FD, Kalantari V. Artificial endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with depot gonadotropin releasing hormone agonist in women with regular menses. *Journal of family & reproductive health*. 2015;9(1):1-4.
۱۸. Yu S, Long H, Chang HY-n, Liu Y, Gao H, Zhu J, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*. 2017;33(2):229-37.
۱۹. Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, Yamamoto T, Watanabe E, Moriwaka O, et al. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018;298(3):663-71.
۲۰. Wang Y, Chen Q, Wang N, Chen H, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovarian stimulation using medroxyprogesterone acetate and hMG in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine*. 2016;95(9).
۲۱. Yildiz S, Turkgeldi E, Angun B, Eraslan A, Urman B, Ata B. Comparison of a novel flexible progestin primed ovarian stimulation protocol and the flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2019.

۶- اهداف کلی طرح:

هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی نتایج حاملگی در سیکل‌های تحریک تخمدان با استفاده از روش منعطف پروژستین (مدروکسی پروژسترون استات + HMG) در مقابل روش آنتاگونیست GnRH در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است.

۷- اهداف ویژه‌ی طرح :

۱. تعیین و مقایسه دوز داروهای تحریک تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل.
۲. تعیین و مقایسه مدت زمان تحریک تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل.
۳. تعیین و مقایسه سطح استرادیول در روز تجویز hCG در دو گروه مطالعه و کنترل.
۴. تعیین و مقایسه سطح پروژسترون در روز تجویز hCG در دو گروه مطالعه و کنترل.
۵. تعیین و مقایسه تعداد اووسیت‌های کسب شده در دو گروه مطالعه و کنترل.
۶. تعیین و مقایسه اووسیت‌های مرحله متافاز ۲ در دو گروه مطالعه و کنترل.
۷. تعیین و مقایسه نسبت تعداد جنین/متافاز ۲ در دو گروه مطالعه و کنترل.
۸. تعیین و مقایسه تعداد سیکل‌های انتقال جنین در دو گروه مطالعه و کنترل.
۹. تعیین و مقایسه تعداد جنین‌های ذوب شده در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۰. تعیین و مقایسه تعداد جنین‌های زنده به دنبال ذوب در دو گروه مطالعه و کنترل.

۱۱. تعیین و مقایسه تعداد جنین‌های انتقال داده شده در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۲. تعیین و مقایسه ضخامت اندومتر در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۳. تعیین و مقایسه درصد حاملگی بیوشیمیایی در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۴. تعیین و مقایسه درصد حاملگی بالینی در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۵. تعیین و مقایسه درصد حاملگی ادامه‌دار در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۶. تعیین و مقایسه درصد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۷. تعیین و مقایسه هزینه سیکل ICSI در دو گروه مطالعه و کنترل.
۱۸. تعیین و مقایسه کیفیت جنین‌ها در دو گروه مطالعه و کنترل.

۸ - اهداف کاربردی طرح:

بار اقتصادی بسیار سنگین درمان ناباروری و مشکلات جسمی و روانی ناشی از این درمان‌ها، برنامه‌ریزی روش‌های تسهیل یافته‌تر را توجیه می‌کند.

۹- مخاطبین طرح: (مخاطب به فرد، گروه، سازمان یا نهادی اطلاق می‌گردد که بتواند از نتایج طرح به طور مستقیم استفاده کند).

ارائه دهندگان خدمت (پزشک، پرستار، ماما و ...)

بیماران و مردم

صنایع و شرکت‌ها

مدیران بیمارستان و دانشگاه

مدیران و سیاستگذاران سلامت (مانند ستاد وزارت بهداشت)

اگر مخاطب مسئولین و مدیران هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب ارائه دهندگان خدمت هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب عامه مردم و بیماران هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب شرکت‌ها و صنایع هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب سایر نهادها هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

روش به کارگیری و تبادل دانش (* روش به کارگیری و تبادل دانش می‌تواند چند مورد از موارد لیست بازشو باشد. علاوه بر موارد بالا "ارائه نتایج طرح در قالب گزارش ترجمان دانش به دانشگاه" الزامی است).

ارائه در کنفرانس‌ها و سمینارهای خارجی

ارائه در کنفرانس‌ها و سمینارهای داخلی

ارائه یافته‌های پژوهش به خبرنگاران رسانه‌ها و یا شرکت در مصاحبه‌ها

ارسال خلاصه یا گزارش کامل طرح و یا مقاله حاصل از آن برای استفاده کنندگان بالقوه آن

انتشار مقاله در مجله‌های علمی پژوهشی خارجی

انتشار مقاله در مجله های علمی پژوهشی داخلی ■

انتشار نتایج پژوهش در نشریات غیر علمی (نظیر مجله ها یا روزنامه های مورد علاقه عموم) ✂
انتشار یافته ها در خبرنامه ها و بولتن ها (نظیر نشریات درون سازمانی که خبرهای علمی و غیر علمی مرتبط با آن سازمان را منتشر می کند). ✂

انجام اقدامات لازم برای تجاری سازی یافته ها (ثبت پتنت، عقد قرار داد با صنعت و ...) ✂
تشکیل جلسه با استفاده کنندگان بالقوه برای معرفی نتایج پژوهش ✂
تهیه و ارسال نتایج با زبان متناسب مخاطبین (نظیر نوشته های ساده برای بیماران و یا مردم، گزارش های کوتاه برای مدیران و مسئولین) ✂

قرار دادن متن کامل گزارش یا خلاصه ای از آن در وب سایت به منظور دسترسی استفاده کنندگان بالقوه به آن
مشارکت یا همفکری با گروه مخاطب و استفاده کنندگان بالقوه به آن) ✂
مشارکت یا همفکری با گروه مخاطب و استفاده کنندگان بالقوه در هنگام اجرای پژوهش ✂
مشارکت یا همفکری با گروه مخاطب و استفاده کنندگان بالقوه در هنگام انتخاب موضوع یا طراحی پروپوزال ✂

توضیح روش های مورد نظر شما برای به کارگیری نتایج

۱۰ - فرضیات یا سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف طرح):

- $H_0(a)$: دوز داروهای تحریک تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(a)$: دوز داروهای تحریک تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(b)$: مدت زمان تحریک تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(b)$: مدت زمان تحریک تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(c)$: سطح استرادیول در روز تجویز hCG در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(c)$: سطح استرادیول در روز تجویز hCG در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(d)$: سطح پروژسترون در روز تجویز hCG در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(d)$: سطح پروژسترون در روز تجویز hCG در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(e)$: تعداد اووسیت های کسب شده در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(e)$: تعداد اووسیت های کسب شده در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(f)$: تعداد اووسیت های مرحله متافاز ۲ در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(f)$: تعداد اووسیت های مرحله متافاز ۲ در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(h)$: تعداد سیکل های انتقال جنین در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(h)$: تعداد سیکل های انتقال جنین در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(i)$: تعداد جنین های ذوب شده در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(i)$: تعداد جنین های ذوب شده در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(j)$: نسبت تعداد جنین/متافاز ۲ در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(j)$: نسبت تعداد جنین/متافاز ۲ در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(k)$: تعداد جنین های زنده به دنبال ذوب در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(k)$: تعداد جنین های زنده به دنبال ذوب در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(l)$: تعداد جنین های انتقال داده شده در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(l)$: تعداد جنین های انتقال داده شده در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.
 $H_0(m)$: ضخامت اندومتر در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.
 $H_1(m)$: ضخامت اندومتر در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

$H_{0(n)}$: درصد حاملگی بیوشیمیایی در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.

$H_{1(n)}$: درصد حاملگی بیوشیمیایی در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

$H_{0(o)}$: درصد حاملگی بالینی در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.

$H_{1(o)}$: درصد حاملگی بالینی در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

$H_{0(p)}$: درصد حاملگی ادامه‌دار در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.

$H_{1(p)}$: درصد حاملگی ادامه‌دار در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

$H_{0(q)}$: درصد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.

$H_{1(q)}$: درصد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

$H_{0(r)}$: هزینه سیکل ICSI در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.

$H_{1(r)}$: هزینه سیکل ICSI در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

$H_{0(t)}$: کیفیت جنین‌ها در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت نیست.

$H_{1(t)}$: کیفیت جنین‌ها در دو گروه مطالعه و کنترل متفاوت است.

نوع پژوهش:

بوم شناختی (Ecological)	کارآزمایی بالینی و کارآزمایی نیمه تجربی
مطالعه بررسی مورد یا موارد (Case report & Case series)	تجربی (Experimental)
مقطعی - توصیفی (Cross sectional)	ارزیابی آزمون‌های تشخیصی (Diagnostic test evaluation)
مقطعی - تحلیلی (Cross sectional)	کیفی (Qualitative)
مورد شاهدهی (Case Control)	روش‌های متفرقه
همگروهی (Cohort)	سایر انواع مطالعه با ذکر نوع.....:
■ کارآزمایی بالینی تصادفی	

۱۱ - روش اجرا: (باتوجه به توضیحات راهنمای تکمیل فرم و جدول-۱ از جزوه دستورالعمل اجرایی طرح پژوهشی، موارد لازم برای هر نوع مطالعه را در این قسمت شرح دهید.)

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بوده و بر روی بیمارانی که جهت دریافت درمان‌های ناباروری به موسسه فن‌آوریهای نوین پزشکی مهر مراجعه خواهند کرد، انجام می‌گیرد. تصادفی سازی بلوکی با استفاده از sealed envelope با نسبت (۴:۴) صورت خواهد گرفت. حجم هر بلوک ۴ است. لیست بلوک‌ها نوشته و اعداد به آنها اختصاص یابد (AABB(1)- (۴:۴) BAAB(6)- BABA(5)- BBAA(4)- ABBA(3)- ABAB(2)) سپس انتخاب اعداد تصادفی بین یک تا ۶ (مثلاً ۱ ۴ ۵ و ...) و در نهایت مشخص نمودن لیست تخصیص درمان براساس اعداد تصادفی قبل (AABB-BBAA- ... -BABA) صورت خواهد گرفت.

امکان کورسازی برای مطالعه حاضر وجود ندارد زیرا یک گروه قرص خوراکی دریافت می‌کند و گروه کنترل درمان استاندارد آنتاگونیست GnRH تزریقی را دریافت خواهند کرد. بیماران در یکی از دو گروه ذیل قرار داده خواهند شد: گروه مطالعه - مدروکسی پروژسترون استات (۱۰ میلی گرم روزانه)، گروه کنترل - آنتاگونیست GnRH.

جمعیت هدف:

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

معیارهای ورود:

- سن کمتر از ۴۱ سال

- مشاهده حداقل دو معیار از معیارهای روتردام

○ مشاهده تخمدان پلی کیستیک در نمای اولتراسوند

○ هایپراندروژنیسم

○ سیکل قاعدگی نامنظم

معیارهای عدم ورود:

- هر گونه مداخله جهت تحریک تخمدان COH

معیارهای خروج:

- آندومتریوزیس گرید ۳ یا بیشتر
- کنتراندیکاسیونهای مصرف مدروکسی پروژسترون استات (سابقه ترومبوآمبولی، بیماریهای عروق مغزی، سرطان پستان، اختلال کبدی)
- حساسیت به مدروکسی پروژسترون استات
- ناباروری شدید مردانه

جهت ارزیابی سطح پایه هورمونی، پیش از ورود بیماران به سیکل تحریک تخمدان، از تمامی آنها نمونه خونی جمع آوری خواهد شد. همچنین از نظر سونوگرافی، هیستروسالپنژیوگرافی مورد ارزیابی قرار خواهند گرفت. در صورت گزارش نقیصی در رحم و یا لوله‌ها، بنا به نظر پزشک محترم، بیماران با استفاده از لاپاراسکوپي نیز مورد پایش قرار خواهند گرفت. شاخص توده بدنی در همه بیماران با استفاده از نسبت وزن به مجذور قد (کیلوگرم / مترمربع) محاسبه خواهد شد. پیش از شروع سیکل تحریک تخمدان، تمامی بیماران LD دریافت می‌کنند.

گروه مطالعه:

تحریک تخمدان، از روز دوم یا سوم قاعدگی، بر اساس تعداد و سایز فولیکول‌های آنترال هر فرد، حداکثر با دوز ۱۵۰ واحد با FSH نو ترکیب آغاز می‌گردد. به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو ۱۲ میلی‌متر، روزانه ۱۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات را تا روز القای بلوغ نهایی اووسیت‌ها تجویز خواهد شد.

گروه کنترل:

تحریک تخمدان، از روز دوم یا سوم قاعدگی، بر اساس تعداد و سایز فولیکول‌های آنترال هر فرد، حداکثر با دوز ۱۵۰ واحد با FSH نو ترکیب آغاز می‌گردد. به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو ۱۲ میلی‌متر، آنتاگونیست GnRH (۰/۲۵ میلی‌گرم ستروتاید) با تزریق زیرجلدی روزانه صورت خواهد گرفت.

در هر دو گروه، ارزیابی پاسخ تخمدان از طریق ترانس‌واژینال اولتراسونوگرافی یک روز در میان صورت خواهد گرفت. در صورتی که سرعت رشد فولیکول کم باشد، ۷۵ واحد rFSH اضافه خواهد شد. سطح سرمی استرادیول و پروژسترون در روز القای بلوغ نهایی اووسیت‌ها مورد اندازه‌گیری قرار خواهد گرفت.

به دنبال مشاهده سایز فولیکول پیشرو ۱۸ میلی‌متر، مرحله‌ی نهایی بلوغ تخمک با استفاده از آگونیست GnRH (۰/۱ دکا پپتیل، دو عدد) و hCG (۱۵۰۰ واحد) صورت خواهد گرفت. پس از گذشت ۳۵-۳۷ ساعت، فولیکول‌های تخمدان تحت بیهوشی سبک و با استفاده از سونوگرافی واژینال کسب خواهد شد. پس از زدودن سلول‌های کومولوس اطراف اووسیت‌ها مراحل تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) صورت خواهد گرفت. جنین‌ها در روز سوم پس از تزریق، با استفاده از روش کرایوپرزرویشن فریز خواهند شد.

آماده‌سازی اندومتر برای انتقال جنین فریز

تمامی بیماران در روز دوم سیکل انتقال جنین فریز تحت اولتراسونوگرافی قرار خواهند گرفت و استرادیول (۴ میلی‌گرم روزانه) و ASA دریافت می‌کنند. از روز ششم، استرادیول ۶ میلی‌گرم روزانه تجویز خواهد شد.

پس از مشاهده $Ent \leq 8$ میلی‌متر، پروژسترون آغاز می‌گردد. بر اساس سن جنین پروژسترون (400 میلی‌گرم شیاف، 100 میلی‌گرم عضلانی) به مدت 3 تا 5 روز تجویز خواهد شد. در صورت نازکی ضخامت اندومتر، دوز استرادیول (به صورت تزریقی یا کرم پوستی یا واژینال) قابل افزایش است. وضعیت و ضخامت اندومتر از طریق روش اولتراسونوگرافی به صورت یک روز در میان مورد پایش قرار می‌گیرد و در صورت مشاهده اندومتر نامناسب، انتقال جنین صورت نخواهد گرفت.

تقسیم‌بندی کیفیت‌های جنین بر اساس معیارهای زیر صورت خواهد گرفت.

کیفیت عالی (A)

روز سوم: 6 تا 8 بلاستومر هم سایز با میزان فرگمنتاسیون $\geq 10\%$.

روز پنجم: بلاستوسیست با یک بلاستوسل گسترش یافته، زونای نازک، توده سلولی داخلی واضح با تعداد زیاد سلول که به صورت متراکم و محکم به یکدیگر اتصال یافته‌اند به همراه تعداد زیاد سلول‌های کوچک مشخص که لایه تروفواکتودرم را تشکیل می‌دهند.

کیفیت خوب (B)

روز سوم: 6 تا 8 بلاستومر هم سایز یا غیر هم سایز با میزان فرگمنتاسیون 10% تا 20% .

روز پنجم: بلاستوسیست با یک بلاستوسل گسترش یافته، سلول‌های توده سلولی داخلی از نظر سایز بزرگتر بوده و اتصال آن‌ها به یکدیگر شل است. به همراه تعداد کم‌تر سلول‌ها با فضاهای خالی بین سلولی که لایه تروفواکتودرم منسجم را تشکیل نمی‌دهند.

کیفیت ضعیف (C)

تعداد بلاستومرهای کم و غیر هم سایز با فرگمنتاسیون بیش از 20% .

بلاستوسیست با بلاستوسل کوچک، عدم رویت توده سلولی داخلی یا تعداد کم سلول‌های توده سلولی داخلی که قابل تمیز از تروفواکتودرم نمی‌باشد. به همراه تعداد بسیار کم سلول‌های تروفواکتودرم که می‌تواند دژنره هم باشند و لایه تروفواکتودرم منسجم را تشکیل نمی‌دهند.

حداکثر دو جنین از طریق مسیر سرویکال انتقال داده خواهد شد. انتقال جنین با استفاده از کاتتر سافت (cook) و بر اساس عمق رحم (با روش Mock transfer) در یک و نیم تا دو سانتی‌متر فوندوس صورت می‌گیرد. حمایت از فاز لوتئال با استفاده از استروژن و پروژسترون اشاره شده در بالا تا زمان مشاهده قلب جنین ادامه یافته و سپس در طول سه هفته به صورت تدریجی قطع می‌گردد.

پیامدهای اولیه

حاملگی بالینی - پس از گذشت چهار هفته از انتقال جنین، حاملگی بالینی در صورت مشاهده ساک حاملگی و ضربان قلب به اثبات خواهد رسید و تعداد ساک حاملگی با استفاده از اولتراسون مورد بررسی قرار خواهد گرفت. حاملگی ادامه‌دار - ادامه حاملگی پس از گذشت 12 هفته، حاملگی ادامه‌دار در نظر گرفته خواهد شد. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

پیامدهای ثانویه

دوز گنادوتروپین‌های مورد نیاز جهت تحریک تخمدان.

مدت زمان تحریک تخمدان

آنالیزهای آماری

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن 21 انجام خواهد گرفت. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و تعداد / درصد ارائه می‌گردد. داده‌هایی با پراکنش نرمال و غیر نرمال با آزمون‌های آماری، Student's t-test و Mann-Whitney

U test آنالیز خواهند شد. جهت آنالیز داده‌های دوجویی از آزمون χ^2 test استفاده خواهد شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته خواهد شد.

طرح مطالعه (یک مورد انتخاب شود):

■ موازی Parallel □ متقاطع Crossover □ عاملی Factorial □ خوشه‌ای Cluster
سایر طرح‌های مطالعه با ذکر نوع:

گروه کنترل (دارونما، بدون دارونما):

بدون دارونما - آنتاگونیست GnRH با تزریق زیرجلدی روزانه صورت خواهد گرفت.

نوع مداخله (با ذکر جزئیات کامل) در گروه (های) مداخله:

تحریک تخمدان، از روز دوم یا سوم قاعدگی، بر اساس تعداد و سائز فولیکول‌های آنترال هر فرد، حداکثر با دوز ۱۵۰ واحد با FSH نو ترکیب آغاز می‌گردد. به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو ۱۲ میلی‌متر، روزانه ۱۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون استات را تا روز القای بلوغ نهایی اووسیت‌ها تجویز خواهد شد.
مشخصات آزمودنی‌ها و معیارهای ورود، عدم ورود و خروج

جمعیت هدف:

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

معیارهای ورود:

- سن کمتر از ۴۱ سال
- مشاهده حداقل دو معیار از معیارهای روتردام
 - مشاهده تخمدان پلی‌کیستیک در نمای اولتراسوند
 - هایپراندروژنیسم
 - سیکل قاعدگی نامنظم

معیارهای عدم ورود:

- هر گونه مداخله جهت تحریک تخمدان COH

معیارهای خروج:

- آندومتريوزیس گرید ۳ یا بیشتر
- کنتراندیکاسیون‌های مصرف مدروکسی پروژسترون استات (سابقه ترومبو آمبولی، بیماریهای عروق مغزی، سرطان پستان، اختلال کبدی)
- حساسیت به مدروکسی پروژسترون استات
- ناباروری مردانه شدید

بستر اجرای مطالعه و مکان‌های جمع‌آوری اطلاعات:

مرکز پزشکی مهر

نحوه اطلاع رسانی برای ورود افراد به طرح:

توسط پزشک معالج

کد بیماری یا وضعیت مطالعه در **ICD-10**:

(<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>)

توصیف کد بیماری یا وضعیت مورد مطالعه در **ICD10**:

N97.0 Female infertility associated with anovulation

پیامدهای قابل اندازه گیری اولیه و ثانویه، نحوه اندازه گیری و مقاطع زمانی اندازه گیری:

پیامدهای اولیه

حاملگی بالینی - پس از گذشت چهار هفته از انتقال جنین، حاملگی بالینی در صورت مشاهده ساک حاملگی و ضربان قلب به اثبات خواهد رسید و تعداد ساک حاملگی با استفاده از اولتراسون مورد بررسی قرار خواهد گرفت. حاملگی ادامه دار - ادامه حاملگی پس از گذشت ۱۲ هفته، حاملگی ادامه دار در نظر گرفته خواهد شد. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

پیامدهای ثانویه

دوز گنادوتروپین های مورد نیاز جهت تحریک تخمدان - پس از پایان سیکل
مدت زمان تحریک تخمدان - پس از پایان سیکل

نوع تصادفی سازی، جزییات هر گونه محدودیت (مانند بلوک کردن و اندازه بلوک):

تصادفی سازی بلوکی با نسبت (۴:۴) صورت خواهد گرفت. حجم هر بلوک ۴ است. لیست بلوک ها نوشته و اعداد به آنها اختصاص یابد (AABB(1)- ABAB(2)-ABBA(3)-BBAA(4)- BABA(5)- BAAB(6) سپس انتخاب اعداد تصادفی بین یک تا ۶ (مثلا ۱ ۴ ۵ و ...) و در نهایت مشخص نمودن لیست تخصیص درمان براساس اعداد تصادفی قبل (AABB-BBAA-BABA ... -) صورت خواهد گرفت.

روش مورد استفاده برای تولید توالی تخصیص تصادفی با ذکر نام نرم افزار یا سایت مورد استفاده:
با استفاده از sealed envelope-

روش پنهان سازی تخصیص Allocation Concealment:

امکان کورسازی برای مطالعه حاضر وجود ندارد زیرا یک گروه قرص خوراکی دریافت می کند و گروه کنترل درمان استاندارد آنتاگونیست GnRH تزریقی را دریافت خواهند کرد.

توضیح کامل کورسازی:

□ ۱- یک سوکور □ ۲- دو سوکور □ ۳- سه سوکور

کورسازی (□ افراد تحت مطالعه □ ارزیابان □ تحلیلگران □ تخصیص دهنده نمونه به گروه ها)

جمعیت مورد مطالعه و روش نمونه گیری:

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، نمونه گیری تصادفی ساده

نحوه تحلیل داده ها: (روش های آماری)

آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۲۱ انجام خواهد گرفت. نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و تعداد / درصد ارائه می گردد. داده‌هایی با پراکنش نرمال و غیر نرمال با آزمون‌های آماری، Student's t-test و Mann-Whitney U test آنالیز خواهند شد. جهت آنالیز داده‌های دوجویی از آزمون χ^2 test استفاده خواهد شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته خواهد شد.

۱۲- روش و مبنای محاسبه حجم نمونه و تعداد آن: (براساس فرمول‌های آماری یا نرم‌افزار)
حجم نمونه بر اساس تفاوت میزان بروز OHSS در بیماران PCOS تحت روش PPOS درمقابل آنتاگونیست GnRH در هر گروه ۱۰۰ نفر محاسبه شد (۱۱).

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)]}{d^2}$$

$P_1 = 0\%$

$P_2 = 6.67\%$

$\alpha = 0.05 \quad z(1-\alpha/2) = 1.96$

$\beta = 0.2 \quad z(1-\beta) = 0.84$

$d = P_1 - P_2$

۱۳- ملاحظات اخلاقی: (تنظیم نمونه فرم رضایت نامه آگاهانه برای طرح های کارآزمایی بالینی و طرح های تحقیقاتی که آزمودنی انسانی دارند ضروری است. برای طراحی این فرم از کدهای ۳۱ گانه اخلاق در تحقیق مندرج در دستورالعمل اجرایی پیش نویس طرح پژوهشی و موارد مورد نیاز برای یک رضایت نامه آگاهانه واقع در سایت دانشگاه علوم پزشکی گیلان / معاونت تحقیقات و فناوری استفاده فرمائید).

این تحقیق، با کسب رضایت آگاهانه کتبی و اخذ مجوز از کمیته اخلاق صورت خواهد گرفت. از آنجاییکه در هنگام ارائه ی نتایج تحقیق، از ذکر نام بیماران و سایر اطلاعات شخصی آن ها خودداری می شود و ضمناً، آزمایشات طبق روتین بیمار انجام میشود، انجام این تحقیق از لحاظ اخلاقی با مشکلی مواجه نخواهد بود.

راه حل مشکلات اخلاقی:

آیا طرح رضایتنامه اخلاقی دارد*

☐ خیر ☒ بله

*

☒ اینجانب متعهد میشوم تا قبل از اخذ مصوبه و تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه طرح خود را شروع ننموده ام و چنانچه طرح اینجانب نیاز به اخذ رضایت آگاهانه داشته باشد متعهد می گردم هنگام ارایه اولین گزارش. نسبت به ارسال ۱۰ درصد از فرم رضایتنامه تکمیل شده از بیماران به همراه شماره تماس و نام بیماران مورد مطالعه را ارسال نمایم در صورت اعلام خاتمه ،طرح/پایان نامه شما به دانشکده یا مرکز مربوطه ارسال شده و از حالت قابل ویرایش خارج می شود

۱۴- محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آن‌ها: (راه حل برای پیشگیری از عدم تمکین، تقاطع، مداخله‌های همراه، عدم پیگیری)

۱۵- جدول متغیرها:

ردیف	عنوان متغیر	نقش					نوع و مقیاس		تعریف عملیاتی	واحد/حالت اندازه گیری	
		مستقل	وابسته	اصلی	زمینه ای	مداخله گر	کمی				کیفی
							پایه	گستره			
۱	شاخص توده بدنی				*		*			لاغر-چاق	کیلوگرم / مترمربع
۲	طول مدت ناباروری				*		*			بر اساس اظهار بیمار	سال
۳	سن				*		*			بر اساس شناسنامه	سال
۴	سطح پایه AMH				*		*			بر اساس سطح سرمی در روز سوم سیکل قاعدگی	نانوگرم/ میلی- لیتر
۵	سطح پایه FSH				*		*			بر اساس سطح سرمی در روز سوم سیکل	میلی واحد/ میلی لیتر
۶	نرخ لقاح		*				*			درصد جنین‌های تشکیل شده	نسبت تعداد کل جنین‌ها به تعداد کل اووسیت‌های متافاز ۲
۷	نرخ حاملگی بیوشیمیایی		*					*		بر اساس مثبت بودن تست حاملگی	دارد، ندارد
۸	نرخ حاملگی بالینی		*					*		مشاهده ساک حاملگی و ضربان قلب پس از گذشت چهار هفته از انتقال جنین	دارد، ندارد
۹	نرخ حاملگی ادامه‌دار		*					*		ادامه حاملگی تا ۱۲ هفته	دارد، ندارد
۱۰	ضخامت اندومتر				*	*	*			ضخامت اندازه‌گیری شده در نمای اولتراسون	میلی متر
۱۱	کیفیت جنین ها		*					*	*	کیفیت جنین‌ها بر اساس سائز و میزان فرگمنتاسیون بلاستومرها	A, B, C
۱۲	تعداد کل اووسیت‌های بازبایی شده		*					*		تعداد کل اووسیت‌های بازبایی شده به دنبال پانکچر تخمدان	عدد
۱۳	نوع تیمار		*					*		مدرکسی پروژسترون استات و آنتاگونیست GnRH	دوز دارو
۱۴	هزینه		*				*	*		مجموع هزینه‌ها به ازای هر سیکل ICSI	ریال
۱۵	دوز داروهای تحریک تخمدان		*				*	*		مقدار داروی لازم جهت تحریک کنترل شده تخمدان	واحد
۱۶	مدت زمان تحریک		*				*	*		مدت زمان تحریک کنترل شده	روز

تخمندان											تخمندان
۱۷	سطح استرادیول در روز القای بلوغ نهایی	*						*		سطح سرمی استرادیول در روز القای بلوغ نهایی	پیکوگرم/ میلی- لیتر
۱۸	سطح پروژسترون در روز القای بلوغ نهایی	*						*		سطح سرمی پروژسترون در روز القای بلوغ نهایی	نانوگرم/ میلی- لیتر
۱۹	سندرم تحریک بیش از حد تخمدان	*						*		تعداد موارد مبتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان	دارد، ندارد
۲۰	تعداد کل اووسیت‌های مرحله متافاز ۲ بازایی شده	*						*		تعداد کل اووسیت‌های بازایی شده مرحله متافاز ۲ به دنبال پانکچر تخمندان	عدد
۲۱	تعداد سیکل‌های انتقال جنین	*						*		تعداد سیکل‌هایی که در آن انتقال جنین صورت گرفته است	عدد
۲۲	تعداد جنین‌های ذوب شده			*					*	تعداد جنین‌هایی که جهت انتقال ذوب می‌شوند	عدد
۲۳	تعداد جنین‌های زنده به دنبال ذوب			*		*				تعداد جنین‌هایی که جهت انتقال ذوب می‌شوند و زنده هستند	عدد
۲۴	تعداد جنین‌های انتقال داده شده			*		*				تعداد جنین‌هایی که جهت انتقال ذوب می‌شوند و زنده هستند و انتقال داده خواهند شد.	عدد

۱۶ - چارچوب گانت:

ردیف	فعالیت‌های اجرایی تحقیق به تفکیک	طول مدت	زمان اجرا به ماه												
			۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	
۱	ورود اطلاعات افراد به مطالعه	۱۰ ماه													
۲	تجزیه و تحلیل اطلاعات	۱ ماه													
۳	ارائه گزارش نهایی	۱ ماه													
۴															
۵															

توجه :

۱. زمان طراحی پیش نویس طرح و تکمیل این فرم جزو زمان اجرای طرح محسوب نمی شود.
۲. دریافت گزارشها با توجه به چارچوب گانت مصوب صورت می پذیرد. بنابر این لازم است مجری طرح زمان ارائه گزارشهای طرح را در این جدول مشخص نماید.
۳. زمان شروع طرح بعد از تصویب آن، با هماهنگی مدیر اجرایی طرح و حوزه مدیریت امور پژوهشی و از هنگام تامین اعتبار در نظر گرفته می شود.

اطلاعات مربوط به هزینه‌ها

۱۷- هزینه‌ی پرسنلی با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق الزحمه‌ی آن‌ها:

ردیف	نام فرد	رتبه علمی	نوع فعالیت	میزان فعالیت (ساعت)	میزان حق التحقیق به ازای هر ساعت	جمع (ریال)
۱						
۲						
۳						
۴						
۵						
۶						
۷						
جمع هزینه های پرسنلی: (به عدد) (به حروف) ریال						

۱۰٪ حق الزحمه‌ی پرسنلی مشمول مالیات می باشد که می بایست در هنگام پرداخت به افراد ذی نفع کسر شود.

۱۸- هزینه آزمایش‌ها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه و یا دیگر موسسات صورت می گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	نوع آزمایش (دستگاه، دستگاه و مواد و مواد)	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (ریال)
جمع هزینه های آزمایشها: (به عدد) (به حروف) ریال					

۱۹- فهرست وسایل غیر مصرفی که باید از اعتبار این طرح از داخل یا خارج کشور خریداری شود:

نام دستگاه	مصرفی / غیر مصرفی	مقیاس (میلی گرم، گرم، میلی کیلوگرم، لیتر، لیتر)	شرکت سازنده	کشور	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد	قیمت واحد	قیمت کل

جمع هزینه های وسایل: (به عدد)			(به حروف)			ریال		

۲۰- مواد و وسایل مصرفی:

نام مواد مصرفی	شرکت سازنده	کشور	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد	قیمت واحد	قیمت کل
جمع هزینه های مواد مصرفی: ۱۴۰۰۰۰۰۰۰ (به عدد)			(به حروف)			ریال

۲۱- هزینه های مسافرت :

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله نقلیه	تعداد افراد	هزینه هر بار سفر	علت سفر	هزینه به ریال
جمع هزینه های مسافرت: (به عدد)			(به حروف)			ریال

۲۲- هزینه های دیگر:

عنوان هزینه	مبلغ هزینه
هزینه های تکثیر اوراق	ریال
سایر موارد	ریال
جمع هزینه های دیگر	ریال

✓ تایید می کنم شفافیت (transparency)، آداب (ethics) و رفتار جوانمردانه (fairness) در پیشنهاد این پژوهش رعایت شده است.

✓ تایید می کنم تمامی مجریان متن را مطالعه، نقد و نسخه نهایی را تایید کرده اند.

✓ تایید می کنم نام همه افرادی که به نوعی در ایده، تهیه طرح پیشنهادی و اجرای آن در آینده دخالت داشته اند (هیات علمی یا دانشجوی) ذکر شده است.

ضمایم:

✓ تایید می کنم اگر پرسشنامه محصول پژوهش نیست، نسخه اولیه آن ضمیمه شده است.

✓ تایید می کنم فرم اخلاق پژوهش تکمیل و ضمیمه است.

✓ تایید می کنم در صورت وجود آزمودنی انسانی و نیاز، فرم رضایت آگاهانه به زبان آزمودنی تکمیل و ضمیمه شده است.

نام و نام خانوادگی و امضا پژوهشگر طرف قرارداد

دکتر مرضیه مهرافزا

(امضا به منزله تایید محتوا، تایید موارد فوق و پذیرش مسوولیت قانونی آن است)