

ارزیابی و مقایسه دو روش آماده‌سازی آندومتر (درمان جایگزینی هورمونی و تحریک تخمدان) در بیماران تحت سیکل انتقال جنین فریز

شده: یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده

دکتر سمیرا عظیمی^۱، دکتر آمنه ابطحیان^۱، دکتر طیبه اسفیدانی^{۲*}

۱. فلوشیپ نازایی، مرکز توسعه تحقیقات نیکل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۰۶

خلاصه

مقدمه: در حال حاضر پروتکل‌های متعددی برای آماده‌سازی آندومتر در بیماران کاندید انتقال جنین منجمد وجود دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به تحریک تخمک‌گذاری، چرخه طبیعی، هورمون‌درمانی و سایر روش‌ها اشاره کرد. هر یک از این روش‌ها دارای مزایا و معایب خاص خود هستند. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی و مقایسه تأثیر این دو روش بر نتایج بارداری در بیماران تحت انتقال جنین فریز شده انجام شد.

روش کار: این مطالعه کار آزمایی بالینی یک‌سوکور در سال‌های ۱۴۰۳-۱۴۰۲ بر روی ۲۰۸ نفر از بیمارانی که با ناباروری در کلینیک بیمارستان مهدیه درمان شده بودند و جنین آن‌ها فریز شده بود، از این رو کاندیدای چرخه انتقال جنین منجمد بودند، انجام گرفت. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده استرادیول و دریافت‌کننده لتروزول تقسیم شدند. بعد از مداخله، پیامدهای بارداری از جمله بارداری بالینی، شیمیایی، حاملگی خارج رحمی، کنسل شدن سیکل‌ها و سقط مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های من‌ویتنی و کای اسکور انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: درصد بارداری بالینی، بارداری شیمیایی و بارداری پایدار در گروه درمان جایگزینی هورمونی بیشتر از گروه تحریک تخمدان بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p > 0/05$). میانگین مدت زمان لازم برای آماده‌سازی آندومتر در گروه لتروزول به‌طور معناداری بیشتر از گروه استرادیول بود ($p < 0/001$). همچنین، در متغیرهای مرتبط با تحریک تخمدان (شامل ضعیف، نرمال و پلی‌کیستیک)، تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مشاهده شد ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: تفاوت معناداری در پیامدهای بارداری بین دو روش درمان جایگزینی هورمونی و تحریک تخمدان مشاهده نشد؛ با این حال، مدت زمان آماده‌سازی آندومتر در گروه لتروزول به‌طور معناداری بیشتر بود. انتخاب پروتکل درمانی می‌تواند بر اساس شرایط فردی بیمار و ملاحظات بالینی انجام شود.

کلمات کلیدی: آماده‌سازی آندومتر، انتقال جنین، تحریک تخمدان، درمان جایگزینی هورمونی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر طیبه اسفیدانی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۳۸۷۲۵۰۲؛ پست الکترونیک: rezaeeyanhadi@gmail.com

مقدمه

ناباروری یکی از اختلالاتی است که بسیاری از مردان و زنان را درگیر می‌کند و با اختلال عملکرد در سیستم تولید مثل مشخص می‌شود (۱). انتقال جنین یکی از عواملی است که در بیماران نابارور از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. جنین می‌تواند تازه یا منجمد باشد (۲). علاوه بر جنین، آندومتر رحم نیز یک عامل اساسی در میزان موفقیت باروری در بیماران است. رحم، بستر مناسبی برای رشد و نمو جنین است (۳). لانه‌گزینی جنین در داخل آندومتر، عاملی اساسی در موفقیت بارداری و لقاح زنان مبتلا به ناباروری است (۴).

بر اساس مطالعات انجام شده، مشخص شده است که بسیاری از بیماران نابارور دارای اختلالاتی در ساختار و عملکرد آندومتر هستند، بنابراین آماده‌سازی آندومتر، یکی از راهبردهای درمانی است (۵، ۶). پروتکل‌های مختلفی برای آماده‌سازی آندومتر در نظر گرفته شده است. این پروتکل‌ها شامل لتروزول، استرادیول، چرخه طبیعی، هورمون درمانی و پروتکل‌های دیگر است. هر کدام از این پروتکل‌ها مزایا و معایبی دارند. از طرفی بر اساس وضعیت بیمار و علائم بالینی، پروتکل برای بیمار انتخاب می‌شود (۷-۱۰).

استرادیول، یکی از داروهایی است که برای جایگزینی هورمونی استفاده می‌گردد. این دارو در ناباروری می‌تواند بر روی کیفیت تخمک‌ها و همچنین جنین تأثیر بگذارد. از طرفی بر اساس سیگنال‌های شیمیایی ناشی از آن می‌تواند بر روی ضخامت آندومتر تأثیرگذار بوده و باعث آماده‌سازی آندومتر در لقاح مصنوعی گردد (۱۱). نتایج مطالعه پیلهوری و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد استفاده از استرادیول در بیماران می‌تواند منجر به افزایش باروری در بیماران از طریق آماده‌سازی آندومتر گردد. همچنین استفاده از استرادیول می‌تواند زمینه‌ساز افزایش کیفیت تخمک‌ها در بیماران باشد (۱۲).

لتروزول داروی دیگری است که برای تحریک تخمدان استفاده می‌گردد. لتروزول باعث کاهش استروژن و افزایش هورمون محرک فولیکولی می‌گردد. از این رو از لتروزول برای تحریک فولیکول‌ها و رشد بهتر تخمک‌ها در لقاح مصنوعی استفاده می‌گردد (۱۱، ۱۳). وانگ و

همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که استفاده از لتروزول می‌تواند باعث افزایش بارداری بالینی و شیمیایی و کاهش سقط در بیماران مبتلا به سندرم پلی‌کیستیک گردد. این فرآیند از طریق بهبود آماده‌سازی آندومتر صورت می‌گیرد (۱۴).

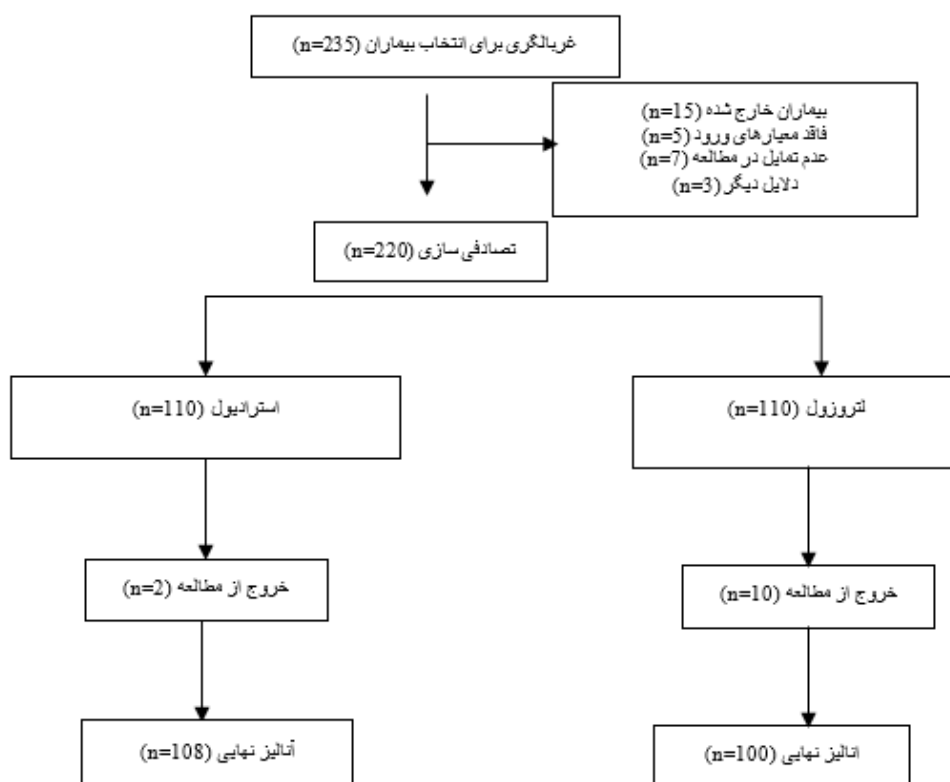
در مطالعات اخیر نشان داده شده است که استفاده از درمان جایگزینی هورمونی می‌تواند برای بیماران عوارضی از جمله خونریزی نامنظم داشته باشد. در همین حال، نشان داده شده است که استفاده از تحریک تخمدان می‌تواند کمترین عوارض جانبی را در مقایسه با جایگزینی هورمونی داشته باشد (۱۵، ۱۶). برای این منظور، مطالعات نشان داده‌اند که جایگزینی هورمونی در دوزهای بالا می‌تواند جریان خون را مختل کرده و از لانه‌گزینی جلوگیری کند (۱۷). همچنین منجر به اختلال و مهار تهاجم تروفوبلاست می‌شود (۱۸).

مطالعاتی که تاکنون انجام شده‌اند، عمدتاً چرخه‌های آماده‌سازی آندومتر را ارزیابی و آنها را مقایسه کرده‌اند. مطالعات اندکی در مورد تأثیر چرخه‌های آماده‌سازی سیستم عامل و جایگزینی هورمونی بر نتایج بارداری انجام شده است. از طرفی در مورد اثرگذاری لتروزول و استرادیول بر روی آماده‌سازی آندومتر مطالعات محدودی صورت گرفته است، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو روش آماده‌سازی آندومتر (درمان جایگزینی هورمونی و تحریک تخمدان) در بیماران تحت سیکل انتقال جنین فریز شده انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک‌سوکور در فاصله سال‌های ۱۴۰۲-۱۴۰۳ انجام گردید. جمعیت مورد مطالعه تمام بیمارانی بودند که با مشکل نازایی در کلینیک بیمارستان مهدیه تحت درمان قرار گرفته و جنین آن‌ها فریز شده بود، از این رو کاندید سیکل انتقال جنین فریز شده بودند. انتخاب بیماران بر اساس فلوچارت ۱ انجام گرفت. تمامی بیماران پیش از ورود به مطالعه فرم رضایت‌نامه آگاهانه را امضاء کردند. این پژوهش با کد اخلاق IR.SBMU.REC.1402.084 در کمیته

اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید و در سامانه مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20230514058176N1 به ثبت رسیده است.



شکل ۱- نمودار انتخاب بیمار

اختصاص گروه درمانی توسط یک فرد مستقل که در روند مداخله دخالتی نداشت، انجام گرفت. روش انجام مطالعه بدین صورت بود که در ابتدا برای تمام بیماران، سونوگرافی تخمدان به منظور ارزیابی عدم وجود کیست، بقایای جسم زرد و اطمینان از نازک بودن آندومتر انجام شد. همچنین نرمال بودن پرولاکتین، هورمون تحریک کننده تیروئید، هورمون لوتئینی و هورمون محرک فولیکول برای تمام بیماران انجام گرفت.

نحوه انتخاب بیماران و نمونه‌گیری به صورت تصادفی بود. بیماران به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شدند: یک گروه تحت درمان با جایگزینی هورمونی (دریافت کننده استرادیول) و گروه دیگر تحت تحریک تخمدان (گروه دریافت کننده لتروزول) قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان با سن ۱۸-۴۲ سال، بیماران دارای جنین فریز شده و بیماران دارای ساختار آندومتر سالم بدون پولیپ آندومتریال یا میوم ساب موکوزال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماران با سابقه عدم موفقیت لقاح آزمایشگاهی، آمنوره هیپوتالامیک، آنومالی‌های مادرزادی رحم و سابقه اختلالات غدد درون ریز بود.

نمونه‌گیری به صورت متوالی از میان بیماران واجد شرایط انجام شد. تخصیص بیماران به دو گروه درمانی به صورت تصادفی با استفاده از نرم افزار SPSS و روش random block allocation با نسبت ۱:۱ صورت گرفت؛ بدین منظور، ابتدا بلوک‌ها بر اساس ترتیب AAABBB انتخاب شدند و برای هر یک از جایگشت‌های ممکن، یک عدد انتخاب گردید. فرآیند کدگذاری بیماران و

در گروه دریافت کننده استرادیول، دارو از روز دوم سیکل قاعدگی با دوز ۴ میلی گرم آغاز و بعد از ۳ روز به دوز ۶ میلی گرم افزایش یافت. بعد از یک هفته، اگر ضخامت آندومتر بیمار بیشتر یا برابر با ۸ میلی متر بود، تجویز پروژسترون انجام و بیمار کاندید سیکل انتقال جنین می گردید. در صورتی که ضخامت آندومتر کمتر از ۷ میلی متر بود، میزان دوز استرادیول به ۸ میلی گرم در روز افزایش می یافت. بدین منظور بیمار هر ۳ روز یک بار جهت بررسی ضخامت آندومتر تحت سونوگرافی واژینال قرار می گرفت. اگر در طول ۱۴ روز از شروع سیکل ضخامت آندومتر به بیشتر از ۷ میلی متر نرسید، سیکل انتقال کنسل می گردید.

در گروه دریافت کننده لتروزول، از روز سوم سیکل قاعدگی، بیمار لتروزول با دوز ۲/۵ گرم ۲ بار در روز به مدت ۵ روز دریافت می کرد، سپس ادامه درمان با آمپول HMG با دوز ۷۵-۱۵۰ واحد در روز بود. به منظور کنترل ضخامت آندومتر و اندازه فولیکول، بیمار تحت سونوگرافی واژینال قرار می گرفت. در روز ۱۴ سیکل اگر فولیکول ۲۰-۱۸ میلی متر وجود داشت و ضخامت آندومتر بیشتر از ۷ میلی متر بود، گنادوتروپین جفتی انسان به میزان ۱۰۰۰۰ واحد تزریق و بعد از ۳۶-۴۸ ساعت، تجویز پروژسترون (بعد از تخمک گذاری) شروع گردید. از این رو بیمار، کاندید سیکل انتقال جنین بود. چنانچه بعد از ۲ هفته

فولیکول و ضخامت آندومتر به حد مناسب نرسیده بود، هورمون لوتئینی چک می گردید. اگر میزان LH کم تر از ۱۰ بود، ادامه درمان و اگر بیشتر از ۱۰ بود، سیکل انتقال جنین کنسل می گردید. در تمام بیماران حداقل یک جنین با کیفیت خوب انتقال داده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) انجام شد. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و تعداد (درصد) نشان داده شدند. از تست کای اسکوتر برای ارزیابی داده های کیفی بین دو گروه استفاده گردید. همچنین به دلیل عدم توزیع نرمال داده ها از تست من ویتنی برای آنالیز داده های کمی استفاده گردید. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ ارائه شده است. بر اساس نتایج، میانگین سنی در گروه تحریک تخمدان کمتر از گروه استرادیول بود که از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/028$). بین دو گروه از نظر سابقه ناباروری (ناباروری اولیه یا ثانویه) ($p<0/001$) و ضخامت آندومتر ($p=0/009$) ارتباط معنی داری وجود داشت، اما از نظر متغیرهای توده بدنی، هورمون آنتی مولرین، مدت زمان ناباروری، هورمون محرک فولیکولی، هورمون لوتئینی و انتقال جنین ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p>0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک بیماران

گروه		جایگزینی هورمونی (۱۰۸ نفر)	تحریک تخمدان (۱۰۰ نفر)	سطح معنی داری *
متغیرها				
سن (سال)	۳/۶۸ ± ۰/۵	۳۲/۹۳ ± ۵/۶۷	۰/۰۲۸ *	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۰۹ ± ۲/۸۲	۲۵/۷۶ ± ۲/۲۴	۰/۶۹ *	
هورمون آنتی مولرین (واحد بین المللی / لیتر)	۴/۳۶ ± ۲/۴۴	۴/۰۴ ± ۱/۸۹	۰/۴۵ *	
مدت نازایی (سال)	۵/۲۰ ± ۲/۰۱	۵/۰۴ ± ۲/۰۰	۰/۴۳ *	
اولیه	۶۰ (۵۵/۶)	۷۸ (۷۸)	۰/۰۰۱ < **	
نوع نازایی ثانویه	۴۸ (۴۴/۴)	۲۲ (۲۲)		
هورمون محرک فولیکولی (واحد بین المللی / لیتر)	۵/۷۰ ± ۲/۱۶	۵/۶۲ ± ۲/۳۲	۰/۵۳ *	
هورمون لوتئینی (واحد بین المللی / لیتر)	۶/۶۵ ± ۲/۸۲	۶/۶۶ ± ۲/۵۹	۰/۹۳ *	
انتقال جنین	۱/۹۹ ± ۰/۶۴	۱/۹۹ ± ۰/۶۵	۰/۹۳ *	
ضخامت آندومتر (میلی متر)	۹/۷۲ ± ۷/۲۴	۸/۶۸ ± ۱/۵۲	۰/۰۰۹ *	

*آزمون من ویتنی، ** آزمون کای اسکوتر. متغیرهای کمی بر اساس میانگین $\pm$ انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده اند.

پیامد بارداری در دو گروه

آماده سازی آندومتر در گروه تحریک تخمدان بیشتر از جایگزینی هورمونی بود که از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.001$). بین دو گروه از نظر تحریک تخمدان ارتباط معنی داری مشاهده شد ($p < 0.001$) (جدول ۲).

بر اساس نتایج مطالعه، درصد حاملگی بالینی، شیمیایی و حاملگی مداوم در گروه جایگزینی هورمونی نسبت به گروه تحریک تخمدان بیشتر بود، اما رابطه معنی داری بین آنها مشاهده نشد ($p > 0.05$). میانگین مدت

جدول ۲- نتایج حاصل از پیامد بارداری در دو گروه

متغیرها		گروه	جایگزینی هورمونی (۱۰۸ نفر)	تحریک تخمدان (۱۰۰ نفر)	سطح معنی داری*
کنسل شدن	بله	۲ (۱/۹)	۳ (۳)	۰/۴۶*	
	خیر	۱۰۶ (۹۸/۱۱)	۹۷ (۹۷)		
بارداری شیمیایی	بله	۲۲ (۲۰/۳۴)	۱۳ (۱۳)	۰/۱۶*	
	خیر	۸۶ (۷۹/۶۶)	۸۷ (۸۷)		
بارداری بالینی	بله	۲۲ (۲۰/۳۴)	۱۳ (۱۳)	۰/۱۶*	
	خیر	۸۶ (۷۹/۶۶)	۸۷ (۸۷)		
حاملگی خارج رحمی	بله	۰ (۰)	۰ (۰)	---	
	خیر	۱۰۸ (۱۰۰)	۱۰۰ (۱۰۰)		
بارداری مداوم	بله	۲۰ (۱۸/۴۴)	۱۳ (۱۳)	۰/۱۶*	
	خیر	۸۸ (۸۱/۵۶)	۸۷ (۸۷)		
سقط	بله	۲ (۱/۸۶)	۳ (۳)	۰/۲۵*	
	خیر	۱۰۶ (۹۸/۱۴)	۹۷ (۹۷)		
بارداری هتروتوپیک	بله	۰ (۰)	۰ (۰)	---	
	خیر	۱۰۸ (۱۰۰)	۱۰۰ (۱۰۰)		
مدت زمان آماده سازی (روز)					
			۱۰/۷۰ ± ۱/۶۰	۹/۴۵ ± ۱/۶۴	**<۰/۰۰۱
تحریک تخمدان	ضعیف	۷ (۶/۵)	۳ (۳)	۰/۰۰۱*<	
	نرمال	۵۷ (۵۲/۸)	۶۱ (۶۱)		
	پلی کیستیک	۴۴ (۴۰/۷)	۳۶ (۳۶)		

**آزمون من ویتنی، *آزمون کای اسکور. متغیرهای کمی بر اساس میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده اند.

رگرسیون لجستیک برای تحلیل متغیرها

آماري بر روی میزان باروری در بیماران معنی دار بود (جدول ۳).

بر اساس نتایج آنالیزها در جدول زیر، از بین متغیرهای مورد بررسی، تنها مدت زمان آماده سازی آندومتر از نظر

جدول ۳- رگرسیون لجستیک برای تحلیل متغیرها

متغیرها	B	انحراف خطا	wald	درجه آزادی	فاصله اطمینان ۹۵٪ پایین بالا	سطح معنی داری
سن (سال)	-۰/۰۵۴	۰/۰۳۵	۲/۴۲۵	۱	۰/۸۸۴ ۱/۰۱۴	۰/۱۱۹
سقط	-۰/۲۹۱	۰/۵۴۳	۰/۲۸۹	۱	۰/۲۵۸ ۲/۱۶۴	۰/۵۹۱
هورمون آنتی مولرین (واحد بین المللی / لیتر)	-۰/۱۴۱	۰/۰۹۹	۲/۰۲۰	۱	۰/۷۱۵ ۱/۰۵۵	۰/۱۵۵
نازایی	۰/۰۳۲	۰/۰۹۰	۰/۱۲۵	۱	۰/۸۶۵ ۱/۲۳۱	۰/۷۲۴
اولیه، ثانویه	-۰/۹۸۹	۰/۵۲۴	۳/۵۶۱	۱	۰/۱۳۳ ۱/۰۳۹	۰/۰۵۹
انتقال جنین	۰/۳۶۶	۰/۲۷۲	۱/۸۱۵	۱	۰/۸۴۷ ۲/۴۶۵	۰/۱۷۸
ضخامت آندومتر (میلی متر)	۰/۳۲۰	۰/۱۲۷	۶/۳۳۸	۱	۱/۰۷۴ ۱/۷۶۸	۰/۰۱۲
زمان آماده سازی (روز)	-۰/۵۸۵	۰/۱۲۳	۲۲/۵۸۵	۱	۰/۴۳۸ ۰/۷۰۹	<۰/۰۰۱

بحث

آماده سازی آندومتر، یکی از فاکتورهایی است که می تواند بر روی پیامد بارداری تأثیرگذار باشد. این آماده سازی می تواند بر اساس پروتکل های به کار گرفته شده متفاوت باشد. سیکل های به کار گرفته شده برای آماده سازی آندومتر بر اساس داروهای استفاده شده می تواند تأثیر متفاوتی بر روی آندومتر داشته باشد (۱۹). با این حال هر یک از این پروتکل ها می توانند به طور مختلفی بر روی پیامد بارداری تأثیرگذار باشند. هر یک از پروتکل های مختلف بر اساس مکانیسم ها و مسیرهای مختلفی بر روی آماده سازی آندومتر تأثیرگذار هستند. هر یک از این مسیرها و پروتکل ها می توانند بر مبنای شرایط بالینی بیمار به کار گرفته شوند (۲۰).

در مطالعه حاضر درصد بارداری های بالینی، شیمیایی و مداوم در گروه استرادیول در مقایسه با گروه لتروزول بیشتر بود، با این حال ارتباط معناداری بین دو گروه مشاهده نگردید ($p > 0.05$). همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه نجار کلاهی و همکاران (۲۰۲۰) نیز تفاوت معناداری از نظر پیامد بارداری بین دو گروه تحت آماده سازی آندومتر با لتروزول و هورمون درمانی وجود نداشت (۲۱). در مطالعه سم سامی و همکاران (۲۰۱۹) نرخ بارداری بالینی در گروه لتروزول در مقایسه با گروه هورمون درمانی بیشتر بود (۲۲). در مطالعه هووانگ و همکاران (۲۰۱۵) استفاده از لتروزول در مقایسه با آگونست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، تأثیری در پیامد بارداری در بیماران نداشت (۲۳).

نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر متفاوت بود. دلیل این تفاوت می تواند به واسطه حجم نمونه، مدت زمان درمان، دوزهای دارویی به کار گرفته شده و همچنین تفاوت در جزئیات پروتکل های به کار گرفته شده باشد.

در مطالعه سیبای و همکاران (۲۰۱۶) نرخ بارداری مداوم در گروه لتروزول در مقایسه با گروه هورمون درمانی بیشتر بود که با نتایج مطالعه حاضر همسو نبود. دلیل این عدم همسویی می تواند ناشی از نوع جنین های استفاده شده باشد. بدین منظور در مطالعه حاضر از جنین های فریز شده و در مطالعه سیبای و همکاران از جنین های ذوب شده استفاده شده بود (۲۴).

در کنار این مطالعات، یافته های اخیر نیز دیدگاه های متفاوتی ارائه داده اند. به عنوان مثال، ایزو و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعه ای گذشته نگر با بررسی بیش از ۱۴,۰۰۰ چرخه انتقال جنین، گزارش کردند که استفاده از لتروزول نسبت به چرخه طبیعی، نرخ تولد زنده را به طور معناداری افزایش می دهد، بدون اینکه اثری بر عوارض مادرزادی یا پیامدهای نوزادی داشته باشد (۲۵). از سوی دیگر، شائوی و همکاران (۲۰۲۴) در مطالعه ای با بیش از ۲۶,۰۰۰ چرخه انتقال جنین دریافتند که سطوح بالای استرادیول در چرخه های کمک باروری با کاهش نرخ بارداری بالینی و تولد زنده مرتبط است و بر اهمیت پایش سطوح استرادیول در این پروتکل ها تأکید کردند (۲۶).

در مطالعه حاضر میانگین مدت زمان آماده سازی آندومتر در گروه لتروزول در مقایسه با گروه استرادیول بیشتر بود ($p < 0.01$).

همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه صمصامی و همکاران (۲۰۱۹) آماده سازی آندومتر با لتروزول در مقایسه با هورمون درمانی کمتر بود (۲۲). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۴) مدت زمان آماده سازی آندومتر در مقایسه با سیکل طبیعی کمتر بود (۲۷). همچنین در مطالعه هوو و همکاران (۲۰۱۴) مدت زمان آماده سازی آندومتر با استفاده از گنادوتروپین جفتی انسان در مقایسه با لتروزول و هورمون درمانی کمتر بود (۲۸).

در مجموع، با در نظر گرفتن نتایج مطالعه حاضر و شواهد پیشین، به نظر می رسد که درمان با استرادیول ممکن است پیامدهای بارداری بهتری نسبت به لتروزول فراهم سازد، اگرچه آماده سازی با لتروزول معمولاً به زمان بیشتری نیاز دارد. این افزایش مدت زمان، علاوه بر اثرات روانی احتمالی بر بیماران، ممکن است باعث افزایش هزینه ها و کاهش رضایت از درمان گردد. در نتیجه، انتخاب پروتکل درمانی باید با در نظر گرفتن شرایط بالینی، ترجیحات بیمار، منابع موجود و اهداف درمانی صورت گیرد.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، اگرچه استفاده از استرادیول در مقایسه با لتروزول با نرخ بالاتری از بارداری شیمیایی،

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق IR.SBMU.REC.1402.084 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید و در سامانه مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20230514058176N1 به ثبت رسیده است.

حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی از این مطالعه نشده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در تأیید، گردآوری داده‌ها و نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند.

بالینی و مداوم همراه بود، اما این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبودند. با این حال، مدت زمان آماده‌سازی آندومتر در پروتکل مبتنی بر لتروزول به‌طور معناداری بیشتر بود. یافته‌ها نشان می‌دهد که انتخاب پروتکل درمانی باید بر اساس شرایط فردی، ویژگی‌های بالینی بیماران و منابع موجود انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پرسنل بیمارستان مهدیه که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

منابع

1. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama* 2021; 326(1):65-76.
2. Baruselli PS, Ferreira RM, Vieira LM, Souza AH, Bó GA, Rodrigues CA. Use of embryo transfer to alleviate infertility caused by heat stress. *Theriogenology* 2020; 155:1-11.
3. Mo J, Yang Q, Xia L, Niu Z. Embryo location in the uterus during embryo transfer: an in vitro simulation. *Plos one* 2020; 15(10):e0240142.
4. Raef B, Maleki M, Ferdousi R. Computational prediction of implantation outcome after embryo transfer. *Health informatics journal* 2020; 26(3):1810-26.
5. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertility and sterility* 2022; 118(5):820-7.
6. Mohammadi AT, Farnia MR, Mirshekari A, Ghalehno SR, Ahmadipour E, Bazargani Z, et al. Association between oxidative balance score and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nephropathology* 2025; 14(3):e27622-.
7. Hu KL, Zhang D, Li R. Endometrium preparation and perinatal outcomes in women undergoing single-blastocyst transfer in frozen cycles. *Fertility and Sterility* 2021; 115(6):1487-94.
8. Nezamdoust S, Farzaneh F. Comparison of the effect of trigger of ovulation with HCG and HCG plus oxytocin on the biochemical pregnancy. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2020; 22(12):19-23.
9. Farzaneh F, Ahmadian Shalchi A, Sarhadi S. Relationship between serum progesterone levels at the day before progesterone suppository administration and pregnancy rate in embryo transfer cycles', *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2021; 23(12):6-12.
10. Rad HF, Karimi MS, Behfar M, Nazari A, Hassani N, Hasanvand A, et al. LncRNA Linc00261 sponge's miR-33-regulated PI3-kinase in autism disorder. *Gene Reports* 2025; 38:102115.
11. Guo B, Li JJ, Ma YL, Zhao YT, Liu JG. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: a meta-analysis and systematic review. *Andrology* 2022; 10(5):894-909.
12. Pilehvari S, Yavangi M, Salemi L, Charaghi Z. A comparative study of the effects of two different treatment periods with estradiol in endometrial preparation on the pregnancy outcome of frozen embryos. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2023; 26(3):25-32.
13. Yang AM, Cui N, Sun YF, Hao GM. Letrozole for female infertility. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12:676133.
14. Wang X, Li Y, Tan H, Cai S, Ma S, Peng Y, et al. Letrozole-stimulated endometrial preparation protocol is a superior alternative to hormone replacement treatment for frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome, a cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2023; 21(1):101.
15. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors-review of the literature. *Pathology & oncology research* 2020; 26(1):63-78.

16. Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, Yamamoto T, Watanabe E, Mizuuchi M, et al. New treatment strategy for endometriosis using progestin-primed ovarian stimulation with dienogest: A prospective cohort study, comparison of dienogest versus dydrogesterone. *Reproductive Biology* 2021; 21(1):100470.
17. Özdemir AZ, Karli P, Gülümser Ç. Does high estrogen level negatively affect pregnancy success in frozen embryo transfer?. *Archives of Medical Science: AMS* 2020; 18(3):647.
18. Hsueh YW, Huang CC, Hung SW, Chang CW, Hsu HC, Yang TC, et al. Finding of the optimal preparation and timing of endometrium in frozen-thawed embryo transfer: a literature review of clinical evidence. *Frontiers in Endocrinology* 2023; 14:1250847.
19. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Van De Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human Reproduction* 2017; 32(11):2234-42.
20. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertility and sterility* 2016; 105(4):867-72.
21. Hosseini-Najarkolaei A, Moini A, Kashani L, Farid Mojtahedi M, Hosseini-Najarkolaei E, Salehi E. The effect of letrozole versus artificial hormonal endometrial preparation on pregnancy outcome after frozen-thawed embryos transfer cycles: a randomized clinical trial. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2020; 18(1):115.
22. Samsami A, Ghasmpour L, Davoodi S, Alamdarloo SM, Rahmati J, Karimian A, et al. Frozen embryo transfer: Endometrial preparation by letrozole versus hormone replacement cycle: A randomized clinical trial. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 2019; 17(12):915.
23. Huang PX, Wei JH, Wei LH. Gonadotropin-releasing hormone agonist for oocyte triggering in endometrial preparation of letrozole stimulation protocols does not affect clinical outcome of frozen-thawed embryo transfer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2015; 8(10):19072.
24. Sibai H, El Hussein A, Elgindy E. Letrozole versus artificial hormonal endometrial preparation for vitrified-warmed embryos transfer cycles. *Middle East Fertility Society Journal* 2016; 21(2):96-100.
25. Ezoe K, Fukuda J, Takeshima K, Shinohara K, Kato K. Letrozole-induced endometrial preparation improved the pregnancy outcomes after frozen blastocyst transfer compared to the natural cycle: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2022; 22(1):824.
26. Shuai J, Chen Q, Wan S, Chen X, Liu W, Ye H, et al. Impact of elevated serum estradiol levels before progesterone administration on pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer for hormone replacement therapy. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2024; 22(1):88.
27. Li SJ, Zhang YJ, Chai XS, Nie MF, Zhou YY, Chen JL, et al. Letrozole ovulation induction: an effective option in endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 289(3):687-93.
28. Hu YJ, Chen YZ, Zhu YM, Huang HF. Letrozole stimulation in endometrial preparation for cryopreserved-thawed embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Clinical endocrinology* 2014; 80(2):283-9.

Two Methods of Endometrial Preparation (Hormonal Replacement Therapy and Ovarian Stimulation) in Patients Undergoing Frozen Embryo Transfer Cycle: A Randomized Clinical Trial

Samira Azimi¹, Amene Abtahian¹, Tayebbeh Esfidani^{2*}

1. Fellowship of Infertility, Nical Research Development Center, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University Medical Science, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: Apr 28, 2025 Accepted: Jul 28, 2025

Introduction: Currently, there are several protocols for endometrial preparation in patients undergoing frozen embryo transfer, including ovulation induction, natural cycle, hormone therapy, and other methods. Each of these methods has its own advantages and disadvantages. Accordingly, the present study was conducted with aim to evaluate and compare the effect of these two methods on pregnancy outcomes in patients undergoing frozen embryo transfer.

Methods: This single-blind clinical trial study was conducted in 2023-2024 on 208 patients who were treated for infertility at the Mahdiah Hospital Clinic and whose embryos had been frozen, and therefore were candidates for a frozen embryo transfer cycle. Patients were randomly divided into two groups receiving estradiol and letrozole. After the intervention, pregnancy outcomes including clinical and chemical pregnancy, ectopic pregnancy, cycle cancellation, and miscarriage were evaluated. Data analysis was performed using SPSS statistical software (version 26) and Mann-Whitney and Chi-square tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The percentage of clinical pregnancy, chemical pregnancy, and stable pregnancy was higher in the hormone replacement therapy group than in the ovarian stimulation group, but this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). In contrast, the mean time required for endometrial preparation in the letrozole group was significantly longer than in the estradiol group ($p < 0.001$). Also, a statistically significant difference was observed between the two groups in variables related to ovarian stimulation (including weak, normal and polycystic) ($p < 0.001$).

Conclusion: There was no significant difference in pregnancy outcomes between the two methods of hormone replacement therapy and ovarian stimulation; however, the duration of endometrial preparation was significantly longer in the letrozole group. The choice of treatment protocol can be made based on the individual patient's condition and clinical considerations.

Keywords: Hormone Replacement Therapy, Embryo Transfer, Endometrial Preparation, Ovarian Stimulation

► Please cite this article as:

Azimi S, Abtahian A, Esfidani T. Two Methods of Endometrial Preparation (Hormonal Replacement Therapy and Ovarian Stimulation) in Patients Undergoing Frozen Embryo Transfer Cycle: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(5):29-37. DOI: 10.22038/ijogi.2025.85183.6314

