

## Comparison of Pregnancy Rate of Frozen Embryos Using Two Methods of long with GnRH Agonist and OCP with Estradiol Only

Soghra Rabiei<sup>1,\*</sup> , Mohammad Fallah<sup>2</sup>, Fatemeh Jamshidi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Soghra Rabiei, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: rabiei@umsha.ac.ir

### Abstract

**Received:** 25.12.2019  
**Accepted:** 14.04.2020

#### How to Cite this Article:

Rabiei S, Fallah M, Jamshidi F. Comparison of Pregnancy Rate of Frozen Embryos Using Two Methods of long with GnRH Agonist and OCP with Estradiol Only. *Avicenna J Clin Med.* 2020; 27(1): 5-12. DOI: 10.29252/ajcm.27.1.5

**Background and Objective:** The management method of the luteal phase in the treatment of infertility is controversial, and there is no general agreement regarding the preferred protocol. The purpose of this study was to compare the pregnancy rate of frozen embryos in the long method with the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and oral contraceptives (OCP) with estradiol alone.

**Materials and Methods:** In this clinical trial study, a total of 128 in vitro fertilization candidates were randomly assigned into two groups of receiving 64 GnRH-OCP agonists (group A) and estradiol alone (group B). In group A, 15 days after menses, the patients received OCP for 12 days, and GnRH agonists were also given for 14 days. In group B, 6-mg estradiol valerate tablets were used twice a day for 5 days, in case of normal endometrial thickness for at least 10 days. Then, the consequences of the intervention were compared between the two groups.

**Results:** According to the obtained results, the study groups were similar regarding mean age and duration, type, and cause of infertility ( $P>0.05$ ), and there was no significant difference in this regard. The mean of taken eggs, formed embryos, and transferred embryos were similar in terms of the number, motility, and morphology of the spermatozoa. The frequency rates of laboratory and clinical pregnancies were 17.2% and 15.6% as well as 23.4% and 20.3% in groups A and B, respectively ( $P>0.05$ ). The rates of abortion and multiple pregnancies were 1.6% and 3.1% in groups A and B, respectively ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** The pregnancy rates of frozen embryos in the long method with GnRH agonist and OCP with only estradiol were not reported with a significant difference regarding pregnancy outcomes.

**Keywords:** Estradiol, Frozen Embryo, GnRH Agonist

## بررسی مقایسه‌ای میزان بارداری جنین‌های فریز شده در روش long با آگونیسست GnRH و OCP با استرادیول تنها

صغرا ربیعی<sup>۱\*</sup>، محمد فلاح<sup>۲</sup>، فاطمه جمشیدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استاد، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۲</sup> استاد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۳</sup> دستیار، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: صغرا ربیعی، گروه جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
 ایمیل: rabiei@umsha.ac.ir

### چکیده

**سابقه و هدف:** درباره‌ی چگونگی اداره‌ی مرحله‌ی لوتئال در درمان ناباروری بحث بوده است و توافق کلی در ارتباط با پروتکل ارجح وجود ندارد. هدف از انجام این مطالعه مقایسه‌ی میزان بارداری جنین‌های فریز شده در روش long با آگونیسست GnRH و OCP با استرادیول تنها است.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی ۱۲۸ کاندید IVF به‌طور تصادفی در دو گروه ۶۴ نفری آگونیسست OCP- GnRH (گروه A) و گروه دریافت‌کننده استرادیول به‌تنهایی (گروه B) تخصیص یافتند. در گروه A، بیماران روز ۱۵ سیکل قاعدگی بعد از دریافت OCP به‌مدت ۱۲ روز، آگونیسست GnRH نیز برای ۱۴ روز دریافت کردند. در گروه B قرص استرادیول والرات ۶ میلی‌گرم روزانه ۲ عدد به‌مدت ۵ روز، در صورت طبیعی بودن ضخامت اندومتر، استرادیول حداقل ۱۰ روز مصرف شد. پیامد مداخله در دو گروه با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** گروه‌های مطالعه‌شده از نظر میانگین سن، نوع، مدت و علت نازایی مشابه بودند و تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0.05$ ). میانگین تخمک گرفته‌شده، جنین تشکیل‌شده و جنین منتقل‌شده از نظر تعداد، میزان حرکت و مورفولوژی اسپرماتوزوا مشابه بودند. حاملگی آزمایشگاهی و بالینی در گروه A به‌ترتیب ۱۷/۲ و ۱۵/۶ درصد و در گروه B، ۲۳/۴ و ۲۰/۳ درصد بود و تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ). میزان سقط و چندقلویی به‌ترتیب در گروه A ۱/۶ درصد و در گروه B ۳/۱ درصد بود ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** میزان بارداری جنین‌های فریز شده در روش long با آگونیسست GnRH و OCP با استرادیول تنها، روی پیامد حاملگی تفاوت معنی‌داری نداشت.

**واژگان کلیدی:** آگونیسست GnRH، استرادیول، جنین فریز شده

### مقدمه

بعدی استفاده کرد. احتمال حاملگی فرد با استفاده از چند نوبت انتقال جنین، بدون نیاز به تحریک اضافی سیکل‌های تحریک‌شده افزایش می‌یابد [۲].

با استفاده از هورمون‌های استروژن و پروژسترون قبل از انتقال جنین‌های ذوب‌شده سعی می‌شود عملکرد اندومتر بهبود یابد. در مقایسه با زنان سالم میزان سقط در آنان به دلیل نبود لانه‌گزینی و عملکرد ناقص اندومتر افزایش می‌یابد [۳]. عوامل مختلفی سبب تغییر نتیجه‌ی درمان زوجین نازا به‌دنبال کاربرد

با پیشرفت فناوری یکی از روش‌های معرفی‌شده در درمان ناباروری، فریز جنین است که همگام با روش‌های لقاح مصنوعی (ART) در حال توسعه و گسترش است. یکی از اصلی‌ترین علل توسعه‌ی روش‌های فریز و انتقال رویان فریز شده، کاهش خطر حاملگی‌های چندقلویی با انتقال تعداد کمتر رویان تازه است؛ زیرا حاملگی چندقلویی از اصلی‌ترین علل سقط و تولد نارس است [۱]. با این روش دیگر مجبور به انتقال تمامی جنین‌های تازه نیستند و با فریزکردن رویان‌ها می‌توان آن‌ها را در سیکل‌های

جنین فریز شده افزایش می‌دهد [۹].

هدف از انجام این مطالعه بررسی تجویز GnRH و OCP در مقایسه با استرادیول روی آمادگی اندومتر و پیامد آن بر حاملگی در زنان کاندید IVF است که از جنین فریز شده استفاده می‌کنند.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۸-۱۳۹۷ در بیمارستان فاطمیه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد. نمونه‌ها از بین بیمارانی انتخاب شدند که به علت مشکل نازایی به مرکز تحقیقات اندومتر و اندومتریوزیس استان همدان مراجعه کرده بودند و کاندید انتقال جنین فریز شده بودند. قبل از شرکت در مطالعه، ضمن توضیح درباره‌ی اهداف تحقیق، از تمام افراد رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بیمارانی که کاندیدای فرایند انتقال جنین کمتر از ۴۰ سال داشتند؛ بیمارانی که بیش از ۳ جنین برای انتقال داشتند؛ بیمارانی با حفره‌ی رحمی سالم بدون میوم، پولیپ و... که با هیستروسالپینگوگراف و هیستروسکوپ تأیید شده بودند. معیارهای خروج شامل بیمارانی بود که بار اول جنین انتقال می‌دادند و مشکلات خاصی در رحم نداشتند (مثل میوم، پولیپ و نقایص آناتومیک).

پرسش‌نامه‌ای که شامل سن زن و شوهر، علت ناباروری، اسپرموگرام، مدت ناباروری، تعداد فولیکول‌های ایجاد شده به دنبال درمان، تعداد تخمک‌های به دست آمده، تعداد جنین‌های تشکیل شده، تعداد جنین‌های انتقال یافته و نتایج درمان بود، برای هر یک از بیماران تکمیل شد. ۱۲۸ زن کاندیدای درمان ناباروری به‌طور تصادفی در دو گروه مساوی قرار داده شدند. گروه A تحت پروتکل long و گروه B تحت پروتکل استرادیول قرار گرفتند.

#### پروتکل FET long (اگونیسیت GnRH)

برای بیماران در روز ۲-۳ قاعدگی سونوگرافی ترنس واژینال (TVS) انجام و ضخامت اندومتر و تخمدان‌ها بررسی شد. در صورتی که ضخامت اندومتر نازک و تخمدان‌ها بدون کیست بودند، OCP تجویز شد و به مدت ۱۲ روز ادامه یافت. بیماران روز ۱۵ سیکل قاعدگی بعد از دریافت OCP به مدت ۱۲ روز، مراجعه کردند و برای آن‌ها TVS انجام شد. در صورت طبیعی بودن TVS، اگونیسیت GnRH آمپول دکاپیتیل ۰/۱ میلی‌گرم زیرجلدی برای ۱۴ روز به همراه OCP برای ۷ روز اول تجویز شد. سپس روز ۲-۳ قاعدگی مجدداً TVS انجام شد. در صورت طبیعی بودن نتیجه‌ی آن، استرادیول ۶ میلی‌گرم روزانه به همراه اگونیسیت GnRH یک روز در میان تا زمان شروع پروژسترون ادامه داده و با شروع پروژسترون، اگونیسیت

روش‌های لقاح آزمایشگاهی می‌شود. یکی از این عوامل سطح استرادیول است که اثر مستقیمی روی بلوغ اووسیت یا جنین می‌تواند داشته باشد. سطح بالای استرادیول در فاز فولیکولار با افزایش برداشت تخمک قابل باروری همراه است. تأثیر سطح بالای استرادیول بر نتیجه‌ی استفاده از فناوری‌های کمک‌باروری هنوز قابل بحث است. در مطالعات انجام شده اثر مضر استرادیول بالا بر قدرت پذیرش اندومتر مطرح شده است؛ اما در برخی مطالعات این تأثیر منفی گزارش نشده است. همچنین استرادیول سبب سنتز پروتئین‌های خاص، فاکتور رشد، رسپتورهای استروژن و پروژسترون نیز می‌شود. اگرچه نقش پروژسترون در لانه‌گزینی مراحل اولیه‌ی حاملگی نقش کلیدی است، نقش استرادیول در فاز لوتئال هنوز به‌خوبی مشخص نشده است [۴].

اگونیسیت GnRH می‌تواند به‌طور موقت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادی را مهار کند و اثر هیپواستروژنی ایجاد کند و در نتیجه قدرت باروری و پذیرش اندومتر بیماران مبتلا به آدنومیوزیس (adenomyosis) را تحت تأثیر قرار دهد. به‌طور خاص، اگونیسیت GnRH به تعدیل فعالیت گیرنده‌های GnRH (down regulation) هیپوفیز، کاهش گنادوتروپین‌ها و به دنبال آن کاهش استروژن و سطوح آندروژن منجر می‌شود [۵].

از آنجاکه در حال حاضر استفاده از GnRH-a به صورت پروتکل طولانی مدت به شکل گسترده و عنوان پروتکل اصلی در ART استفاده می‌شود، مصرف GnRH-a سبب مهار ترشح LH هیپوفیزی تا ۱۰ روز بعد از آخرین تزریق آن می‌شود. بدون وجود LH کورپوس لوتئوم عملکرد درستی نخواهد داشت و ترشح استروژن و پروژسترون بعدی غیرطبیعی می‌شود؛ بنابراین، پذیرش اندومتر مختل شده به کاهش میزان لانه‌گزینی و حاملگی منجر خواهد شد. همچنین با تخریب ساختمان فولیکولی و کاهش حجم سلول‌های گرانولوزا، منبع تولید پروژسترون در فاز لوتئال نارس می‌شود؛ بنابراین، محافظت اندومتر در فاز لوتئال با منبع خارجی الزامی به نظر می‌رسد. چگونگی اداره‌ی مرحله‌ی لوتئال هنوز مورد بحث است و توافقی کلی وجود ندارد که بیان کند کدام پروتکل ارجح است [۶]. در ارتباط با اینکه کدام روش مصرف (واژینال، تزریق عضلانی)، دُز روزانه‌ی پروژسترون به تنهایی یا همراه با استرادیول برای افزایش نرخ حاملگی تجویز شود، پرسش‌های فراوانی وجود دارد و اغلب کلینیک‌ها بر اساس یافته‌های تجربی خود پروتکل مخصوصی برای اداره‌ی فاز لوتئال به کار می‌برند [۷].

در برخی مطالعات تأثیر روش استفاده از جنین‌های فریز شده بر حاملگی بررسی شده است. نیو و همکاران گزارش کرده‌اند روش long در زنان مبتلا به آدنومیوزیس پیامد بارداری را بهبود می‌بخشد [۸]. همچنین به گزارش هیشا و عادل تجویز آنتاگونیسیت GnRH میزان لانه‌گزینی و بارداری را در استفاده از

روزهای بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف دُز مصرفی) و سپس انتقال جنین انجام شد.

جنین بلاستولا، ۵ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روزهای بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف دُز مصرفی) و سپس انتقال جنین انجام شد.

### تعریف پیامد

پیامد حاصل از مطالعه به دو صورت اولیه و ثانویه تعریف شد. پیامد اولیه: مثبت‌شدن تست بارداری (βhCG)؛ پیامد ثانویه: تداوم بارداری پس از انتقال جنین با تأیید سونوگرافی.

تداوم بارداری به «بارداری با ضربان قلب تشخیص داده‌شده با سونوگرافی پس از هفته ۱۲ بارداری» تعریف شد. حاملگی بالینی، بارداری خارج رحمی، سقط خودبه‌خودی، تولد زنده، بارداری چندقلویی، بارداری با تحلیل قل (Vanishing twin pregnancy) به‌عنوان پیامدهای ثانویه تعریف شدند.

### تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نگرارش ۱۴ استفاده شد. سطح معنادار آماری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد. توصیف داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی با بیان میانگین و انحراف‌معیار برای متغیرهای کمی و نسبت و درصد برای متغیرهای کیفی انجام شد. برای مقایسه‌ی ارتباط متغیرهای کیفی با یکدیگر از آزمون مربع کای یا آزمون دقیق فیشر و برای مقایسه‌ی ارتباط متغیرهای کمی از آزمون تی یا معادل غیرپارامتری آن استفاده شد.

### یافته‌ها

دو گروه مطالعه‌شده از نظر میانگین سنی، مدت نازایی، نوع نازایی، علت نازایی مشابه بودند و تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

میانگین تعداد تخمک گرفته‌شده، جنین تشکیل‌شده و منتقل‌شده بین دو گروه مشابه بود و اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. از نظر تعداد، میزان حرکت و مورفولوژی اسپرماتوزوآ آماده‌شده برای تزریق داخل رحمی هر دو گروه قابل‌مقایسه بودند. تمام جنین‌های منتقل‌شده با استفاده از یک نوع کاتتر منتقل شدند (جدول ۲).

میزان حاملگی شیمیایی در بیماران گروه B بیشتر بود؛ اما دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند. میزان حاملگی بالینی نیز در گروه مداخله B بیشتر از گروه A بود؛ اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۳).

میزان سقط و چندقلویی در بیماران هر دو گروه مشابه بود و تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۴).

GnRH قطع شد. در صورت ضخامت مناسب اندومتر (حدود ۷ تا ۸ میلی‌متر) مصرف استرادیول ادامه داشت. سپس بر اساس تعداد سلول جنینی پروژسترون شروع و به استرادیول اضافه شد.

جنین ۴ تا ۶ سلولی، ۲ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روز بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف مصرف کرد و سپس انتقال جنین انجام شد.

جنین ۸ سلولی، ۳ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روزهای بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف مصرف کرد و سپس انتقال جنین انجام شد.

جنین مورولا، ۴ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روزهای بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف مصرف کرد و سپس انتقال جنین انجام شد.

جنین بلاستولا، ۵ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روزهای بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف مصرف کرد و سپس انتقال جنین انجام شد.

برای هر دو گروه در روز ۱۴ بعد از انتقال، سطح سرمی βhCG بررسی و در صورت مثبت‌بودن، روز ۲۸ بعد از انتقال برای بررسی ساک حاملگی سونوگرافی انجام شد. برای جلوگیری از عوامل مداخله‌گر تمام انتقال‌ها را یک نفر انجام داد. در صورتی که βhCG مثبت گزارش می‌شد به‌منزله‌ی حاملگی شیمیایی و در صورتی که در سونوگرافی ساک حاملگی مشاهده می‌شد به‌منزله‌ی حاملگی بالینی تلقی می‌شد.

### پروتکل استرادیول

برای بیماران در روز ۲ یا ۳ قاعدگی TVS انجام شد. ضخامت اندومتر و تخمدان‌ها بررسی شد که در صورت نازک‌بودن اندومتر و نبودن کیست در تخمدان‌ها قرص استرادیول والرات ۶ میلی‌گرم روزانه ۲ عدد به‌مدت ۶ روز مصرف و مجدداً TVS انجام و ضخامت اندومتر بررسی شد. در صورت رشد طبیعی ضخامت اندومتر (بیش از ۷ میلی‌متر) استرادیول حداقل ۱۰ روز مصرف و با توجه به گریدینگ جنین‌ها، پروژسترون شروع و استرادیول اضافه شد.

جنین‌ها بر اساس شکل و کیفیت ظاهری و مقدار بلاستومرها و فراگمنتاسیون درجه‌بندی شدند. جنین‌های ذوب‌شده با کمتر از ۵۰ درصد فراگمنتاسیون، برای انتقال جنین انتخاب و بر اساس آن روز انتقال جنین مشخص شد.

جنین ۴ تا ۶ سلولی، ۲ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روز بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف دُز مصرفی) و سپس انتقال جنین انجام شد.

جنین ۸ سلولی، ۳ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و روزهای بعد ۱۰۰ میلی‌گرم) و استرادیول (نصف دُز مصرفی) و سپس انتقال جنین انجام شد.

جنین مورولا، ۴ روز پروژسترون (روز اول ۵۰ میلی‌گرم و

جدول ۱: مقایسه‌ی متغیرهای دموگرافیک و پایه در دو گروه مطالعه‌شده

P	گروه B (n= ۶۴)	گروه A (n= ۶۴)	
۰/۷۰۳	۳۳/۳ ± ۶/۹	۳۲/۸ ± ۵/۵	سن (سال) میانگین ± انحراف معیار
۰/۳۱۲	۶/۷ ± ۴/۷	۷/۵ ± ۴/۷	مدت نازایی (سال) میانگین ± انحراف معیار
			نوع نازایی
	۴۴ (۶۸/۷)	۳۹ (۶۰/۹)	اولیه فراوانی (درصد)
۰/۳۵۵	۲۰ (۳۱/۳)	۲۵ (۳۹/۱)	ثانویه فراوانی (درصد)
			علت نازایی
	۲۱ (۳۲/۸)	۲۷ (۴۲/۲)	علل مردانه فراوانی (درصد)
	۱۴ (۲۱/۹)	۱۰ (۱۵/۶)	غیرقابل توجیه فراوانی (درصد)
۰/۶۸۰	۲۱ (۳۲/۸)	۲۰ (۳۱/۲)	عوامل زنانه فراوانی (درصد)
	۸ (۱۲/۵)	۷ (۱۰/۹)	عوامل زنانه و مردانه فراوانی (درصد)
			تحصیلات
	۲۹ (۴۵/۳)	۲۵ (۳۹/۱)	زیر دیپلم فراوانی (درصد)
۰/۶۰۷	۱۹ (۲۹/۷)	۱۸ (۲۸/۱)	دیپلم فراوانی (درصد)
	۱۶ (۲۵/۰)	۲۱ (۳۲/۸)	دانشگاهی فراوانی (درصد)
			سابقه سقط
۰/۶۳۹	۱۰ (۱۵/۶)	۱۲ (۱۸/۷)	سابقه سقط فراوانی (درصد)

جدول ۲: مقایسه‌ی پارامترهای مایع منی تلقیح‌شده برای لقاح رحمی در دو گروه مطالعه‌شده

P	گروه B میانگین ± انحراف معیار	گروه A میانگین ± انحراف معیار	
۰/۱۵۱	۱۳/۲ ± ۹/۲	۱۵/۶ ± ۱۰/۲	تعداد تخمک
۰/۰۹۱	۶/۱ ± ۴/۷	۷/۵ ± ۵/۲	تعداد جنین
۱/۰۰	۲/۳ ± ۰/۶	۲/۳ ± ۰/۷	تعداد جنین منتقل شده
۰/۹۸۱	۳۷/۵ ± ۳/۷	۳۷/۵ ± ۴/۰	تعداد اسپرم mL (۱۰ <sup>۶</sup> )
۰/۱۷۹	۶۲/۹ ± ۶/۸	۶۱/۴ ± ۵/۶	مورفولوژی (درصد)
۰/۱۱۲	۷۰/۴ ± ۱۰/۸	۶۵/۶ ± ۲۱/۳	مورتالیته (درصد)

جدول ۳: مقایسه‌ی حاملگی آزمایشگاهی و بالینی در دو گروه مطالعه‌شده

P	گروه B فراوانی (درصد)	گروه A فراوانی (درصد)	پیامد
۰/۳۸۰	۱۵ (۲۳/۴)	۱۱ (۱۷/۲)	آزمایشگاهی
۰/۴۹۰	۱۳ (۲۰/۳)	۱۰ (۱۵/۶)	بالینی

جدول ۴: مقایسه‌ی پیامد حاملگی در بیماران دو گروه مطالعه‌شده

P	گروه B فراوانی (درصد)	گروه A فراوانی (درصد)	پیامد حاملگی
۱/۰۰	۲ (۳/۱)	۱ (۱/۶)	سقط
-	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۶)	چندقلویی

### بحث

در مقایسه با گروه آگونیست GnRH و OCP بیشتر است. هرچند از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نبود، ممکن است از نظر بالینی

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد میزان حاملگی شیمیایی و بالینی نزدیک به ۵ درصد در گروه دریافت‌کننده‌ی استرادیول

استفاده از فناوری‌های کمک‌باروری بحث‌برانگیز است. در مطالعات انجام‌شده اثر مضر استرادیول بالا بر قدرت پذیرش اندومتر مطرح شده، باین‌حال در برخی مطالعات این تأثیر منفی گزارش نشده است. نقش استرادیول در فاز فولیکولار شامل پرولیفراسیون استروما، اپی‌تلیال، گلاندولار عروق در بافت اندومتر مشخص و ثابت شده است [۴].

درباره‌ی تأثیر استرادیول در فاز لوتئال باید اذعان داشت که هرچند پروژسترون هورمون اصلی وقایع فاز لوتئال است، استرادیول و به‌خصوص نسبت استرادیول به پروژسترون اهمیت خاصی دارد. کمبود استروژن با تأخیر بلوغ اندومتر و کاهش پذیرش آن همراه است. شواهد در دسترس نشان می‌دهد استروژن موجود در فاز لوتئال اثر تعدیل‌کننده‌ی روی غلظت و تعداد گیرنده‌های پروژسترونی اندومتر دارد و از طرفی باعث افزایش حساسیت و پاسخ‌دهی آن‌ها می‌شود. بعضی از مطالعات برخلاف مطالعه‌ی حاضر، ارتباط منفی بین سطح سرمی استرادیول در فاز لوتئال و میزان لانه‌گزینی را نشان داده‌اند [۵،۶]. در مقابل، در مطالعاتی دیگر استرادیول تکمیلی در ابتدای فاز لوتئال روی میزان حاملگی تأثیر منفی نشان نداد [۷]. در مطالعه‌ی شارارا و همکاران گزارش شد وقتی سطح استرادیول در فاز لوتئال کاهش می‌یابد، روی پذیرش اندومتر خلل ایجاد می‌کند. هنوز مشخص نشده است که مصرف استرادیول در این زنان بعد از تخمک‌گذاری سبب بهبود وضعیت آن‌ها می‌شود و این موضوع به بررسی و مطالعه‌ی بیشتری نیاز دارد [۱۰]. گیزو و همکاران [۱۱] در سال ۲۰۱۴ در ایتالیا در پاسخ به این پرسش که «کدام روش حمایتی در فاز لوتئال برای بیماران IVF مناسب است» نشان دادند دز زیاد پروژسترون در مقایسه با دز کم برای افزایش نرخ حاملگی شیمیایی بهتر است. هنگامی که از پروتکل کوتاه‌مدت GnRH آنتاگونیست استفاده می‌شود، استفاده از استرادیول ضروری به نظر می‌رسد که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو است.

آگونیست GnRH می‌تواند به‌طور موقت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادی را مهار کند و اثر هیپواستروژنی را تحت تأثیر قرار دهد. به‌طور خاص، آگونیست GnRH به down-regulation گیرنده‌های GnRH هیپوفیز، کاهش گنادوتروپین‌ها و به‌دنبال آن کاهش استروژن و سطوح آندروژن منجر می‌شود [۱۲]. آگونیست GnRH با تقلید اثر hCG باعث تحریک اوولاسیون می‌شود و درعین‌حال از بروز OHSS جلوگیری می‌کند؛ بنابراین، گزینه‌ی خوبی در موارد تحریک بیش‌ازحد تخمدان در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری محسوب می‌شود.

نتایج افلاطونیان و همکاران [۱۳] در سال ۲۰۱۸ نشان داد استفاده از GnRH آنتاگونیست در زنانی که از جنین تازه برای انتقال استفاده شده، روش مطمئنی برای میزان تولد زنده و کاهش خطر OHSS است. تسای و همکاران در تایوان نشان

برای بیماران و پزشکان) این اختلاف مهم باشد. در مقابل میزان سقط در گروه long با آگونیست GnRH و OCP کمتر بود (۱/۶ در برابر ۳/۱).

از آنجاکه هر دو گروه مطالعه از نظر میانگین سن، مدت نازایی، نوع نازایی، علت نازایی، میانگین تعداد تخمک گرفته‌شده، جنین تشکیل شده و منتقل شده، تعداد، میزان حرکت و مورفولوژی اسپرماتوزا آماده‌شده برای تزریق داخل سیتوپلاسمی قابل مقایسه بودند و تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند، نتایج مطالعه‌ی حاضر از این متغیرهای مخدوش‌گر احتمالی تأثیر نپذیرفته است.

با پیشرفت علم و فناوری در دهه‌های اخیر، محققان به بررسی کارایی روش‌های لقاح مصنوعی پرداخته‌اند که امروزه با عنوان کلی ART شناخته می‌شود و با نتایج قابل‌توجهی همراه بوده است. استفاده از جنین‌های منجمد یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در عرصه‌ی روش‌های کمک‌باروری است که مزایای زیادی برای بیماران به‌همراه دارد. با استفاده از این روش و انتقال جنین کمتر، احتمال بارداری‌های چندقلویی کاهش می‌یابد و همچنین شانس بیمار برای بارداری با استفاده از چند نوبت انتقال جنین بدون نیاز به تحریک اضافی با سیکل‌های تحریک‌شده افزایش می‌یابد.

در مطالعه‌ی حاضر کمتر از ۲ درصد از بیمارانی که حاملگی بالینی داشتند، چندقلو حامله شدند. در بعضی از مطالعات نشان داده شده است میزان حاملگی بالینی در بیمارانی که اووسیت‌های منجمد استفاده کرده‌اند در مقایسه با اووسیت‌های تازه با میزان حاملگی بیشتری همراه بوده است؛ برای مثال، چن و همکاران در سال ۲۰۱۶ گزارش کردند بیمارانی که جنین منجمد دریافت کردند در مقایسه با زنانی که جنین تازه دریافت کردند میزان تولد زنده بیشتری داشتند (۴۹ درصد در مقایسه با ۴۲ درصد) که اختلاف مشاهده‌شده از نظر آماری معنی‌دار بود [۱].

در مطالعه‌ی نان‌بخش و همکاران در ارومیه نشان داده شد انتقال جنین فریز شده در مقابل جنین‌های تازه، حاملگی شیمیایی و بالینی را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد [۲]. در مطالعه‌ی آینده‌نگر که ایمبار و همکاران انجام دادند میزان تولد زنده در انتقال جنین تازه و منجمدشده به‌ترتیب ۲۷/۱ و ۲۰ درصد بود، هرچند اختلاف معنی‌داری نداشتند [۳].

یکی از محدودیت‌های روش‌های کمک‌باروری باوجود پیشرفت در بقیه‌ی زمینه‌ها، شکست در لانه‌گزینی بیماران IVF است؛ بنابراین، تلاش برای افزایش میزان موفقیت آن بسیار اهمیت دارد؛ زیرا روش‌های کمک‌باروری هزینه‌ی قابل‌توجهی برای خانواده‌ها دارد و هر عاملی که نتیجه را بهبود بخشد، اهمیت بسیاری دارد. در ارتباط با اینکه کدام‌یک از روش‌های کمک‌باروری برای حمایت فاز لوتئال در افزایش شانس موفقیت ارجحیت دارد، اختلاف‌نظر وجود دارد و توافق کلی در این زمینه وجود ندارد.

در حال حاضر تأثیر سطح بالای استرادیول روی نتیجه‌ی

زایمان، مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۹۹۰۲۲۳۱۰۱۴ گرفته شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و همکاری بیمارانی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی کنند.

### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه IR.UMSHA.REC.1398.337 و از مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی کشور با کد IRCT201202150090 14N342 تأییدیه دارد. همچنین قبل از شرکت در مطالعه، ضمن توضیح درباره‌ی اهداف تحقیق از تمام افراد رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی گرفته شد.

### سهم نویسندگان

نویسنده‌ی اول (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طراحی پروژه، ویرایش علمی مقاله ۳۰ درصد، نویسنده‌ی دوم (پژوهشگر همکار): آنالیز آماری، روش‌شناسی، ویرایش ادبی مقاله ۲۰ درصد، نویسنده‌ی سوم (پژوهشگر اصلی): مشارکت در تدوین و طراحی پروژه، نگارش مقاله ۵۰ درصد.

### حمایت مالی

این پروژه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شده است.

دادند کاهش اندروژن‌ها به دنبال استفاده از GnRH ممکن است باعث افزایش شانس حاملگی در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شود [۱۴].

البته به این نکته باید اشاره کرد که آگونیست GnRH اثری لوتئولیز دارد و باعث کوتاه‌شدن فاز لوتئال می‌شود که شاید بتواند کم‌بودن میزان حاملگی را در این مطالعه توجیه کند. آگونیست GnRH با تقلید اثر hCG باعث تحریک اوولاسیون می‌شود و در عین حال از بروز OHSS جلوگیری می‌کند؛ بنابراین، گزینه‌ی خوبی در موارد تحریک بیش‌ازحد تخمدان در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری محسوب می‌شود. پروتکل آگونیست‌های GnRH بلندمدت، روشی برای سرکوب ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیزی درون‌زاد و در نتیجه پیشگیری از اولاسیون و فوران زودرس LH در نتیجه حذف اثر آن بر شانس حاملگی است [۱۵]. در مطالعه‌ی پژوهشگران در زنانی که پاسخ ضعیف به آنتاگونیست GnRH می‌دادند، با پیش‌درمان استرادیول نتایج مثبتی گزارش کرده‌اند [۱۶]. محققان دیگری اثر استفاده از آنتاگونیست‌های GnRH را در روش long برای جنین‌های فریز شده بررسی و نتایج قابل‌مقایسه و امیدبخشی گزارش کردند [۱۷، ۱۸].

### نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، میزان بارداری جنین‌های فریز شده در روش long (آگونیست GnRH و OCP) با استرادیول تنها روی پیامد حاملگی تفاوت آماری معنی‌داری ندارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی جراحی زنان و

## REFERENCES

- Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2016;**375**(6):523-33. PMID: 27509101 DOI: 10.1056/NEJMoa1513873
- Nananbakhsh F, Ilkhanizadeh B, Moghadasian N. Comparing the outcome of fresh and frozen embryo transfer fertility in infertile women undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Urmia Med J*. 2016;**27**(5):402-10. [Persian]
- Imbar T, Kol S, Lossos F, Bdolah Y, Hurwitz A, Haimov-Kochman R. Reproductive outcome of fresh or frozen-thawed embryo transfer is similar in high-risk patients for ovarian hyperstimulation syndrome using GnRH agonist for final oocyte maturation and intensive luteal support. *Hum Reprod*. 2012;**27**(3):753-9. PMID: 22252086 DOI: 10.1093/humrep/der463
- Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, et al. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod*. 2002;**17**(11):2846-50. PMID: 12407037 DOI: 10.1093/humrep/17.11.2846
- Forman R, Fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril*. 1988;**49**(1):118-22. PMID: 3335258 DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59661-7
- Smith EM, Anthony FW, Gadd SC, Masson GM. Trial of support treatment with human chorionic gonadotrophin in the luteal phase after treatment with busarelin and human menopausal gonadotrophin in women taking part in an in vitro fertilisation programme. *BMJ*. 1989;**298**(6686):1483-6. PMID: 2503080 DOI: 10.1136/bmj.298.6686.1483
- Fatemi HM. Assessment of the luteal phase in stimulated and substituted cycles. *Facts Views Vis Obgyn*. 2009;**1**(1):30-46. PMID: 25478069
- Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary down-regulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;**29**(12):1026-30. PMID: 24006906 DOI: 10.3109/09513590.2013.824960
- Hebisha SA, Adel HM. GnRH agonist treatment improves implantation and pregnancy rates of frozen-thawed embryos transfer. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;**67**(2):133-6. PMID: 28405121 DOI: 10.1007/s13224-016-0936-5
- Sharara FI, McClamrock HD. Ratio of oestradiol concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration to mid-luteal oestradiol concentration is predictive of in-vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*. 1999;**14**(11):2777-82. PMID: 10548621 DOI: 10.1093/humrep/14.11.2777
- Gizzo S, Andrisani A, Esposito F, Noventa M, Di Gangi S,

- Angioni S, et al. Which luteal phase support is better for each IVF stimulation protocol to achieve the highest pregnancy rate? A superiority randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2014;**30**(12):902-8. PMID: 25268567 DOI: 10.3109/09513590.2014.964638
12. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;**151**(1):62-5. PMID: 20409633 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.047
  13. Aflatoonian A, Mansoori-Torshizi M, Farid Mojtahedi M, Aflatoonian B, Khalili MA, Amir-Arjmand MH, et al. Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: A randomized, multi-center study. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2018;**16**(1):9-18. PMID: 29675483
  14. Tsai HW, Wang PH, Lin LT, Chen SN, Tsui KH. Using gonadotropin-releasing hormone agonist before frozen embryo transfer may improve ongoing pregnancy rates in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome women. *Gynecol Endocrinol.* 2017;**33**(9):686-9. PMID: 28393637 DOI: 10.1080/09513590.2017.1307961
  15. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L. Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;**12**(4):e0175985. PMID: 28437434 DOI: 10.1371/journal.pone.0175985
  16. Sefrioui O, Madkour A, Kaarouch I, Louanjli N. Luteal estradiol pretreatment of poor and normal responders during GnRH antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol.* 2019;**35**(12):1067-71. PMID: 31142165 DOI: 10.1080/09513590.2019.1622086
  17. Khadem Ghaebi N, Mahmoudiniya M, Najaf Najafi M, Zohdi E, Attaran M. Comparison of letrozole with gonadotropin-releasing hormone agonist in frozen embryo transfer after recurrent implantation failure: an RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2020;**18**(2):105-12. PMID: 32259004 DOI: 10.18502/ijrm.v18i2.6417
  18. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril.* 2014;**102**(1):19-26. PMID: 24890275 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.027