

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 ایلیخانی‌زاده^۲، نوا مقدسیان نیایکی^۳، سیما اشنوئی^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 زمینه‌ی مقایسه‌ی 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 (۵۷/۱ درصد در مقایسه با ۴۰/۳ درصد، $P=۰/۰۱۶$). رخداد حاملگی بالینی در گروه با انتقال فریز بیشتر از گروه با انتقال جنین تازه بود (۵۰/۸ درصد در مقایسه با ۳۴/۹ درصد، $P=۰/۰۳۳$). 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

مقدمه

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 انجام‌گرفته توسط افتخار و همکاران در مرکز ناباروری یزد، میزان حاملگی بالینی با رؤیت قلب جنین در انتقال فریز، از سال ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۰ و از بین ۳۷۲ بیمار ۴۳/۴۵ 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 حاملگی‌های

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 لقاح آزمایشگاهی یا IVF است. تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم هم با استفاده از اسپرم‌های ایزوله شده از مایع انزالی و یا اسپرم‌های حاصل از اسپیراسیون 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، مرکز تحقیقات بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

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

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

^۱ Assisted Reproductive Technologies

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. (۴-۲) همچنین شانس 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 تخمدان، ریسک این سندرم را به شدت کاهش می‌دهد (۴-۲). لازم به توضیح است که سطح هورمون‌های مترشح از تخمدان که فرد در معرض خطر سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدانی قرار می‌دهد در مرحله انتقال فریز کاهش می‌یابد، چنان‌که حتی برای توضیح بیشتر باید گفت میزان موفقیت‌ها در زنان با دریافت تخمک‌های اهدایی از سایر زنان تحت ART بالاتر نیز بوده چون این زنان فاقد تحریک تخمدان 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 متا‌آنالیز از ۶۴ مطالعه‌ی سیستماتیک تا سال ۲۰۱۲ انجام‌شده در انجمن کمک باروری و جنین‌شناسی اروپا (ESHRE) نشان داد میزان جایگزینی جنین و رخداد حاملگی کلینیکی در انتقال‌هایی که تمامی جنین‌ها فریز هستند نزدیک ۳۰ درصد بالاتر از انتقال‌های با جنین تازه است که با تفاوت معنادار آماری همراه بوده است. هرچند تأثیری در رخداد سقط نداشته است (۵). به‌رحال آنچه مورد توافق همگان است این موضوع می‌باشد که با پیشرفت تکنیک‌های فریز شانس حاملگی ۲۵ تا ۵۰ درصد 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 به شدت متأثر می‌سازد به‌طوری‌که پتانسیل باروری در ژرم سل‌های برگشتی از فریز به عوامل گوناگونی وابسته است، قبل از توضیح این عوامل باید خاطر نشان کرد که حفظ ژرم

سلول‌ها در زنان شامل فریز تخمک، جنین یا خود بافت تخمدان است. پتانسیل باروری بعد از ذوب تخمک در درجه اول با کیفیت تخمک و سپس رسیده بودن تخمک ارتباط مستقیم دارد. هرچند اووسیت‌های نارس و نیز فریز کل تخمدان که حاوی بافت کورتیکال می‌باشد نیز امکان‌پذیر است (۸) به‌ویژه، این روش فریز کل تخمدان در زنان جوانی که کاندید شیمی‌درمانی هستند و فرصت کافی برای استفاده از پروتکل‌های تحریک تخمدان در آن‌ها نیست کارآمد است (۷). در مورد جنین نیز کیفیت جنین از مهم‌ترین فاکتورهای موفقیت انتقال محسوب می‌شود به‌طوری‌که در جنین‌هایی که حداقل نصف سلول‌ها بعد از ذوب سالم است میزان بقا از ۵۰ درصد تا ۶۵ درصد محتمل است و بعضی مطالعات بیان می‌کند که میزان سقط در جنین مرحله‌ی ۳ روزه بالاتر است. همچنین عواملی مثل نسبت کلسترول به فسفولیپیدهای غشای سلول و نیز اسکلت سلولی حجیم و دلیپید کردن جنین‌ها به روش‌های گوناگونی از جمله سانتزیوفیوژ 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 حجیم که با ایجاد کریستال یخ 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-آنتاگونیست هم روی نتایج انتقال فریز مؤثر بوده است (۳). در آخر مطالعاتی بیان می‌کند در تعدادی از گونه‌های پرستنداران فصول سرد و مرطوب حین فریز، با افزایش چربی‌های غیراشباع در غشا اثر مثبتی 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 انجماد سریع را به اثبات رسانده که بیان این علل در این تحقیق نمی‌گنجد (۸).

همان‌طور که از این یافته‌ها برمی‌آید هرچند دانش ما در مورد عوامل دخیل در انتقال فریز نسبت به گذشته به‌طور چشمگیری افزایش داشته ولی 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، به‌علاوه در داخل یا خارج کشور هم مقایسه‌ی دقیقی بین این دو نوع انتقال صورت نگرفته و فقط در صد موفقیت روش انتقال فریز به‌صورت آمار جداگانه بیان شده است. با نظر به اینکه به‌تازگی تئوری‌هایی مبنی بر فریز تمام جنین‌ها در علم ART

² micromanipulation

۲ تا حداکثر 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 اسپیره شده تحویل آزمایشگاه داده‌شده و در آزمایشگاه در مرحله‌ی اول مایع تحت تخمک‌گیری قرار گرفت بعد توسط آنزیم هیالورونیداز 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 F10 (Ham s F10) همراه مواد مغذی دیگر مانند آلبومین انسانی منتقل شدند. بعد از گذشت یک‌شب در داخل انکوباتور فیزیولوژیک که دارای رطوبت بالای ۹۰ درصد، فشار دی‌اکسید کربن ۵ درصد و دمای ۳۷ درجه می‌باشد تخمک‌ها از نظر وجود پروتئین‌های بررسی شدند. جنین‌های تشکیل‌شده 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. در صورتی که آندومتر سه خطی و آماده نبود و یا مشکوک به سندرم هیپراندستیمولیشن تخمدان‌ها شدیم انتقال جنین‌ها صورت نگرفت و جنین‌ها فریز شدند و نیز در زنانی که حداکثر 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 لاپوتک و فرد IVF کننده برای تمامی بیماران مشابه بود. تمام بیماران تحت حمایت فاز لوتئال به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم آمپول پروژسترون روغنی و به صورت روزانه از روز جمع‌آوری تخمک از تخمدان 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 UK, actavis) یا آمپول پروژسترون ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه تا هفته‌ی ۱۲ بارداری ادامه یافته بود. در مورد جنین‌های فریز تزریق پروژسترون حداقل از ۲ 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 مورد مطالعه 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 تخمک‌های اهدایی 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 پروتکل طولانی‌مدت تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفتند. از بیماران در شروع سیکل عمق رحمی گرفته شد. بیماران از ابتدای سیکل قبلی تحت درمان با اسپرین ۸۰ میلی‌گرم و فولیک اسید ۱ میلی‌گرم بودند و به‌علاوه در سیکل قبل نیز کپسول داکسی‌سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۱۰ روز و هر ۱۲ ساعت دریافت کرده بودند و با شروع عادت ماهیانه بیماران تحت دریافت قرص ضدحاملگی یک عدد روزانه قرار گرفتند. آگونیست‌های هورمون محرک گنادوتروپین (GnRH)، سوپرفکت (Superfact, Sanofi Aventis, Germany) به مقدار ۵۰ خط از سرنگ انسولین، از ۶ روز مانده به عادت ماهیانه شروع شد. وقتی قرص ضد حاملگی 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 (Gonal F, Serono, Germany) زیر (جلدی و هفته بعدی با گنادوتروپین انسانی منوپزال معادل منوگون (Menogon, ferring, Germany)) تحت درمان برای ایجاد فولیکول‌های مناسب قرار گرفتند. دوز شروع گنادوتروپین بر اساس سن، هورمون محرک فولیکولی، سابقه‌ی قبلی لقاح خارج رحمی و تعداد فولیکول‌های آنترال تعیین می‌شود که از

³ Gonadotropin-releasing hormone

آندومتر، غلظت هورمون محرک فولیکول FSH^۱ و هورمون لوتئال هم مقایسه شدند که در این موارد تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. جدول ۱ ویژگی‌های جمعیت شناختی بیماران شامل توزیع سنی، سابقه IVF قبلی، سال‌های نازایی علت، نوع نازایی، غلظت هورمون محرک فولیکول FSH^۵، هورمون لوتئال، ضخامت آندومتر در روز انتقال جنین و تعداد جنین منتقل شده نشان می‌دهد. جدول شماره ۲ توزیع فراوانی رخداد حاملگی شیمیایی (مثبت شدن B-hCG)، حاملگی کلینیکی (مشاهده‌ی قلب جنین در سونوگرافی)، حاملگی خارج رحمی، سقط تا زمان ظهور قلب جنین (شش هفته)، سقط تا ۱۲ هفته و تعداد قل را در زنان با حاملگی داخل رحمی و نیز خطر نسبی^۶ فاصله‌ی اطمینان^۷ ۹۵٪ درصد را نشان می‌دهد. این نتایج نشان داد که از ۶۳ نفر در گروه جنین فریز در ۳۶ نفر (۵۷/۱ درصد) و از ۱۵۲ نفر جنین‌های تازه در ۵۹ نفر (۴۰/۳ درصد) آزمون B-hCG مثبت بوده است و تفاوت معنی دار آماری دارند ($P=0/016$) خطر نسبی با حدود اطمینان ۹۵٪ درصد (۱/۰۸-۲/۰۰)، ۱/۴۷ می‌باشد. 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 (۱/۹۲-۱/۰۰)، ۱/۴۰ بود. 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 درصد 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 قلبی 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 ناهنجاری‌های جنینی طی سونوگرافی‌های انجام شده حین حاملگی، تا انتهای مه‌ماه ۹۲ و نیز در متولدین این طرح مشاهده نشده است

از بازگشت جنین‌ها از انجماد انجام می‌شد. روز ۱۶ بعد از انتقال آزمایشات B-HCG از نظر بارداری انجام می‌گرفت. پیگیری‌های بعدی در صورت مثبت بودن حاملگی شیمیایی در هفته‌ی ۶ و سپس هفته ۲۰ انجام شده بود. طرح حاضر با کد اخلاقی ۹۲۹۸ در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تصویب و با کد IRCT201411213421N2 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 ابتدا 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 (کمی 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 ملاک قضاوت آماری بوده و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار spss16 انجام شد.

یافته‌ها

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 ۲۱۵ نفر باقی ماند. ۱۵۲ نفر در گروه انتقال جنین تازه با توزیع سنی $29 \pm 5/63$ و ۶۳ نفر در گروه انتقال فریز و با توزیع سنی $31 \pm 5/74$ که با یکدیگر مقایسه شدند. دلایل استفاده از انتقال فریز در ۳۰ نفر به دلیل عدم پاسخ سیکل و بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک، ۲۴ نفر به دلیل نامناسب بودن آندومتر و ۹ نفر هم به دلیل پرهیز از انتقال بیشتر از ۵ جنین بود. ۲ گروه از نظر متغیرهایی مثل توزیع سنی، علت و نوع و تعداد سال‌های ناباروری، سابقه IVF قبلی، تعداد جنین منتقل شده و ضخامت

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

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

⁶ Relative risk

⁷ Confidence interval

⁴ Follicule- stimulating hormone

⁵ Follicule- stimulating hormone

P-value	انتقال جنین تازه	انتقال جنین فریز	متغیر
	(0.7)1	(1.6)1	زیر ۲۰
	(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	غلظت FSH
(NS) 0.458	4.87±2.52	5.79±3.61	غلظت LH
(NS) 0.215			سابقه IVF قبلی (%)
	(65.8) 100	(60.3) 38	بدون سابقه
	(15.8) 24	(27) 17	۱ بار
	(18.5) 28	(12.7)8	۲ بار و بیشتر
(NS) 0.141			تعداد جنین منتقل شده (%)
	(23) 35	(11.1) 7	۱-۲ جنین
	(45.4)69	(52.4) 33	۳-۴ 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	فاصله اطمینان ۹۵٪	خطر نسبی	انتقال جنین تازه	انتقال جنین فریز	
۰/۰۱۶	(۱/۰۸-۲/۰۰)	۱/۴۷	(۴۰/۳)۵۹	(۵۷/۱)۳۶	حاملگی شیمیایی (%)
			۱۵۲	۶۳	فراوانی
۰/۰۳۳	(۱/۰۰-۱/۹۲)	۱/۴۰	(۳۴/۹)۵۳	(۵۰/۸)۳۲	حاملگی کلینیکی (%)
			۱۵۲	۶۳	فراوانی
۱/۰۰۰	(۰/۱۱-۲۵/۱۱)	۱/۶۴	(۱/۷)۱	(۲/۸)۱	حاملگی خارج رحمی (%)
			۵۹	۳۶	فراوانی
۰/۶۵۳	(۰/۲۵-۳/۹۳)	۰/۹۹	(۸/۶) ۵	(۸/۶)۳	سقط قبل ۶ هفته (%)
			۵۸	۳۵	فراوانی
۰/۵۲۸	(۰/۴۷-۳/۳۱)	۱/۲۴	(۱۹) ۸	(۱۷/۱)۶	سقط قبل ۲۰ هفته (%)
			۵۸	۳۵	فراوانی
۰/۱۴۴	(۰/۳۴-۱/۳۰)	۰/۶۶	(۳۷/۷)۲۰	(۲۵)۸	چندقلویی (%)
			۵۳	۳۲	فراوانی

بحث و نتیجه‌گیری

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

فریز هم نتایج در مقایسه با گزارش حاج شفیها بالاتر است و این لزوم انجام مطالعات تازه در مراکز ناباروری را بیان می‌کند. (۹) آمار به چاپ رسیده توسط انجمن ناباروری اروپا در سال ۲۰۱۳، بیان می‌کند که رخدادهای حاملگی در گروه فریز ۵۰ درصد و در گروه انتقال جنین تازه ۳۸ درصد بوده خطر نسبی = $1/31$ و به صورت معنی‌دار در گروه فریز بالاتر بود (فاصله اطمینان $1/10 - 1/56$ و p -value = $0/002$) که مطابق نتایج همین تحقیق است (۵). آمار گزارش شده توسط چک و همکاران رخداد حاملگی کلینیکی را در گروه فریز $43/6$ درصد و در گروه جنین تازه $63/4$ درصد نشان داده که برخلاف نتایج این تحقیق به صورت معنی‌داری حاملگی در گروه جنین تازه بهتر بود (۶). نتایج مطالعه‌ی بی فان و همکارانش نشان داد رخداد حاملگی کلینیکی در گروه جنین فریز $37/5$ درصد و در گروه جنین تازه $47/5$ درصد بود ($P=0/366$) و تفاوت آماری معنی‌دار نبود که بازم با نتایج تحقیق حاضر متفاوت است (۱۰). رخداد حاملگی کلینیکی انتقال فریز در مطالعه‌ی ونگ، در زنان زیر ۴۰ سال عدد $16/4$ درصد را نشان داده که از نتایج تحقیق حاضر (۸۰ درصد) کم‌تر بود (۲). در مطالعه‌ی افتخار و همکارانش رخداد حاملگی بالینی در زنان با انتقال فریز وزیر ۳۵ سال $57/7$ درصد و در زنان بالای ۳۵ سال $29/2$ درصد بود و در کل بیماران $43/45$ درصد گزارش شده بود (۴) از طرفی باید گفت که در تحقیق حاضر هر دو گروه از نظر سنی، سابقه‌ی قبلی IVF و رخداد چندقلویی و سایر متغیرهای تأثیرگذار باهم مقایسه شدند که تفاوت معنی‌داری نداشتند، لذا بهبود حاملگی را در گروه فریز نمی‌توان به عواملی مثل سن بیماران یا حاملگی‌های چندقلویی و تعداد جنین منتقل شده و غیره مربوط دانست، ولی چون تحقیق حاضر شامل گروه سنی زیر ۴۲ سال است و در سایر مطالعات ذکرشده‌ی فوق تمامی گروه‌های سنی در مطالعات وارد شدند، شاید علت نتایج بهتر در مطالعه‌ی حاضر باشد. هرچند در بررسی انجام شده توسط ونگ و افتخار درصد حاملگی کلینیکی به تفکیک گروه سنی هم گزارش شده که بازم نتایج در گروه‌های سنی مشابه از مطالعه‌ی حاضر، موفقیت در گروه فریز را نشان می‌دهد. در تمامی این مطالعات ذکرشده تخمک‌های از بررسی خارج شده بود و از این نظر تفاوتی در متد اجرایی با تحقیق ما نداشتند.

قابل‌ذکر است که در مطالعات قبلی انجام شده در هیچ‌جا 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 ۶ هفته و بعد از ۶ هفته گامی نو در بررسی تأثیر نوع انتقال جنین روی نحوه‌ی تداوم بارداری برداشته است. به علاوه در آمار گزارش‌شده‌ی 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 معنی‌داری بالاتر بود. رخداد سقط قبل ۶ هفته در هر دو گروه مشابه است و سقط قبل ۲۰ هفته بدون تفاوت معنی‌دار آماری، کاهش درصدی را در گروه فریز نشان داد.

در این مطالعه فراوانی رخداد حاملگی شیمیایی $57/1$ درصد در بیماران دریافت‌کننده‌ی جنین فریز و $40/3$ درصد در گروه دریافت‌کننده‌ی جنین تازه بود. اداره ثبت‌احوال آمریکا در سال ۲۰۰۷ جمعاً 35.4 درصد حاملگی و $35/9$ درصد تولد زنده به ازای هر مورد انتقال در چرخه‌های ICSI و IVF را از جنین‌های تازه و غیر اهدایی ثبت کرده که در مقابل عدد 29 درصد تولد زنده به ازای هر مورد انتقال فریز قرار می‌گیرد. (۱) هرچند این نتایج به طور دقیق با مطالعه‌ی حاضر قابل‌مقایسه نیست چون در آمار اداره ثبت‌احوال درصد تولد زنده با هم مقایسه شده‌اند، اما نشان می‌دهد که تولد زنده‌ی ثبت‌شده در آمریکا، در گروه جنین تازه از انتقال فریز بالاتر است که با نتایج حاملگی بهتر در گروه فریز از این تحقیق همخوانی ندارد. (۱) همچنین در مطالعه‌ی حاج شفیها در همین مرکز ناباروری، میزان رخداد حاملگی شیمیایی در انتقال جنین تازه 31.7 درصد گزارش شده است که البته در این مطالعه 2.7 درصد افراد بالای ۴۰ سال دارند که قابل‌مقایسه با عدد $40/3$ درصد (درصد حاملگی جنین تازه) از مطالعه‌ی اخیر است و از درصد گزارش شده توسط حاج شفیها بالاتر است (۹). این اعداد نشان می‌دهد 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 نشان‌دهنده‌ی افزایش تجربه در اقدامات ART، افزایش فرهنگ پذیرش درمان توسط بیماران و نیز لزوم انجام مطالعات آماری جدیدتر در مراکز ناباروری را مطرح می‌کند. هرچند باید اضافه کرد که در مطالعات ذکرشده‌ی فوق تمامی گروه‌های سنی در محاسبات آماری لحاظ شده‌اند البته ریت حاملگی در گروه‌های 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 درصد‌های این مطالعه باشد.

فراوانی رخداد حاملگی کلینیکی $50/8$ درصد در بیماران دریافت‌کننده‌ی جنین فریز و $34/9$ درصد در گروه دریافت‌کننده‌ی جنین تازه بود. در آمار حاج شفیها و همکاران از مرکز ناباروری کوثر ارومیه، میزان رخداد حاملگی کلینیکی در انتقال جنین تازه 26 درصد گزارش شده است که در مقایسه با عدد $34/9$ درصد از مطالعه‌ی اخیر است و مطرح می‌کند نه تنها نتایج حاملگی کلینیکی در مطالعه‌ی اخیر در گروه جنین تازه بالاتر است بلکه در گروه انتقال

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

رخداد چند قلوبی هم در گروه انتقال فریز ۲۵ درصد و در انتقال جنین تازه ۳۷/۷ درصد است. از آنجایی که یکی از مهم‌ترین کارکردهای انتقال فریز افزایش شانس حاملگی، با کاهش رخداد چند قلوبی به‌عنوان 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 ۳۳/۴ درصد از انتقال‌های فریز منجر به حاملگی چند قلوبی شده است در مقایسه با عدد ۳۷/۷ درصد از این مطالعه است و بالاتر بودن درصد چند قلوبی در مطالعه‌ی اخیر احتمالاً به‌دلیل توزیع سنی متفاوت با تحقیق حاج شفیها می‌باشد و نیز تعداد متوسط جنین منتقل‌شده‌ی 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 مندیلوم و همکارانش رخداد چندقلوبی در انتقال فریز ۱۷/۳ درصد است (۷) ولی این افزایش مختصر مشاهده در رخداد چند قلوبی تحقیق اخیر در هر دو انتقال در برابر مطالعه‌ی مندیلوم، شاید به این دلیل باشد که متوسط جنین فریز منتقل شده در مطالعه‌ی ما ۴/۵۹ است در حالی که در مطالعه‌ی مندیلوم ۲ است که توجیه‌کننده‌ی بالاتر بودن چند قلوبی در هر دو گروه جنین تازه و جنین فریز مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با مندیلوم است. (۷)

از جمله مشکلات و محدودیت این طرح این بود که عده‌ای از بیماران در اواسط بارداری (بالای ۲۰ هفته) قرار دارند که در صورت پیگیری تا چند ماه آینده قادر پیامد کامل حاملگی به‌عنوان (take home baby) مورد ارزیابی قرار گرفته که به‌دلیل 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.

سیاسگزاری

به‌صورت یک متغیر کلی تا زمان ۲۰ هفته نشان داده است. رخداد سقط قبل ۶ هفته در هر دو گروه مشابه بوده (۸/۶ درصد) و سقط قبل ۲۰ هفته هم در گروه انتقال فریز ۱۷/۱ درصد و در گروه انتقال جنین تازه ۱۹ درصد است که تفاوت آماری نداشتند و این نشان می‌دهد اثربخشی انتقال فریز در کاهش درصدی سقط مربوط به دوره زمانی ۶ هفته تا ۲۰ هفته است هرچند این تفاوت مختصر است. در زمینه مقایسه پیامدهای باروری در دو روش انتقال فریز و تازه مطالعات معدودی به‌تمامی پیامدهای بارداری اشاره کرده و بیشتر به مقایسه رخداد حاملگی کلینیکی اکتفا نموده‌اند. همان‌طور که میدانید ۱۲-۱۵ درصد از حاملگی‌های طبیعی و ۱۸ درصد از حاملگی‌های انجام شده به روش کمک باروری تا قبل از ۲۰ هفته به سقط منجر می‌شود (۱) و در مطالعه‌ی حاج شفیها این درصد در گروه جنین تازه ۳۰/۱ درصد است که قابل‌مقایسه با ۱۹ درصد 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 مطالعه‌ی مندیلوم و همکارانش، سقط ۲۳/۲۴ درصد در انتقال فریز گزارش شده است که از درصد مطالعه‌ی ما (۱۷/۱ درصد) 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 -value=۰/۵۷) که با نتایج این تحقیق نیز سازگار است (۵).

رخداد حاملگی خارج رحمی در انتقال فریز ۲/۸ درصد و در انتقال جنین تازه ۱/۷ درصد بود. رخداد EP در حاملگی‌های طبیعی ۰/۵ درصد الی ۱ درصد است و در حاملگی‌های حاصل از ART-۲ ۵ درصد گزارش شده است که درصد حاملگی خارج رحمی در این مطالعه در محدوده‌ی نرمال است. (۱۱) رخداد حاملگی خارج رحمی در مطالعه‌ی حاج شفیها و همکارانش در انتقال تازه ۳/۶ درصد و در مقایسه با ۱/۷ درصد 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 ۲/۷ درصد 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 مندیلوم و همکارانش رخداد حاملگی خارج رحمی در انتقال فریز عدد ۴/۲ درصد 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 قابل‌اجرا نبوده، لذا همکاران این طرح پژوهشی نهایت تشکر و قدردانی خود را از نامبردگان اعلام می‌دارند.

نتایج عنوان‌شده در مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی سرکار خانم دکتر نوا مقدسیان نیایکی 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 Reprod 2000; 15 (Suppl. 4): 43-7.
8. Saragusty J, Arav A, Current progress in oocyte and embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification. Reprod 2011;141(1): 1-19.
9. Hajshafiha 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 Motehari 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=0.0144). 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)

² Associate 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