

مقایسه پیامدهای باروری در دو نوع انتقال جنین تازه و جنین فریز در زنان نابارور تحت درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم

فریبا نان‌بخش^۱، بهروز ایلخانی‌زاده^۲، نوا مقدسیان نیاکی^۳، سیما اشتئوئی^۴، یعقوب دلدار^۵

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۰۱/۲۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۰۴/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: تکنیک‌های فریز جنین همگام با روش‌های کمک باروری در حال گسترش هستند. هرچند انتقال جنین تازه همیشه مورد توجه بوده ولی مطالعات اندکی در زمینه مقایسه این دو روش انتقال جنین صورت گرفته، لذا مطالعه‌ی حاضر باهدف مقایسه پیامدهای باروری بین این دو تکنیک انجام شد.

مواد و روش کار: در این مطالعه‌ی نیمه تجربی، ۲۱۵ زنان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری کوثر در فاصله زمانی سال‌های ۹۰ تا ۹۲ تحت درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، ۱۵۲ نفر تحت انتقال جنین تازه و ۶۳ نفر مورد انتقال جنین فریز از نظر پیامدهای باروری با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: فراوانی رخداد حاملگی شیمیایی در زنان تحت انتقال جنین فریز بیشتر از جنین تازه بود ($P=0.016$). رخداد حاملگی بالینی در گروه با انتقال فریز بیشتر از گروه با انتقال جنین تازه بود ($P=0.033$). رخداد سقط در مقایسه با $40/3$ درصد، $50/8$ درصد در مقایسه با $34/9$ درصد، $P=0.16$. رخداد سقط قبل ۶ هفته، سقط قبل ۲۰ هفته و حاملگی خارج رحمی در دو گروه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

نتیجه‌گیری: انتقال جنین فریز رخداد حاملگی شیمیایی و حاملگی کلینیکی را افزایش می‌دهد و با کاهش در درصد رخداد سقط قبل ۲۰ هفته همراه می‌باشد.

کلمات کلیدی: تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، انتقال جنین، پیامدهای بارداری

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره پنجم، ص ۴۱۰-۴۰۱، مرداد ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: ارومیه، مرکز آموزشی و درمانی شهید مطهری، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۵۸۱۵

Email: faribanan@yahoo.com

همگام با ART در حال پیشرفت و گسترش است (۲). هرچند آمار داخل کشوری در جایی به نتایج انتقال فریز و تازه به تفکیک اشاره نشده است ولی در یک تحقیق گذشته‌نگر انجام گرفته توسط افتخار و همکاران در مرکز ناباروری بیزد، میزان حاملگی بالینی با رؤیت قلب جنین در انتقال فریز، از سال ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۰ و از بین ۳۷۲ بیمار ۴۵ درصد اعلام شده است (۴). در مطالعه‌ی گذشته‌نگر دیگری صورت گرفته توسط ونگو همکارانش در کشور استرالیا از ۶۹۶۵ انتقال جنین در ۳۵۷۰ سیکل میزان حاملگی به ازای هر سیکل انتقال ۱۵.۷ درصد گزارش شده است (۲). شاید یکی از مهم‌ترین علل توسعه روش‌های فریز و انتقال فریز کاهش ریسک کاهش حاملگی‌های

مقدمه

فن‌آوری‌های کمک باروری^۱ شامل تمام روش‌هایی است که در آن‌ها از دست‌کاری مستقیم اووسیت‌ها در خارج از بدن استفاده می‌شود. اولین و رایج‌ترین شکل از فن‌آوری‌های کمک باروری لقا آزمایشگاهی یا IVF است. تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم هم با استفاده از اسپرم‌های ایزوله شده از مایع انزالی و یا اسپرم‌های حاصل از آسپیراسیون میکروسرجیکال اسپرم از اپیدیدیمیا خارج‌سازی اسپرم از بیضه و تزریق داخل سیتوپلاسمی آن انجام می‌شود (۱). پیشرفت‌های زیادی طی ۳ دهه‌ی اخیر در تکنیک‌های کمک باروری رخ داده است، یکی از این روش‌ها، معرفی تکنیک‌های فریز است که

^۱ متخصص زنان- زایمان-فلوشیپ نازایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ دانشیار پاتولوژی و جنین شناسی بخش نازایی بیمارستان مطهری، مرکز تحقیقات بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ دانشجوی پژوهشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۵ کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، بخش نازایی بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۱ Assisted Reproductive Technologies

سلول‌ها در زنان شامل فریز تخمک، جنین یا خود بافت تخدمان است. پتانسیل باروری بعد از ذوب تخمک در درجه اول با کیفیت تخمک و سپس رسیده بودن تخمک ارتباط مستقیم دارد. هرچند اوپوستیت‌های نارس و نیز فریز کل تخدمان که حاوی بافت کورتیکال می‌باشد نیز امکان پذیر است (۸) بهویژه، این روش فریز کل تخدمان در زنان جوانی که کاندید شیمی درمانی هستند و فرصت کافی برای استفاده از پروتکل‌های تحریک تخدمان در آن‌ها نیست کارآمد است (۷). در مورد جنین نیز کیفیت جنین از مهم‌ترین فاکتورهای موفقیت انتقال محسوب می‌شود بهطوری که در جنین‌هایی که حداقل نصف سلول‌ها بعد از ذوب سالم است میزان بقا از ۵۰درصد تا ۶۵درصد محتمل است و بعضی مطالعات بیان می‌کند که میزان سقط در جنین مرحله‌ی ۳ روزه بالاتر است. همچنین عواملی مثل نسبت کلسترول به فسفولیپیدهای غشاء سلول و نیز اسکلت سلولی حجمی و دلیلی کردن جنین‌ها به روش‌های گوناگونی از جمله سانتریوفیوژ یا استفاده از محیط کشت و نیز استفاده از محیط‌های کشت بدون کلسیم و فشار اتمسفری بالا روی جنین، بقای جنین را بالا می‌برد در مقابل سن بالا، مایع داخل سلولی حجمی که با ایجاد کربستال بین سلول را آسیب‌پذیر می‌کند و نیز وجود زونا پلوسیدا که یک سد بین محلول فریز و سلول است بقا را کاهش می‌دهد هرچند امروزه با روش‌هایی شامل استفاده از اسید، آنزیم، لیزر و میکرومانیپولیشن^۲ می‌توان آن را جدا کرد (۸). عواملی مثل ضخامت آندومتر و همچنین استفاده از پروتکل‌های آگونیست-انتاگونیست هم روی نتایج انتقال فریز مؤثر بوده است (۳). در آخر مطالعاتی بیان می‌کند در تعدادی از گونه‌های پستانداران فضول سرد و مرتبط با این فریز، با افزایش چربی‌های غیراشبع در غشا اثر مشبّتی روی پروسه‌ی فریز دارد. در اینجا باید اشاره کرد ۲ روش پایه‌ای در فریز جنین وجود دارد. اولی روش فریز آهسته و دومی روش فریز سریع می‌باشد مطالعات متعددی برتری روش انجام‌سریع را به اثبات رسانده که بیان این علل در این تحقیق نمی‌گنجد (۸).

همان‌طور که از این یافته‌ها برمی‌آید هرچند داشش ما در مورد عوامل دخیل در انتقال فریز نسبت به گذشته به‌طور چشمگیری افزایش داشته و لی مطالعات محدودی و با نتایج متفاوتی در زمینه‌ی جنبه‌های مختلف انتقال فریز صورت گرفته (۴) از جمله عوامل کلینیکی مؤثر روی نتایج فریز و یا درصد موفقیت این روش در مقایسه با انتقال تازه، به علاوه در داخل یا خارج کشور هم مقایسه‌ی دقیقی بین این دو نوع انتقال صورت نگرفته و فقط در صد موفقیت روش انتقال فریز به صورت آمار جداگانه بیان شده است. با نظر به اینکه به تازگی تئوری‌هایی مبنی بر فریز تمام جنین‌ها در علم ART

چند قلوبی با انتقال کم‌تر جنین تازه باشد چون حاملگی چند قلوبی خود از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای سقط و تولد زودرس است، لذا با این روش دیگر ما مجبور به انتقال تمامی جنین‌های تازه نیستیم و با فریز کردن می‌توان برای استفاده در آینده مصرف شوند. (۲-۴) همچنین شناس بیمار برای بارداری با استفاده از چند نوبت انتقال جنین، بدون نیاز به تحریک اضافی با سیکل‌های تحریک‌شده افزایش می‌یابد (۴). از طرفی فریز تمام جنین‌ها در زنان در خطر ابتلا به سندرم تحریک بیش‌ازحد تخدمان، ریسک این سندرم را بهشت کاهش می‌دهد (۴-۵). لازم به توضیح است که سطح هورمون‌های متراشحه از تخدمان که فرد در معرض خطر سندرم تحریک بیش‌ازحد تخدمانی قرار می‌دهد در مرحله انتقال فریز کاهش می‌ابد، چنان‌که حتی برای توضیح بیشتر باید گفت میزان موفقیت‌ها در زنان با دریافت تخمک اهدایی از سایر زنان تحت ART بالاتر نیز بوده چون این زنان فاقد تحریک تخدمان می‌باشند، لذا بافت آندومتر رحم در معرض غلظت بالای هورمون نیست، این هورمون‌ها محیط رحم را برای جایگزینی نامناسب می‌کند (۵). از دیگر علل فریز، مناسب نبودن آندومتر رحم در سونوگرافی انجام‌شده قبل انتقال جنین تازه است (۶). مطالعاتی که در حیطه‌ی انتقال جنین تازه در مقایسه با جنین فریز انجام‌شده نتایج متنوعی را نشان می‌دهد. بسیاری از مطالعات بیان می‌کند میزان پیامدهای باروری و رخداد حاملگی در جنین‌های تازه بالاتر است (۲، ۳)، بعضی دیگر بیان می‌کند که تفاوت معنی‌داری در مقایسه این دو روش انتقال وجود ندارد (۷) و این در حالی است که تعدادی از بررسی‌های بهویژه در سال‌های اخیر نشان‌دهنده‌ی نتایج متفاوتی است. یک متأثراً این تأثیر از ۶۴ مطالعه‌ی سیستماتیک تا سال ۲۰۱۲ انجام‌شده در انجمان کمک باروری و جنین‌شناسی اروپا eshre نشان داد میزان جایگزینی جنین و رخداد حاملگی کلینیکی در انتقال‌هایی که تمامی جنین‌ها فریز هستند نزدیک ۳۰درصد بالاتر از انتقال‌های با جنین تازه است که با تفاوت معنادار آماری همراه بوده است. هرچند تأثیری در رخداد سقط نداشته است (۵)، به‌حال آنچه مورد توافق همگان است این موضوع می‌باشد که با پیشرفت تکنیک‌های فریز شناس حاملگی ۲۵ تا ۵۰درصد نسبت به زمانی که هنوز این روش‌ها در دسترس نبودند بالاتر رفته است (۲). هرچند تکنیک‌های فریز با مکانیسم‌های مختلفی که به آن‌ها اشاره شد می‌تواند نتایج باروری را تحت تأثیر قرار دهد ولی پارامترهای گوناگون در مراحل اجرای این تکنیک‌ها هم پیامدهای باروری را بهشت متأثر می‌سازد به‌طوری که پتانسیل باروری در ژرم سل‌های برگشته از فریز به عوامل گوناگونی وابسته است، قبل از توضیح این عوامل باید خاطرنشان کرد که حفظ ژرم

² micromanipulation

۲ تا حداقل ۶ عدد تنظیم می‌شود. فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر در روزهای مناسب تحت سنجش قرار گرفت. وقتی حداقل ۳ فولیکول بیش از ۱۸ میلی‌متر داشتیم آمپول گنادوتروپین کوریونی انسانی (H.CG, Choragon, Ferring, Germany) به میزان ۱۰۰۰۰ واحد تزریق و ۳۴ ساعت بعد از تزریق هورمون گنادوتروپین جفتی تخمک‌ها با بی‌حسی نخاعی و یا بیهوشی خفیف و تحت گاید سونوگرافی واژینال استخراج شدند. مایع آسپیره شده تحويل آزمایشگاه داده شده و در آزمایشگاه در مرحله‌ی اول مایع تحت تخمک گیری قرار گرفت بعد توسط آنزیم هیالورونید از سلول‌های گرانولوزا از تخمک جدا شد که به این عمل جداسازی گفته می‌شود. به تخمک‌های آماده، اسپرم زیر میکروسکوپ تزریق شد. سپس تخمک‌ها به محیط کشت سلولی استریل شامل هامز (Ham F10) (۵) همراه مواد مغذی دیگر مانند آلبومین انسانی منتقل شدند. بعد از گذشت یکشب در داخل انکوباتور فیزیولوژیک که دارای رطوبت بالای ۹۰ درجه، فشار دی‌اکسید کربن ۵ درصد و دمای ۳۷ درجه می‌باشد تخمک‌ها از نظر وجود پرونکلئوس بررسی شدند. جنین‌های تشکیل شده بعد از ۴۸ ساعت مشخص می‌شود و حدود ۷۲ ساعت بعد جنین در عمق یک سانتی‌متر مانده به فوندوس منتقل شد. انتقال جنین برای همه‌ی بیماران وقتی انجام گرفت که حتماً آندومتر ۳ خطی باشد و ضخامت بین ۸ تا ۱۰ میلی‌متر داشته باشد. درصورتی که آندومتر سه خطی و آماده نبود و یا مشکوک به سندرم هیپراستیمولیشن تخدمان‌ها شدیم انتقال جنین‌ها صورت نگرفت و جنین‌ها فریز شدند و نیز در زنانی که حداقل ۵ جنین تازه منتقل شده بود بقیه‌ی جنین‌های اضافی فریز شدند تا در صورت لزوم بعداً استفاده شوند. کلیه‌ی جنین‌ها با روش ویتریفیکاسیون منجمد شدند و درجه‌بندی جنین‌ها توسط جنین‌شناس و بر اساس ضخامت لایه‌ی جنینی و شکنندگی سیتوپلاسمی و نیز از نظر شکلی و تعداد بلاستومرها انجام گرفت و در جنین‌های فریز فقط جنین‌هایی که بعد از پروسه‌ی ذوب کمتر از ۵۰ درصد فراگمنتاسیون داشتند منتقل شدند. کاتتر نرم مورد استفاده از نوع کوک یا لابوتک و فرد IVF کننده برای تمامی بیماران مشابه بود. تمام بیماران تحت حمایت فاز لوتنال به مقدار ۱۰۰۰ میلی‌گرم آمپول پروژسترون روغنی و به صورت روزانه از روز جمع‌آوری تخمک از تخدمان قرار می‌گرفتند. تا زمانی که آزمایش B-HCG برای کلیه بیماران داده شد و با مشاهده قلب جنینی بسته به خواست و سلیقه‌ی بیماران قرص واژینال پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه (سیکلوزست (Sikluzest, actavis, UK) یا آمپول پروژسترون ۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه تا هفته‌ی ۱۲ از بارداری ادامه یافته بود. در مورد جنین‌های فریز تزریق پروژسترون حداقل از ۳ روز قبل

بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۵) این سؤال قویاً مطرح می‌شود که آیا واقعاً انتقال فریز در مقایسه با انتقال جنین تازه با نتایج بهتری همراه است یا نه؟ لذا این تحقیق که باهدف مقایسه پیامدهای باروری بین دو انتقال جنین تازه و فریز در مرکز ناباروری / مرکز تحقیقات بهداشت باروری انجام شد قصد دارد به این سؤال پاسخ دهد.

مواد و روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه نیمه تجربی بوده که باهدف مقایسه انتقال جنین فریز و تازه بر پیامدهای باروری در زوجین نابارور تحت ICSI انجام شد. جامعه موردمطالعه تمام بیماران نابارور مراجعه‌کننده به بخش ناباروری مرکز آموزشی درمانی شهید مطهری در فاصله زمانی آغاز سال ۹۰ تا انتهای شهریور ۹۲ می‌باشد.

معیار ورود به مطالعه سن کمتر و یا مساوی ۴۲ سال، سطح FSH کمتر از ۱۰ mIU/mL بوده و بیماران با سن بالای ۴۲ سال، مبتلا به بیماری آسم، بیماری‌های سیستمیک، ناراحتی‌های گوارشی و دریافت‌کننده تخمک اهدای از مطالعه خارج شدند. داده‌های مورد لزوم شامل انتقال فریز یا انتقال جنین تازه، سن مادر، علت نازایی و تعداد جنین و... در پرسشنامه‌های طراحی شده وارد شد.

بیماران با روش پرونکل طلایانی‌مدت تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفتند. از بیماران در شروع سیکل عمق رحمی گرفته شد. بیماران از ابتدای سیکل قبلی تحت درمان با آسپرین ۸۰ میلی‌گرم و فولیک اسید ۱۰۰۰ میلی‌گرم بودند و به علاوه در سیکل قبل نیز کپسول داکسی سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۱۰ روز و هر ۱۲ ساعت دریافت کرده بودند و با شروع عادت ماهیانه بیماران تحت دریافت قرص ضدحامگی یک عدد روزانه قرار گرفتند. آگونیست‌های هورمون گنادوتروپین (GnRH³، سوپرفکت Superfact, Sanofi Aventis, Germany) سرنگ انسولین، از ۶ روز مانده به عادت ماهیانه شروع شد. وقتی قرص ضدحامگی به ۲۱ عدد رسید، قرص قطع شد و با شروع عادت ماهیانه در روز دوم عادت، دوز سوپرفکت نصف شد و ابتدا با گنادوتروپین نوترکیب معادل گنال F (Gonadotropin-releasing hormone, Serono, Germany) زیر (جلدی و هفتہ بعدی با گنادوتروپین Menogon, ferring, Germany) انسانی منوپزال معادل منوگون تحت درمان برای ایجاد فولیکول‌های مناسب قرار گرفتند. دوز شروع گنادوتروپین بر اساس سن، هورمون محركه فولیکولی، سابقه‌ی قبلی لاحق خارج رحمی و تعداد فولیکول‌های آنترال تعیین می‌شود که از

³ Gonadotropin-releasing hormone

آندومتر، غلظت هورمون محرک فولیکول FSH^۴ و هورمون لوთال هم مقایسه شدند که در این موارد تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. جدول ۱ ویژگی های جمعیت شناختی بیماران شامل توزیع سنی، سابقه IVF قبلی، سال های نازایی علت، نوع نازایی، غلظت هورمون محرک فولیکول FSH^۵، هورمون لوთال، ضخامت آندومتر در روز انتقال جنین و تعداد جنین منتقل شده نشان می دهد. جدول شماره ۲ توزیع فراوانی رخداد حاملگی شیمیابی (مثبت شدن hCG)، حاملگی کلینیکی (مشاهده قلب جنین در سونوگرافی)، حاملگی خارج رحمی، سقط تا زمان ظهور قلب جنین (شش هفته)، سقط تا ۱۲ هفته و تعداد قل را در زمان با حاملگی داخل رحمی و نیز خطر نسبی^۶ یا فاصله اطمینان^۷ درصد را نشان می دهد. این نتایج نشان داد که از ۶۳ نفر در گروه فریز در ۳۶ نفر (۵۷/۱ درصد) و از ۱۵۲ نفر جنین های تازه در ۵۹ نفر (۴۰/۳ درصد) آزمون hCG مثبت بوده است و تفاوت معنی دار آماری دارند ($P=0.016$). خطر نسبی با حدود اطمینان ۹۵ درصد (۱۰۰-۲۰۰)، ۱/۴۷ می باشد. از ۶۳ نفر با انتقال فریز در ۳۲ نفر (۵۰/۸ درصد) و از ۱۵۲ نفر با انتقال جنین تازه در ۵۳ نفر (۳۴/۹ درصد) حاملگی کلینیکی رخ داد و تفاوت در این مورد هم معنی دار بوده است ($P=0.033$) و با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۱/۹۲)، ۱/۴۰ می باشد. حاملگی خارج رحمی در گروه جنین فریز و جنین تازه ۲/۸ درصد و ۱/۷ درصد است با ($P=0.001$). تفاوت آماری معنی دار نبود. سقط قبل ۶ هفته نیز در گروه انتقال فریز و تازه به ترتیب ۸/۶ و ۸/۶ درصد بود، ($P=0.993$). سقط قبل ۲۰ هفته در گروه فریز و تازه به ترتیب ۱۷/۱ درصد و ۱۹ درصد بود، ($P=0.538$). چند قلوبی در گروه جنین فریز ۲۵ درصد و در گروه با جنین تازه ۶۲/۳ درصد بود با ($P=0.144$) که در موارد اخیر تفاوت آماری معنی دار نبود. لازم به توضیح است ناهنجاری های جنینی طی سونوگرافی های انجام شده حین حاملگی، تا انتهای مهرماه ۹۲ نیز در متولدین این طرح مشاهده نشده است.

از بازگشت جنین ها از انجام آنجام می شد. روز ۱۶ بعد از انتقال آزمایشات B-HCG از نظر بارداری انجام می گرفت. پیگیری های بعدی در صورت مثبت بودن حاملگی شیمیابی در هفته ۶ و سپس هفته ۲۰ انجام شده بود. طرح حاضر با کد اخلاقی ۹۲۹۸ در دانشگاه IRCT2014111213421N2 علوم پزشکی ارومیه تصویب و با کد ۲۰۰۵ در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت گردید. پیگیری پیامدهای حاملگی از جمله رخداد حاملگی، سقط و ظهور قلب جنین در دو گروه انجام شده و بعد از ثبت تمامی اطلاعات بیماران در فرمها به منظور مقایسه تأثیر دو نوع انتقال بر پیامدهای بارداری ابتداء رخداد (بروز) هر یک از پیامدها محاسبه شده و سپس با نتایج رخداد پیامدها در گروه دیگر مقایسه شد. در بررسی ارتباط نیز در مورد هر یک از پیامدهای بارداری بر اساس ماهیت آن (كمی یا کیفی) از آزمون T-Test برای پیامدهای کمی و در صورت لزوم از آزمون Mann Whitney استفاده شد و در پیامدهای کیفی از آزمون χ^2 و در صورت نیاز آزمون فیشر کار رفت. سطح معنی داری کمتر از ۰.۰۵ ملک قضایت آماری بوده و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار spss 16 انجام شد.

یافته ها

از ۲۶۰ بیمار تحت ICSI، ۱۲ نفر سن بالای ۴۲ سال داشتند و از مطالعه خارج شدند و ۳۳ نفر مورد اهدا تخمک بودند که از مطالعه خارج شدند و در مجموع ۱۵ نفر باقی ماند. ۱۵۲ نفر در گروه انتقال جنین تازه با توزیع سنی 29.63 ± 5.29 و ۶۳ نفر در گروه انتقال فریز و با توزیع سنی 31.11 ± 5.74 که با یکدیگر مقایسه شدند. دلایل استفاده از انتقال فریز در ۳۰ نفر به دلیل عدم پاسخ سیکل و بروز سندروم تحمندان پایی کیستیک، ۲۴ نفر به دلیل نامناسب بودن آندومتر و ۹ نفر هم به دلیل پرهیز از انتقال بیشتر از ۵ جنین بود. گروه ازنظر متغیرهایی مثل توزیع سنی، علت و نوع و تعداد سال های ناباروری، سابقه IVF قبلی، تعداد جنین منتقل شده و ضخامت

جدول (۱): توزیع و مقایسه فراوانی ویژگی های جمعیتی در دو گروه انتقال فریز و تازه

P-value	انتقال جنین تازه	انتقال جنین فریز	متغیر
	152	63	کل بیماران
(NS) 0.081	31.11 \pm 5.74	29.63 \pm 5.29 ^a	سن
(NS) 0.413	7.85 \pm 5.18	7.20 \pm 5.30	سال ناباروری
(NS) 0.764	0.631 \pm 1.09	0.682 \pm 1.21	سابقه IVF قبلی
(NS) 0.395	4.209 \pm 2.011	4.597 \pm 3.128	تعداد جنین منتقل شده
0.67			سن (%)

⁶ Relative risk

⁷ Confidence interval

⁴ Follicle- stimulating hormone

⁵ Follicle- stimulating hormone

P-value	انتقال جنین تازه	انتقال جنین فریز	متغیر
	(0.7)1	(1.6)1	۲۰ زبر
	(13.8)21	(12.8)8	۲۰-۲۴
	(27.6)42	(33.3)21	۲۵-۲۹
	(25.7)39	(30.2)19	۳۰-۳۴
	(21.7)33	(15.9)10	۳۵-۳۹
	(10.5)16	(6.3)4	۴۰<
(NS) 0.853			علت ناباروری (%)
	(51.3) 78	(50.8) 32	مردانه
	(21.1) 32	(22.2) 14	زنانه
	(6.6) 10	(9.5) 6	مردانه و زنانه
	(21.1) 22	(17.5) 11	نامعلوم
(NS) 0.326			نوع ناباروری (%)
	(84.2) 128	(77.8)49	اولیه
	(22.4)15	(17.9)12	ثانویه
(NS) 0.532	9.42±1.24	9.66±1.197	ضخامت آندومتر
(NS) 0.399	6.96±2.65	6.11 ±2.39	FSH غلظت
(NS) 0.458	4.87±2.52	5.79±3.61	LH غلظت
(NS) 0.215			سابقه‌ی IVF قبلی (%)
	(65.8) 100	(60.3) 38	بدون سابقه
	(15.8) 24	(27) 17	بار ۱
	(18.5) 28	(12.7)8	۲ بار و بیشتر
(NS) 0.141			تعداد جنین منتقل شده (%)
	(23) 35	(11.1) 7	۱-جنین
	(45.4)69	(52.4) 33	۴-جنین
	(31.6) 48	(36.5) 23	۵

a: Values are mean±SD NS: not significant

جدول (۲): توزیع و مقایسه فراوانی پیامدهای باروری در دو گروه انتقال جنین فریز و تازه

p-value	انتقال جنین فریز فاصله اطمینان ۹۵٪	انتقال جنین تازه خطر نسی	(۴۰/۳)(۵۹	(۵۷/۱)(۳۶	حاملگی شیمیایی (%)
۰/۰۱۶	(۱/۰۸-۲/۰۰)	۱/۴۷	۱۵۲	۶۳	فراآنی
۰/۰۳۳	(۱/۰۰-۱/۹۲)	۱/۴۰	(۳۴/۹)(۵۳	(۵۰/۸)(۳۲	حاملگی کلینیکی (%)
۱/۰۰۰	(۰/۱۱-۲۵/۱۱)	۱/۶۴	(۱/۷)۱	(۲/۸)۱	حاملگی خارج رحمی (%)
۰/۶۵۳	(۰/۲۵-۳/۹۳)	۰/۹۹	۵۹	۳۶	فراآنی
۰/۵۳۸	(۰/۴۷-۳/۳۱)	۱/۲۴	(۸/۶)۵	(۸/۶)۳	سقط قبل عهفته (%)
۰/۱۴۴	(۰/۳۴-۱/۳۰)	۰/۶۶	۵۸	۲۵	فراآنی
			(۱۹)۸	(۱۷/۱)۶	سقط قبل ۲۰ هفتہ (%)
			۵۸	۳۵	فراآنی
			(۳۷/۷)۲۰	(۲۵)۸	چند قلویی (%)
			۵۳	۲۲	فراآنی

مطالعه‌ی نیمه تجربی حاضر با در نظر گرفتن دانش کنونی ما از جایگاه انتقال فریز و تأثیر آن بر پیامدهای باروری در مرکز نازابی

بحث و نتیجه‌گیری

فریز هم نتایج در مقایسه با گزارش حاج شفیها بالاتر است و این لزوم انجام مطالعات تازه در مراکز ناباروری را بیان می کند.^(۹) آمار به چاپ رسیده توسط انجمن ناباروری اروپا در سال ۲۰۱۳، بیان می کند که رخداد حاملگی در گروه فریز ۵۰درصد و در گروه انتقال جنین تازه ۳۸درصد بوده خطر نسبی = ۱/۳۱ و به صورت معنی دار در گروه فریز بالاتر بود (فاصله اطمینان ۱/۵۶-۱/۱۰ و p-value = ۰/۰۰۲) که مطابق نتایج همین تحقیق است.^(۵) آمار گزارش شده توسط چک و همکاران رخداد حاملگی کلینیکی را در گروه فریز ۴۳/۶درصد و در گروه جنین تازه ۶۳/۴درصد نشان داده که برخلاف نتایج این تحقیق به صورت معنی داری حاملگی در گروه جنین تازه بهتر بود.^(۶) نتایج مطالعه ای فان و همکارانش نشان داد رخداد حاملگی کلینیکی در گروه جنین فریز ۷/۵درصد و در گروه جنین تازه ۴۷/۵درصد بود (P=۰/۳۶۶) و تفاوت آماری معنی دار نبود که باز هم با نتایج تحقیق حاضر متفاوت است.^(۱۰) رخداد حاملگی کلینیکی انتقال فریز در مطالعه ای ونگ، در زنان زیر ۴۰سال عدد ۱۶/۴ادرصد را نشان داده که از نتایج تحقیق حاضر (۴۰.۸درصد) کمتر بود.^(۲) در مطالعه ای افتخار و همکارانش رخداد حاملگی بالینی در زنان با انتقال فریز وزیر ۳۵سال ۵۷/۷درصد و در زنان بالای ۳۵ سال ۲۹/۲سال ۴۳/۴۵درصد گزارش شده بود^(۴) از طرفی باید گفت که در تحقیق حاضر هر دو گروه از نظر سنی، سابقه قبلي IVF و رخداد چند قلویی و سایر متغیرهای تأثیرگذار باهم مقایسه شدند که تفاوت معنی داری نداشتند، لذا بهبود حاملگی را در گروه فریز نمی توان به عواملی مثل سن بیماران یا حاملگی های چند قلویی و تعداد جنین منتقل شده و غیره مربوط دانست، ولی چون تحقیق حاضر شامل گروه سنی زیر ۴۲ سال است و در سایر مطالعات ذکر شده فوق تمامی گروه های سنی در مطالعات وارد شدند، شاید علت نتایج بهتر در مطالعه حاضر باشد. هرچند در بررسی انجام شده توسط ونگ و افتخار درصد حاملگی کلینیکی به تفکیک گروه سنی هم گزارش شده که باز هم نتایج در گروه های سنی مشابه از مطالعه حاضر، موفقیت در گروه فریز را نشان می دهد. در تمامی این مطالعات ذکر شده تخمک اهدایی از بررسی خارج شده بود و از این نظر تفاوتی در متاد اجرایی با تحقیق ما نداشتند.

قابل ذکر است که در مطالعات قبلی انجام شده در هیچ جا بررسی تداوم حاملگی تا زمان ظهور قلب جنین به صورت یک متغیر جداگانه انجام نشده است و این تحقیق با تفکیک تداوم حاملگی تا زمان عهته و بعد از عهته گامی نو در بررسی تأثیر نوع انتقال جنین روی نحوه تداوم بارداری برداشته است. به علاوه در آمار گزارش شده کشور و داخل مرکز ناباروری کوثر هم در جایی اشاره به درصد موفقیت ظهور قلب جنین نشده است و تداوم بارداری را

کوثر بیمارستان شهید مطهری ارومیه انجام شد. نتایج این تحقیق نشان داد که رخداد حاملگی شیمیایی و کلینیکی در گروه انتقال جنین فریز به صورت معنی داری بالاتر بود. رخداد سقط قبل ۶ هفته در هر دو گروه مشابه است و سقط قبل ۲۰ هفته بدون تفاوت معنی دار آماری، کاهش درصدی را در گروه فریز نشان داد. در این مطالعه فراوانی رخداد حاملگی شیمیایی ۱/۵۷درصد در بیماران دریافت کننده جنین فریز و ۴۰/۳درصد در گروه دریافت کننده جنین تازه بود. اداره ثبت احوال آمریکا در سال ۲۰۰۷ جمعاً ۳۵.۴درصد حاملگی و ۳۵/۹درصد تولد زنده به ازای هر هر مورد انتقال در چرخه های IVF و ICSI از جنین های تازه و غیر اهدایی ثبت کرده که در مقابل عدد ۲۹درصد تولد زنده به ازای هر مورد انتقال فریز قرار می گیرد.^(۱) هرچند این نتایج به طور دقیق با مطالعه ای حاضر قابل مقایسه نیست چون در آمار اداره ثبت احوال درصد تولد زنده با هم مقایسه شده اند، اما نشان می دهد که تولد زنده ثبت شده در آمریکا، در گروه جنین تازه از انتقال فریز بالاتر است که با نتایج حاملگی بهتر در گروه فریز از این تحقیق هم خوانی ندارد. (۱) همچنین در مطالعه ای حاج شفیها در انتقال جنین تازه ناباروری، میزان رخداد حاملگی شیمیایی در انتقال جنین تازه ۱.۷درصد گزارش شده است که البته در این مطالعه ۲.۷درصد افراد بالای ۴۰ سال دارند که قابل مقایسه با عدد ۴۰/۳درصد (درصد حاملگی جنین تازه) از مطالعه ای خیر است و از درصد گزارش شده توسط حاج شفیها بالاتر است.^(۹) این اعداد نشان می دهد در این مطالعه علاوه بر اینکه میزان رخداد حاملگی شیمیایی با فریز کردن جنین نسبت به گروه انتقال جنین تازه بیشتر است، در عین حال نسبت به آمار قبلی داخلی و خارج کشور نیز افزایش داشته است که احتمالاً نشان دهنده ای افزایش تجربه در اقدامات ART، افزایش فرهنگ پذیرش درمان توسط بیماران و نیز لزوم انجام مطالعات آماری جدیدتر در مراکز ناباروری را مطرح می کند. هرچند باید اضافه کرد که در مطالعات ذکر شده فوق تمامی گروه های سنی در محاسبات آماری لحاظ شده اند البته ریت حاملگی در گروه های سنی بالای ۴۰ سال جداگانه گزارش نشده، ولی در بررسی حاضر گروه سنی بالای ۴۲ سال لحاظ نشده است که شاید یکی از علل بالاتر بودن درصد های این مطالعه باشد.

فراوانی رخداد حاملگی کلینیکی ۵۰/۸درصد در بیماران دریافت کننده جنین فریز و ۳۴/۹درصد در گروه دریافت کننده جنین تازه بود. در آمار حاج شفیها و همکاران از مرکز ناباروری کوثر ارومیه، میزان رخداد حاملگی کلینیکی در انتقال جنین تازه ۲۶درصد گزارش شده است که در مقابل مطالعه ای کند نه تنها نتایج حاملگی کلینیکی در مطالعه ای خیر است و مطرح می کند نه تنها نتایج حاملگی کلینیکی در مطالعه ای خیر در گروه جنین تازه بالاتر است بلکه در گروه انتقال

مطالعه خارج شده‌اند در حالی بررسی انجام شده توسط مندبیلوم شامل تمامی گروه‌های سنی است (۷)

رخداد چند قلوبی هم در گروه انتقال فریز ۲۵درصد و در انتقال جنین تازه ۳۷/۷درصد است. از آنجایی که یکی از مهم‌ترین کارکردهای انتقال فریز افزایش شانس حاملگی، با کاهش رخداد چند قلوبی به عنوان یک ریسک فاکتور در عدم موفقیت ART است و حتی با وجود اینکه تعداد متوسط جنین منتقل شده در دو نوع انتقال در مطالعه‌ی اخیر از نظر آماری مشابه‌اند، ولی نتایج نشان می‌دهد که انتقال فریز با کاهش درصد چندقلوبی همراه است هرچند تفاوت معنی‌داری مشهود نیست. در مطالعه حاج شفیها ۳۳/۴درصد از انتقال‌های فریز منجر به حاملگی چند قلوبی شده است در مقایسه با عدد ۳۷/۷درصد از این مطالعه است و بالاتر بودن درصد چند قلوبی در مطالعه‌ی اخیر احتمالاً به دلیل توزیع سنی متفاوت با تحقیق حاج شفیها می‌باشد و نیز تعداد متوسط جنین منتقل شده حاج شفیها ۳/۸۱ است که در مقایسه با تعداد متوسط جنین تازه منتقل شده از مطالعه‌ی حاضر یعنی عدد ۴/۲۰ می‌باشد. (۹) در مطالعه‌ی مندبیوم و همکارانش رخداد چندقلوبی در انتقال فریز ۱۷/۳درصد است (۷) ولی این افزایش مختصر مشاهده در رخداد چند قلوبی تحقیق اخیر در هر دو انتقال در برابر مطالعه‌ی مندبیلوم، شاید به این دلیل باشد که متوسط جنین فریز منتقل شده در مطالعه‌ی ما ۵/۹۴ است درحالی‌که در مطالعه‌ی مندبیوم ۲ است که توجیه‌کننده‌ی بالاتر بودن چند قلوبی در هر دو گروه جنین تازه و جنین فریز مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با مندبیلوم است. (۷)

از جمله مشکلات و محدودیت این طرح این بود که عدایی از بیماران در اواسط بارداری (بالای ۲۰ هفته) قرار دارند که در صورت پیگیری تا چند ماه آینده قادر پیامد کامل حاملگی به عنوان (take home baby) مورد ارزیابی قرار گرفته که به دلیل محدودیت زمانی انجام نشد. علاوه بر این هرگونه اشتباهات مورد انتظار فردی و یا آزمایشگاهی می‌تواند تا حدی نتایج تحقیق را تحت تأثیر قرار دهد. همین‌طور باید به این نکته اشاره کرد که چون فریز جنین تنها با اندیکاسیون‌های درمانی انجام می‌گیرد و روش فریز کردن برای همه‌ی بیماران هنوز در حد یک فرضیه است لذا در این مطالعه امکان تصادفی سازی و تخصیص دو گروه با حجم نمونه‌ی مساوی نبود، نتایج مثبت این مطالعه با توجه به ناشناخته‌های فراوان در تکنیک‌های ART و نیز کم تعداد بودن تحقیقات مشابه در مقایسه‌ی دو تکنیک انتقال جنین تازه و فریز، لزوم انجام مطالعات گسترده‌تر و با حجم نمونه‌ی بیشتر را مطرح می‌کند.

سپاسگزاری

به صورت یک متغیر کلی تا زمان ۲۰ هفته نشان داده است. رخداد سقط قبل ۶ هفته در هر دو گروه مشابه بوده (۶/۸درصد) و سقط قبل ۲۰ هفته هم در گروه انتقال فریز ۱۷/۱درصد و در گروه انتقال جنین تازه ۱۹درصد است که تفاوت آماری نداشتند و این نشان می‌دهد اثربخشی انتقال فریز در کاهش درصدی سقط مربوط به دوره زمانی ۶هفته تا ۲۰هفته است هرچند این تفاوت مختصر است. در زمینه مقایسه پیامدهای باروری در دو روش انتقال فریز و تازه مطالعات معدودی به تمامی پیامدهای بارداری اشاره کرده و بیشتر به مقایسه رخداد حاملگی کلینیکی اکتفا نموده‌اند. همان‌طور که میدانید ۱۵-۱۲درصد از حاملگی‌های طبیعی و ۱۸درصد از حاملگی‌های انجام شده به روش کمک باروری تا قبل از ۲۰هفته به سقط منجر می‌شود (۱) و در مطالعه‌ی حاج شفیها این درصد در گروه جنین تازه ۱۹.۱درصد است که قابل مقایسه با ۱۹درصد از مطالعه حاضر است و بهبود درصد سقط را در تحقیق حاضر و همچنین در هر دو نوع انتقال جنین نسبت به گزارش حاج شفیها نشان می‌دهد. (۹). در مورد سقط قبل ۲۰ هفته در مطالعه مندبیوم و همکارانش، سقط ۲۳/۲۴درصد در انتقال فریز گزارش شده است که از درصد مطالعه‌ی ما (۱۷/۱درصد) بیشتر بوده. (۷) در اینجا باید به تفاوت‌های توزیع سنی بین این دو تحقیق فوق با مطالعه‌ی حاضر اشاره کرد که شاید یکی از علل نتایج بهتر این تحقیق باشد. در آمار انجمن ناباروری اروپا هم در مقایسه‌ی بین دو گروه انتقال فریز و تازه تفاوت معنی‌داری در رخداد سقط مشهود نبوده (خطر نسبی ۰/۸۳ و فاصله اطمینان ۱/۶۰-۰/۴۳) و p=0.۵۷=value که با نتایج این تحقیق نیز سازگار است (۵).

رخداد حاملگی خارج رحمی در انتقال فریز ۲/۸درصد و در انتقال جنین تازه ۱/۷درصد بود. رخداد EP در حاملگی‌های طبیعی ۵.۰درصد الی ۱درصد است و در حاملگی‌های حاصل از ART-۲ART ۵درصد گزارش شده است که درصد حاملگی خارج رحمی در این مطالعه در محدوده نرمال است. (۱۱) رخداد حاملگی خارج رحمی در مطالعه‌ی حاج شفیها و همکارانش در انتقال تازه ۳/۶درصد و در مقایسه با ۱/۷درصد از همین مطالعه است با توجه به اینکه سن یک ریسک فاکتور مهم در افزایش حاملگی خارج رحمی است و از طرفی در مطالعه حاج شفیها ۲/۷درصد از افراد سن بالا ۴۰ سال دارند توجیه‌کننده‌ی این موضوع است که حاملگی خارج رحمی نسبت به هر دو انتقال تازه و فریز از مطالعه‌ی حاضر بالاتر است (۹). در مطالعه‌ی مندبیوم و همکارانش رخداد حاملگی خارج رحمی در انتقال فریز عدد ۴/۲درصد داشته که در مقایسه با حاملگی خارج رحمی در تحقیق حاضر (۲/۸) افزایش مختصری مشهود است که شاید به این دلیل است که در تحقیق حاضر افراد بالای ۴۲ سال از

بهداشت باروری اجرا شده است. بدون تردید انجام پژوهش حاضر بدون همکاری بیماران مراجعه‌کننده به بخش ناباروری کوثر، همکاران محترم این بخش و مرکز تحقیقات بهداشت باروری قابل اجرا نبوده، لذا همکاران این طرح پژوهشی نهایت تشکر و قدردانی خود را از نامبردگان اعلام می‌دارند.

نتایج عنوان شده در مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی سرکار خانم دکتر نوا مقدسیان نیاکی تحت عنوان "بررسی اثر پردنیزولون در موفقیت نتایج تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) در زنان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری کوثر ارومیه" مقطع انترنی در سال ۹۲ با شماره ثبت ۹۴۴-۴۶-۰۳-۹۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی / مرکز تحقیقات

References:

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.. 8th ed. chapter27, P.865-6.
2. Wang JX, Yap YY, Matthews CD. Frozen-thawed embryo transfer: influence of clinical factors on implantation rate and risk of multiple conception. *Hum Reprod* 2001;16(11): 2316-9.
3. Eftekhari E. Clinical factors in results of frozen-thawed embryo transfer in Yazd infertility center. *IJOGI* 2012 ; 15 (25): 1-7.
4. Mandelbaum J, Belaïsch-Allart J, Junca AM, Antoine JM, Plachot M, Alvarez S, et al. Cryopreservation in human assisted reproduction is now routine for embryos but remains a research procedure for oocytes. *Hum Reprod* 1998;13 Suppl 3:161-174-177.
5. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility* 2013;99(1):156–62.
6. Check JH. Fresh embryo transfer is more effective than frozen for donor oocyte recipients but not for donor. *Hum Reprod* (2001) 16(7): 1403-8.
7. Mandelbaum J. Embryo and oocyte cryopreservation. *Hum Reproduc* 2000; 15 (Suppl. 4): 43-7.
8. Saragusty J, Arav A, Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. *Reproduc* 2011;141(1): 1-19.
9. Hajshafih M, Salarilac Sh, Rafie S, Kiarang N, Ketabati F. Investigation the Association between Age, Cause of Infertility, and Number of Embryo Transferred with Ectopic Pregnancy and Multiple Pregnancy in Infertile Couples under Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Treatment. *J GUMS* 2011;20(78): 8-15.
10. Gu Y-F, Lu C-F, Lin G, Lu G-X. A comparative analysis of the zona pellucida birefringence of fresh and frozen-thawed human embryos. *Reproduction* 2010;139(1):121-7.
11. Fritz M A, Speroff L.: Speroff clinical endocrinology and infertility, 8th ed. 2011. P.236-1.

COMPARING THE OUTCOME OF FRESH AND FROZEN EMBRYO TRANSFER FERTILITY IN INFERTILE WOMEN UNDERGOING INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION

Fariba Nananbakhsh^{1}, Behrooz Ilkhanizadeh², Nava Moghadasian Niaki³,
Sima Oshnouei⁴, Yaghob Deldar⁵*

Received: 14 Apr, 2016; Accepted: 22 June, 2016

Abstract

Background & Aims: Along with methods of assisted reproductive techniques frozen embryos transfer methods are growing, although fresh embryo transfer course has always been the case of focus. Due to the fact that few studies have compared the two methods in the field of embryo transfer, the aim of this study was to compare the outcomes in fertility between these two transfer techniques.

Materials & Methods: This semi clinical trial study included 215 patients, who received conventional ICSI treatment in Kosar infertility center of Motahari University Hospital, Urmia Iran, 2011-2013. Totally, 152 patients received fresh embryo and 63 patients received frozen ones.

Results: Biochemical and clinical pregnancy rate were higher in frozen vs. fresh embryo transfer (57.1% vs. 40.3%; P=0.016). Clinical pregnancy rate was higher in fresh vs. frozen embryo transfer (50.8% vs. 34.9%; P= 0.003). The incidence of abortion rate before appearance of fetus heart (6 weeks) was similar in both groups (P=0.993) and the incidence rate of abortion before 20 weeks was higher in fresh vs. frozen embryo transfer (19 % vs. 17.1 %; P=0.0.144). Rate of twine, triple, multiple pregnancy and ectopic pregnancy were not statistically significant between two groups.

Conclusion: Frozen vs. fresh embryo transfer increases chemical and clinical pregnancy outcomes and decreases rate of abortion before 20 weeks.

Keyword: ICSI, Embryo transfer, Pregnancy outcomes

Address: Reproductive Health Research Center, Obstetrics & Gynecology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +989141415815

Email: faribanan@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2016: 27(5): 410 ISSN: 1027-3727

¹ Associate Professor, Reproductive Health Research Center, Obstetrics & Gynecology Department, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

²Associate Professor, Pathology Department, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Medical Student , Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ M.S. in Epidemiology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁵ M.S. in Biochemistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran