

# مقایسه میزان حاملگی در روش‌های انتقال دوگانه، انتقال مخلوط (mix) و انتقال بلاستوسیست در بیماران با سابقه شکست مکرر

## لانه‌گزینی جنین

دکتر شهناز احمدی<sup>۱\*</sup>، دکتر فاطمه لکزایی<sup>۲</sup>، دکتر زهرا زندیه<sup>۳</sup>، دکتر کامبیز احمدی<sup>۴</sup>، آیدا خواجوی<sup>۵</sup>، دکتر ماندانا رشیدی<sup>۶</sup>، دکتر نیوشا جمشیدنژاد<sup>۷</sup>

۱. استاد گروه زنان و زایمان، فلوشیپ ناباروری و IVF، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. دستیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه جنین‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه علوم کامپیوتر، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۵. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶. دانشیار گروه زنان و زایمان، فلوشیپ ناباروری و IVF، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۷. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۸

### خلاصه

**مقدمه:** شکست مکرر لانه‌گزینی، نشان‌دهنده ناتوانی در رسیدن به بارداری، علی‌رغم انتقال جنین‌های با کیفیت بالا است. در برخی بررسی‌ها، نرخ حاملگی بالاتری با انتقال‌های بلاستوسیست، دوگانه و یا با انتقال مخلوط نسبت به انتقال جنین‌های مرحله کلیواژ مشاهده شده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه میزان بارداری در این سه روش انتقال در بیماران با سابقه شکست مکرر لانه‌گزینی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر در سال ۱۴۰۲-۱۴۰۰ بر روی ۱۵۰ نفر از بیماران با تشخیص شکست مکرر لانه‌گزینی در بیمارستان شهید اکبرآبادی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. تمام این افراد، جنین فریز شده ۳ روزه داشتند. پس از آماده‌سازی آندومتر در یک گروه، جنین بلاست شده و در گروه دیگر، جنین ۳ روزه و سپس جنین بلاست (انتقال دوگانه) و در گروه سوم، جنین ۳ روزه و ۵ روزه همراه هم انتقال داده شد. اطلاعات دموگرافیک بیماران و نتایج بارداری افراد با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه، کروسکال-والیس و کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بیشترین درصد حاملگی شیمیایی در گروه بلاستوسیست (۳۸/۶٪) و سپس گروه دوگانه (۲۹/۸٪) و گروه مخلوط (۱۹/۴٪) و بیشترین درصد حاملگی بالینی در گروه بلاستوسیست (۲۶/۳٪) و سپس گروه دوگانه (۱۷/۵٪) و گروه مخلوط (۱۱/۱٪) بود که علی‌رغم بارداری بالاتر در انتقال بلاستوسیست، اختلاف آماری معنی‌داری در گروه‌ها مشاهده نشد ( $P=0/177$ ). دو مورد سقط در انتقال بلاستوسیست و یک مورد حاملگی هتروتوپیک در گروه دوگانه نیز وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** درصد میزان حاملگی شیمیایی و بالینی در گروه انتقال بلاستوسیست بیشتر از دو گروه دیگر گزارش شد، ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

**کلمات کلیدی:** انتقال بلاستوسیست، انتقال جنین دوگانه، انتقال مخلوط جنین، شکست مکرر لانه‌گزینی، نرخ بارداری

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شهناز احمدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۰۹۲۸۳؛ پست الکترونیک:

Ahmadishahnaz2005@yahoo.com

## مقدمه

ناباروری، همچنان یک مانع بزرگ در زمینه پزشکی باروری است که زوجین زیادی را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. ۱۵٪ از زوجین در سن باروری، تحت تأثیر ناباروری قرار دارند (۱).

فن‌آوری‌های کمک باروری (ART)<sup>۱</sup> مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF)<sup>۲</sup>، تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)<sup>۳</sup> و انجماد جنین، برای بسیاری از زوجین و زنانی که امکان بارداری طبیعی ندارند و در مواردی که روش‌های کمتر تهاجمی درمان ناموفق بوده، مؤثر می‌باشند (۲، ۳).

لانه‌گزینی مناسب، اولین مرحله انتقال جنین و آندومتر است که برای بارداری موفق بسیار مهم است (۴). فرآیند لانه‌گزینی شامل همپوشی<sup>۴</sup>، چسبندگی<sup>۵</sup> و تهاجم<sup>۶</sup> است. لانه‌گزینی موفق، با تشخیص ساک حاملگی داخل رحمی در سونوگرافی تعریف می‌شود. شکست لانه‌گزینی ممکن است در طول مراحل مختلف، با منفی بودن آزمایش hCG خون و یا عدم تشکیل ساک حاملگی داخل رحمی با hCG مثبت رخ دهد (۵).

شکست مکرر لانه‌گزینی (RIF)<sup>۷</sup> با وجود پیشرفت در فناوری کمک باروری، همچنان یک نگرانی قابل توجه است. این وضعیت نشان‌دهنده ناتوانی در رسیدن به بارداری بالینی، علی‌رغم انتقال جنین‌های با کیفیت بالا است. برای مقابله مؤثر با این مشکل پایدار، داشتن درک جامع از عواملی که منجر به شکست لانه‌گزینی می‌شود و ترویج توسعه آزمایشات دقیق و رویکردهای درمانی، بسیار مهم است (۶، ۷).

تعریف عمومی پذیرفته شده RIF، عدم موفقیت در حصول بارداری بالینی پس از انتقال حداقل ۴ جنین با کیفیت خوب در حداقل ۳ چرخه تازه یا منجمد در یک زن کمتر از ۴۰ سال سن می‌باشد (۸-۱۰). در تعریف شکست مکرر لانه‌گزینی جنین، اتحادیه تشخیص

ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی انجمن اروپایی تولید مثل انسان و جنین‌شناسی (ESHRE)<sup>۸</sup> آن را به‌صورت بیش از ۲ انتقال جنین با کیفیت خوب یا ۱۰ جنین در چرخه‌های انتقال چندگانه بدون دستیابی به بارداری بالینی بیان می‌کند (۱۱-۱۳). جنین با کیفیت خوب به‌معنای جنین روز سوم بیشتر یا مساوی ۸ سلولی، متقارن، با فراگمنتیشن کمتر از ۱۰٪ می‌باشد (۱۴، ۱۵). انتخاب مناسب‌ترین مرحله رشد جنین برای انتقال، موضوعی جدی در IVF است. در برخی مطالعات، نرخ حاملگی بالاتری با انتقال‌های بلاستوسیست، دوگانه و یا با انتقال mix نسبت به انتقال جنین‌های مرحله کلیواژ (روز ۳) مشاهده شده است (۱۵).

در انتقال دوگانه که به‌صورت انتقال جنین ۳ روزه و ۲ روز بعد، انتقال جنین ۵ روزه می‌باشد، جنین منتقل شده در مرحله اول می‌تواند سبب تحریک آندومتر و شروع مکانیسم‌های تسهیل‌کننده لانه‌گزینی شود و این محیط را برای جنین در مرحله دوم مساعد می‌کند. در انتقال مخلوط، انتقال جنین ۳ روزه و ۵ روزه در روز پنجم انجام می‌شود. جنین روز سوم، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد را برای جنین روز پنجم آماده می‌کند و آندومتر بسته به مرحله رشدی خود، جنین را انتخاب می‌کند.

با توجه به مطالب بیان شده، مطالعه حاضر با هدف تعیین موارد حاملگی در روش‌های انتقال دوگانه، انتقال مخلوط (mix) و مقایسه آن‌ها با انتقال بلاستوسیست در بیماران با سابقه شکست مکرر لانه‌گزینی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مقطعی و گذشته‌نگر، از فروردین ۱۴۰۰ لغایت اسفند ۱۴۰۲ بر روی ۱۵۰ نفر از بیماران با تشخیص شکست مکرر لانه‌گزینی در بیمارستان شهید اکبرآبادی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن درصد موفقیت، با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۰/۸، معادل ۵۷ نفر برای هر گروه محاسبه شد.

<sup>۸</sup> European society of human reproduction and embryology

<sup>۱</sup> assisted reproductive technology

<sup>۲</sup> In vitro fertilization

<sup>۳</sup> Intra cytoplasmic sperm insemination

<sup>۴</sup> apposition

<sup>۵</sup> adhesion

<sup>۶</sup> invasion

<sup>۷</sup> Recurrent implantation failure

توسط تیم تحقیق و پس از دریافت کد اخلاق IR.IUMS.FMD.REC.1401.293 انجام شده بود.

تمام اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی بیماران از پرونده با استفاده از چک‌لیست از پیش تهیه شده استخراج گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام گرفت. جهت مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از نظر متغیرهای کمی از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون کروسکال-والیس و برای مقایسه گروه‌ها بر حسب متغیرهای طبقه‌بندی از آزمون کای‌اسکوئر استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

تعداد ۱۵۰ بیمار بر اساس معیارهای ورود در سه گروه دوگانه (۵۷ نفر)، مخلوط (۳۶ نفر) و بلاستوسیست (۵۷ نفر) وارد مطالعه شد. به‌منظور بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی شامل سن، شاخص توده بدنی، مدت ناباروری و ضخامت آندومتر در گروه‌های مورد مطالعه، از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. با توجه به نتایج آزمون شاپیروویلیک، دلایل کافی برای رد فرض نرمال بودن متغیرهای کمی سن و شاخص توده بدنی در گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). همچنین فرض نرمال بودن متغیرهای مدت ناباروری و ضخامت آندومتر برای حداقل یکی از گروه‌های مورد مطالعه رد شد ( $p < 0/05$ ), لذا بر این اساس، برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه برحسب متغیرهای کمی سن و شاخص توده بدنی از تحلیل واریانس یک‌طرفه و برحسب متغیرهای کمی مدت ناباروری و ضخامت آندومتر از آزمون کروسکال والیس استفاده شد. همچنین برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه برحسب متغیرهای نوع ناباروری و علت ناباروری از آزمون کای اسکوئر استفاده شد (جدول ۱). با توجه به برون داده‌های آماری جدول ۱، بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان ناباروری، نوع ناباروری، علت ناباروری، سائز آندومتر و تعداد دفعات انتقال جنین اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ).

معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم بارداری با بیش از ۲ بار انتقال جنین با کیفیت بالا و سن کمتر از ۴۲ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه اندومتریوزیس، وجود اختلالات ژنتیکی و کروموزومی در هر یک از زوجین، سابقه بیماری‌های مزمن زمینه‌ای، وجود فاکتور مردانه شدید، ترومبوفیلی‌ها، وجود هیدروسالپینکس و وجود فیبروم در رحم بود.

در تمام بیماران، جنین‌ها ۳ روزه فریز شده بودند و برخی بیماران وارد سیکل تجمعی شده بودند و چندین نوبت جنین را فریز کرده بودند. برای انتقال جنین، بیمار از روز دوم سیکل، روزانه ۶ میلی‌گرم استرادیول (استرادیول والرات ۲ میلی‌گرم، شرکت داروسازی ابوریحان) خوراکی مصرف کرده بود. از روز ۱۱ یا ۱۲ سیکل برای بیمار، سونوگرافی واژینال سریال انجام شده بود. زمانی که ضخامت آندومتر به بالای ۸ میلی‌متر رسید، شیاف پروژسترون (شیاف پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم، شرکت داروسازی ابوریحان) صبح و شب واژینال به نسخه دارویی بیمار اضافه شد. در گروه انتقال دوگانه (یعنی در روز چهارم مصرف پروژسترون)، انتقال ۱ یا ۲ جنین ۳ روزه و در روز ششم مصرف پروژسترون در همین بیمار، انتقال یک جنین ۵ روزه (بلاست) انجام شده بود. در گروه انتقال مخلوط، در روز ششم مصرف پروژسترون، یک جنین ۳ روزه و یک جنین ۵ روزه انتقال داده شده بود. در گروه بلاست نیز در روز ششم مصرف پروژسترون، ۱ یا ۲ جنین ۵ روزه انتقال داده شده بود. انتقال به کمک سونوگرافی ابدومینال و با کاتتر اکوتیپ انجام شده بود. مصرف استرادیول و شیاف پروژسترون تا ۱۴ روز بعد از انتقال ادامه داشت. بعد از انجام تست بارداری و در صورت مثبت بودن، مصرف این داروها ادامه داشت و در صورت منفی بودن، داروها قطع شد. نتیجه بارداری شیمیایی به‌صورت گزارش تیتراسیون مثبت HCG در ۱۴ روز پس از انتقال جنین و نتیجه بارداری کلینیکی به‌صورت دیدن ضربان قلب جنین در سونوگرافی واژینال ۲ هفته بعد از مثبت شدن تست در هر سه گروه جمع‌آوری شد و سپس با هم مورد مقایسه قرار گرفت. در مورد روش انتقال جنین‌ها، از زوجین رضایت کتبی در پرونده موجود بود و بررسی این پرونده

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

| متغیر                                | گروه                       | دوگانه<br>(۵۷ نفر) | مخلوط<br>(۳۶ نفر) | بلاستوسیت<br>(۵۷ نفر) | سطح<br>معنی‌داری |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| سن (سال)                             |                            | ۳۴±۴/۹۸            | ۳۵±۴/۳۹           | ۳۳±۶/۳۵               | ۰/۲۱*            |
| شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) |                            | ۲۸/۵±۲/۸           | ۲۹/۱±۲/۴          | ۲۸/۱±۲/۷              | ۰/۲۴*            |
| مدت ناباروری (سال)                   |                            | ۶/۸۸±۴/۲           | ۸/۱۹±۵/۵          | ۶/۴±۴/۳               | ۰/۲۰**           |
| نوع ناباروری                         | اولیه                      | ۴۸ (۸۴/۲)          | ۳۴ (۹۴/۴)         | ۴۹ (۸۶)               | ۰/۳***           |
|                                      | ثانویه                     | ۹ (۱۵/۸)           | ۲ (۵/۶)           | ۸ (۱۴)                |                  |
| ضخامت آندومتر (میلی‌متر)             |                            | ۸/۹±۱/۴            | ۸/۷±۱/۰           | ۸/۴±۰/۷               | ۰/۸**            |
| علت ناباروری                         | مردانه                     | ۲۷ (۴۷/۴)          | ۱۸ (۵۰)           | ۲۶ (۴۵/۶)             | ۰/۹***           |
|                                      | زنانه                      | ۲۵ (۴۳/۹)          | ۱۴ (۳۸/۹)         | ۲۷ (۴۷/۴)             |                  |
|                                      | غیر قابل تشخیص (unexplain) | ۵ (۸/۱)            | ۴ (۱۱/۱)          | ۴ (۷)                 |                  |

\* تحلیل واریانس یک‌طرفه، \*\* آزمون کروسکال والیس، \*\*\* آزمون کای اسکوتر

با توجه به جدول ۲، بیشترین درصد حاملگی شیمیایی در گروه بلاستوسیت (۳۸/۶٪) و سپس گروه دوگانه (۲۹/۸٪) و گروه مخلوط (۱۹/۴٪) بود. هرچند میزان بارداری شیمیایی در گروه بلاستوسیت نسبت به دوگانه و در دوگانه نسبت به مخلوط بیشتر بود، ولی بر اساس نتایج آزمون کای اسکوتر، اختلاف آماری معنی‌داری بین بیماران در گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت ( $p=0/147$ ).

جدول ۲- توزیع فراوانی حاملگی شیمیایی بین بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

| گروه      | حاملگی شیمیایی |            | سطح معنی‌داری* |
|-----------|----------------|------------|----------------|
|           | مثبت           | منفی       |                |
| دوگانه    | ۱۷ (۲۹/۸)      | ۴۰ (۷۰/۲)  | $p=0/147$      |
| مخلوط     | ۷ (۱۹/۴)       | ۲۹ (۸۰/۶)  |                |
| بلاستوسیت | ۲۲ (۳۸/۶)      | ۳۵ (۶۱/۴)  |                |
| کل        | ۴۶ (۳۰/۷)      | ۱۰۴ (۶۹/۳) |                |

\* آزمون کای اسکوتر. اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

بر اساس جدول ۳، بیشترین درصد حاملگی بالینی در گروه بلاستوسیت (۲۶/۳٪) و سپس گروه دوگانه (۱۷/۵٪) و گروه مخلوط (۱۱/۱٪) بود. بر اساس نتایج آزمون کای اسکوتر، بین بیماران مورد مطالعه برحسب حاملگی بالینی اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $p=0/177$ ). در گروه بلاستوسیت، ۱ مورد سقط (یک هفته پس از رؤیت قلب) و در گروه دوگانه، ۱ مورد بارداری هتروتوپیک (حاملگی داخل و خارج رحمی) ایجاد شده بود.

جدول ۳- توزیع فراوانی حاملگی بالینی بین بیماران در گروه‌های مورد مطالعه

| گروه      | حاملگی بالینی |            | سطح معنی‌داری* |
|-----------|---------------|------------|----------------|
|           | مثبت          | منفی       |                |
| دوگانه    | ۱۰ (۱۷/۵)     | ۴۷ (۸۲/۵)  | $p=0/177$      |
| مخلوط     | ۴ (۱۱/۱)      | ۳۲ (۸۸/۹)  |                |
| بلاستوسیت | ۱۵ (۲۶/۳)     | ۴۲ (۷۳/۷)  |                |
| کل        | ۲۹ (۱۹/۳)     | ۱۲۱ (۸۰/۷) |                |

\* آزمون کای اسکوتر. اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

## بحث

مطالعه حاضر با هدف تعیین مقایسه میزان حاملگی در روش‌های انتقال دوگانه، انتقال مخلوط و مقایسه آن‌ها با انتقال بلاستوسیست در بیماران با سابقه شکست مکرر لانه‌گزینی انجام گردید.

در موارد شکست مکرر لانه‌گزینی در طول درمان‌های باروری که می‌تواند یک تجربه چالش‌برانگیز و دلسرد کننده برای افراد و زوجین باشد، متخصصان می‌توانند از تکنیک‌های پیشرفته و پیچیده برای به حداکثر رساندن شانس لانه‌گزینی جنین موفق استفاده کنند. این تکنیک‌های پیشرفته شامل انتقال دو جنین است که در آن دو جنین با دقت در رحم قرار می‌گیرند تا احتمال لانه‌گزینی موفقیت‌آمیز افزایش یابد (۱۶، ۱۷). علاوه بر این، انتقال جنین مختلط شامل ترکیب جنین‌ها در مراحل مختلف رشد برای استفاده از نقاط قوت هر مرحله است و انتقال بلاستوسیست که در مرحله پیشرفته‌تر رشد جنین انجام می‌شود، با هدف ایجاد مطلوب‌ترین شرایط برای لانه‌گزینی موفق است. این روش‌ها به‌دقت برای رسیدگی به شرایط فردی طراحی شده‌اند و در تلاش برای بهینه‌سازی شانس لانه‌گزینی موفق هستند، بنابراین احتمال بارداری موفق را برای افرادی که تحت درمان‌های باروری قرار می‌گیرند، افزایش می‌دهند (۲۰-۱۸).

در سال‌های اخیر، تغییر قابل توجهی در رویکرد انتقال جنین در پزشکی باروری صورت گرفته است. به‌طور خاص، ترجیح فزاینده‌ای برای انتقال جنین در مرحله بلاستوسیست وجود دارد که در روز ۵ یا ۶ رشد رخ می‌دهد. این تغییر منجر به فعالیت‌های تحقیقاتی قابل توجهی شده است. محققان در حال بررسی نرخ بهبود یافته لانه‌گزینی، کاهش خطر حاملگی چندقلویی و میزان موفقیت کلی در روش‌های فناوری کمک باروری هستند. این بحث همچنان ادامه دارد که مزایا و معایب این رویکرد در حال تحول مشخص شود. انتقال جنین در مرحله بلاستوسیست، معمولاً حدود ۵ روز پس از لقاح، مزیت قابل توجهی در فناوری کمک باروری ارائه می‌دهد. این مرحله، پتانسیل نرخ لانه‌گزینی بالاتر را فراهم می‌کند که می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر

تصمیم‌گیری در مورد تعداد بهینه جنین برای انتقال تأثیر بگذارد (۲۱، ۲۲).

در مطالعه حاضر تفاوت معناداری بین سه گروه مورد مطالعه از نظر سن، شاخص توده بدنی، مدت زمان ناباروری، نوع ناباروری، علت ناباروری، تعداد IVF‌های ناموفق قبلی و ساینز آندومتر مشاهده نشد که با مطالعات انجام شده توسط وان در آورا و همکاران (۲۰۰۲) و همچنین مطالعه کوار و همکاران (۲۰۱۴) همخوانی داشت (۲۳، ۲۴).

در مطالعه حاضر، حاملگی شیمیایی در گروه بلاستوسیست ۳۸/۶٪، در گروه دوگانه ۲۹/۸٪ و در گروه مخلوط ۱۹/۴٪ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه کوار و همکاران (۲۰۱۴) (۲۴) نیز حاملگی شیمیایی در گروه بلاستوسیست ۴۵/۳۳٪ و در گروه انتقال جنین مرحله کلیواژ (تقسیمات اولیه جنینی) ۳۲٪ به‌دست آمد که در گروه بلاستوسیست به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (۲۴) ( $p < 0.001$ ) و با مطالعه حاضر همخوانی نداشت.

در مطالعه مهشوری و همکاران (۲۰۱۶) نسبت حاملگی شیمیایی به کل افراد شرکت کننده در گروه بلاستوسیست ۶۲٪ و در گروه کلیواژ ۲۹/۷۶٪ بود ( $p < 0.0001$ ) که نتایج بهتر در بارداری با انتقال بلاستوسیست نسبت به کلیواژ وجود داشت (۲۵). در مطالعه مشابهی در ایران نیز فراوانی نسبی حاملگی آزمایشگاهی در گروه بلاستوسیست و کلیواژ به‌ترتیب ۵۲/۶٪ و ۳۶/۱٪ بود ( $p = 0.02$ ) (۲۶). نتایج مطالعه جو و همکاران (۲۰۲۳) نشان‌دهنده hCG مثبت در ۵۸/۹٪ موارد انتقال متوالی جنین، ۴۶/۵٪ موارد cleavage روز سوم و ۵۶/۴٪ در موارد بلاستوسیست بود که اختلاف معنی‌داری بین آنها وجود نداشت و با مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۷).

البته در مطالعه استامنو و همکاران (۲۰۱۷) در بلغارستان که به مقایسه انتقال مخلوط (۴۸ نفر) و بلاستوسیست (۵۶ نفر) پرداخته بودند، موارد لانه‌گزینی در گروه مخلوط ۶۰/۴٪ و در گروه بلاستوسیست ۳۹/۳٪ بود که با یافته‌های مطالعه حاضر مغایرت داشت که برای بررسی دقیق‌تر نیاز خواهد بود که تعداد

## نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر در سه گروه مورد مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری برحسب حاملگی شیمیایی و بالینی مشاهده نشد، اما درصد میزان حاملگی شیمیایی و بالینی در گروه بلاستوسیست بیشتر از دو گروه دیگر گزارش شد. بنابراین با توجه به شرایط بیمار پس از بررسی‌های بیشتر و حجم نمونه بزرگ‌تر و مطالعه آینده‌نگر، می‌توان جهت انتقال از هر سه نوع انتقال برای بیمار تصمیم‌گیری کرد، اما با توجه به درصد بیشتر حاملگی در انتقال بلاستوسیست، بهتر است از بلاست با تعداد جنین انتقال یافته کمتر هم جهت افزایش لانه‌گزینی و میزان باروری و هم کاهش میزان چندقلویی بهره برد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتر فاطمه لکزایی با شماره ۲۳۴۷۳ می‌باشد. بدین‌وسیله از زحمات کلیه پرسنل بخش IVF بیمارستان شهید اکبرآبادی که در جمع‌آوری اطلاعات به تیم ما کمک کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

## حمایت مالی

در این مطالعه هیچ منفعت مالی و حمایت کننده مالی وجود نداشته است.

بیماران بیشتری وارد مطالعه شوند. در بررسی حاملگی بالینی در بیماران مورد مطالعه مشخص گردید که در گروه بلاستوسیست حاملگی بالینی ۲۶/۳٪، در گروه دوگانه ۱۷/۵٪ و در گروه مخلوط ۱۱/۱٪ بود (۲۸). در سایر مطالعات انجام شده یافته‌های مشابهی به‌دست آمد.

در مطالعه وان در آورا و همکاران (۲۰۰۲) حاملگی بالینی در گروه بلاستوسیست ۶۰٪ و گروه انتقال جنین مرحله cleavage ۳۰٪ بود ( $p=0.05$ ) (۲۳). در مطالعه زچ و همکاران (۲۰۰۷) فراوانی نسبی حاملگی بالینی در گروه تک بلاستوسیست ۳۲/۸٪ و در گروه تک جنین ۳ روزه، ۲۳/۲٪ بود که البته این مقدار پس از استفاده از جنین‌های با کیفیت عالی به‌ترتیب ۴۰/۸٪ و ۲۵/۶٪ بود (۲۹).

با توجه به نتایج مطالعات، انتقال جنین به‌صورت بلاستوسیست به جنین اجازه می‌دهد تا برای دوره‌های طولانی قبل از انتقال رشد کرده و احتمال لانه‌گزینی موفق را افزایش دهد. این به نوبه خود ممکن است تعداد جنین‌های منتقل شده را کاهش داده و در نتیجه بر فرآیندهای تصمیم‌گیری در فناوری کمک باروری تأثیر می‌گذارد. پیشنهاد می‌شود مطالعه به‌صورت آینده‌نگر با حجم نمونه بیشتری انجام شود.

## منابع

1. Glujovsky D, Retamar AM, Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive technology. Cochrane database of systematic reviews; 2022(5).
2. Bayat SM, Farzaneh F, Mirgaloybayat S. Comparative Analysis of the Effects of Magnesium Oxide Nanoparticles on Sperm Parameters in Fresh and Frozen Samples. Journal of Reproduction & Infertility 2024; 25(2):148.
3. Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. Fertility and sterility 2015; 103(5):1190-3.
4. Eftekhari M, Rahmani E. Assessment of Effect of Some Clinical Factors on Successful Cryopreserved Embryo-Transfer at Yazd Research-Clinical Center of Infertility. The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2012; 15(25):1-7.
5. Teng W, Xian H, Wang F, Wang Y, Meng X, Zhang X, et al. Effect of sequential embryo transfer on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Medicine 2023; 10:1303493.
6. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. Human reproduction open 2020; 2020(1):hoz038.
7. Cozzolino M. Recurrent implantation failure might be overestimated without PGT-A. Archives of Gynecology and Obstetrics 2021; 304(3):849-50.
8. Li J, Ji J, Guo H, Wang F, Fu Y, Hu R. Stratified analysis of clinical pregnancy outcomes of sequential embryo transfer in frozen embryo transfer cycles based on different factors: a retrospective study. BMC Pregnancy and Childbirth 2023; 23(1):806.

9. Immediata V, Patrizio P, Parisen Toldin MR, Morengi E, Ronchetti C, Cirillo F, et al. Twenty-one year experience with intrauterine inseminations after controlled ovarian stimulation with gonadotropins: maternal age is the only prognostic factor for success. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2020; 37(5):1195-201.
10. Ata B, Kalafat E, Somigliana E. A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age. *Fertility and sterility* 2021; 116(5):1320-7.
11. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer, Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, et al. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Human Reproduction* 2024; 39(4):647-57.
12. Kaur H, Meenu M, Pandey S, Chauhan A, Mangla M. Role of Platelet-rich Plasma in Unexplained Recurrent Implantation Failure—A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Control Trials. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2024; 17(1):2-15.
13. Parikh F, Athalye A, Madon P, Khandeparkar M, Naik D, Sanap R, et al. Genetic counseling for pre-implantation genetic testing of monogenic disorders (PGT-M). *Frontiers in reproductive health* 2023; 5:1213546.
14. Fujii S, Oguchi T. The number of previous implantation failures is a critical determinant of intrauterine autologous platelet-rich plasma infusion success in women with recurrent implantation failure. *Reproductive Medicine and Biology* 2024; 23(1):e12565.
15. Zhao QH, Song YW, Chen J, Zhou X, Xie JL, Yao QP, et al. Embryo Transfer Strategies for Women with Recurrent Implantation Failure During the Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: Sequential Embryo Transfer or Double-blastocyst Transfer? *Curr Med Sci* 2024; 44(1):212-222.
16. Li F, Lu R, Zeng C, Li X, Xue Q. Development and validation of a clinical pregnancy failure prediction model for poor ovarian responders during IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology* 2021; 12:717288.
17. Xu X, Wang X, Jiang Y, Sun H, Chen Y, Zhang C. Development and validation of a prediction model for unexpected poor ovarian response during IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology* 2024; 15:1340329.
18. Qiu P, Ye R, Li P, Huang H, Ding L. Effect of Day 3 cell number on the live birth rate of vitrified-warmed Day 5 single blastocyst transfer in young women. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2024; 24(1):289.
19. Selionova MI, Aibazov MM, Zharkova EK. Cryopreservation and transfer of sheep embryos recovered at different stages of development and cryopreserved using different techniques. *Animals* 2023; 13(14):2361.
20. İnal HA, İnal ZÖ. Early-cleavage versus blastocyst stage embryo transfer: a prospective comparative study. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2021; 22(4):279.
21. Ye Y, Huang H, Wang L, Ding L, Mei L, Li P. Day 2 versus day 3 embryo transfer in patients with in vitro fertilization and only one zygote with two pronuclei. *Journal of International Medical Research* 2024; 52(3):03000605241233985.
22. Dar S, Lazer T, Shah PS, Librach CL. Neonatal outcomes among singleton births after blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2014; 20(3):439-48.
23. Van der Auwera I, Debrock S, Spiessens C, Afschrift H, Bakelants E, Meuleman C, et al. A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer. *Human Reproduction* 2002; 17(6):1507-12.
24. Kaur P, Swarankar ML, Maheshwari M, Acharya V. A comparative study between cleavage stage embryo transfer at day 3 and blastocyst stage transfer at day 5 in in-vitro fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection on clinical pregnancy rates. *Journal of human reproductive sciences* 2014; 7(3):194-7.
25. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage?. *Reproductive biomedicine online* 2016; 32(2):142-6.
26. Parsafar Z, Dehghani-Firouzabadi R. Comparing the pregnancy outcomes of cleavage and blastocyst stage in frozen embryo transfer cycles: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive Biomedicine* 2023; 21(11):929.
27. Gao J, Yuan Y, Li J, Tian T, Lian Y, Liu P, et al. Sequential embryo transfer versus double cleavage-stage embryo or double blastocyst transfer in patients with recurrent implantation failure with frozen-thawed embryo transfer cycles: a cohort study. *Frontiers in Endocrinology* 2023; 14:1238251.
28. Stamenov GS, Parvanov DA, Chaushev TA. Mixed double-embryo transfer: A promising approach for patients with repeated implantation failure. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2017; 44(2):105.
29. Zech NH, Lejeune B, Puissant F, Vanderzwalmen S, Zech H, Vanderzwalmen P. Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. *Fertility and sterility* 2007; 88(1):244-6.

# Pregnancy Rate in Double Embryo Transfer, Mixed Embryo Transfer and Blastocyst Transfer in Patients with a History of Recurrent Implantation Failure

Shahnaz Ahmadi<sup>1\*</sup>, Fatemeh Lakzaei<sup>2</sup>, Zahra Zandieh<sup>3</sup>, Kambiz Ahmadi<sup>4</sup>, Ayda khajavi<sup>5</sup>, Mandana Rashidi<sup>6</sup>, Neusha JamshidNejad<sup>7</sup>

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Fellowship of Infertility and IVF, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Embryology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Computer Sciences, School of Mathematical Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.
5. Medical Student, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Fellowship of Infertility and IVF, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
7. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

## Abstract

Received: Jun 23, 2025 Accepted: Sep 30, 2025

**Introduction:** Repeated implantation failure indicates the inability to achieve pregnancy despite the transfer of high-quality embryos. Some studies have shown a higher pregnancy rate with blastocyst, double, or mixed transfers than cleavage stage embryo transfers. The present study was conducted with aim to compare the pregnancy rates in these three transfer methods in patients with repeated implantation failure.

**Methods:** This retrospective cross sectional study was conducted in 2021-2023 on 150 patients with diagnosis of repeated implantation failure at shahid akbarabadi hospital affiliated with Iran University of Medical Sciences. All these cases had 3-days frozen embryos. After preparing the endometrium, in one group, blastocyst embryo, and in another group, 3days embryo and then blastocyst embryo (double transfer), and in the third group, 3-days and 5-days embryos were transferred. Demographic characteristics and pregnancy rate of the patients were analyzed using one-way analysis of variance, Kruskal-Wallis test and chi-square test.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** There was higher chemical pregnancy in the blastocyst group (38.6%), then in double group (29.8%) and the mix group (19.4%). Higher clinical pregnancy was in the blastocyst group (26.3%), followed by the double group (17.5%) and the mixed group (11.1%); despite the higher pregnancy in the blastocyst transfer, no significant difference was observed among the groups ( $p = 0.177$ ). There were two cases of miscarriage in the blastocyst transfer and one case of heterotopic pregnancy in the double group.

**Conclusion:** The percentage of chemical and clinical pregnancy was higher in the blastocyst transfer group than the other two groups, but there was no statistically significant difference.

**Keywords:** Blastocyst Transfer, Double Embryo Transfer, Mixed Embryo Transfer, Prennancy Rate, Recurrent Implantation Failure

## Please cite this article as:

Ahmadi Sh, Lakzaei F, Zandieh Z, Ahmadi K, khajavi A, Rashidi M, et al. Pregnancy Rate in Double Embryo Transfer, Mixed Embryo Transfer and Blastocyst Transfer in Patients with a History of Recurrent Implantation Failure. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(7):1-8. DOI: 10.22038/ijogi.2025.80975.6132

