

## مقایسه پیامدهای سیکل‌های انتقال جنین تازه و فریز در زنان نابارور

دکتر سیما جنتی<sup>۱</sup>، دکتر محمد امین بهمنش<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه پورمطهری<sup>۳</sup>، دکتر فاطمه دهبان<sup>۴</sup>، دکتر

سیده مهسا پورموسوی<sup>۵\*</sup>

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، فلوشیپ نازایی، مرکز درمانی تحقیقاتی ناباروری دزفول، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۲. استادیار گروه بافت‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۳. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۴. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۵. دانشیار گروه بافت‌شناسی، مرکز درمانی تحقیقاتی ناباروری دزفول، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۳

### خلاصه

**مقدمه:** همگام با گسترش روش‌های فریز جنین، مطالعاتی در زمینه مقایسه پیامدهای باروری در دو روش انتقال جنین تازه و فریز صورت گرفته که نتایج متناقض داشته‌اند، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه پیامدهای باروری بین این دو تکنیک انجام گرفت.

**روش کار:** این مطالعه گذشته‌نگر در سال ۱۳۹۹ بر روی ۱۲۴۷ زوج نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری ام‌البنین دزفول انجام شد. ۷۱۶ زوج در گروه انتقال با جنین تازه و ۵۳۱ زوج در گروه انتقال جنین فریز در بازه زمانی ۱۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن زنان و مردان، سابقه شکست باروری، ضخامت آندومتر، طول مدت ناباروری، سن جنین‌های منتقل شده، تعداد جنین منتقل شده، علت ناباروری و پیامدهای باروری مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای اسکور، دقیق فیشر و من‌ویتنی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در یافته‌های دموگرافیک، سن زنان و مردان، طول مدت ناباروری، تعداد جنین منتقل شده و علت ناباروری در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p > 0/05$ )، اما سابقه شکست باروری، ضخامت آندومتر و سن جنین منتقل شده در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد ( $p < 0/05$ ). پیامدهای بارداری شامل حاملگی کمیکال و کلینیکال، حاملگی خارج رحمی، سقط کمیکال و کلینیکال، تولد زنده و چندقلویی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد ( $p > 0/05$ ).  
**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد از نظر پیامدهای حاملگی، هیچ تفاوت معنی‌داری در دو گروه انتقال جنین فریز و تازه وجود ندارد.

**کلمات کلیدی:** پیامدهای بارداری، تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، جنین تازه، جنین منجمد

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سیده مهسا پورموسوی؛ مرکز درمانی تحقیقاتی ناباروری دزفول، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.  
تلفن: ۰۶۱-۴۲۴۲۹۷۵۱؛ پست الکترونیک: m.poormoosavi@gmail.com



## مقدمه

ناباروری به صورت عدم باروری پس از یک سال مقاربت بدون استفاده از هرگونه وسایل پیشگیری از بارداری تعریف می‌شود (۱). ناباروری یک بحران رو به رشد در سراسر جهان است؛ به طوری که از هر ۷ زوج، ۱ زوج را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). طبق آمار سازمان جهانی بهداشت، تقریباً ۱۵٪ از زوجین در جهان از ناباروری رنج می‌برند (۳). بیش از ۷۰ میلیون زوج در سراسر دنیا و بیش از ۱/۵ میلیون زوج در ایران از این مشکل رنج می‌برند (۴).

مهم‌ترین و منطقی‌ترین رویکرد در خصوص کاهش مشکل ناباروری، در مرحله اول شناسایی علل مختلف ناباروری و ارتقاء بهداشت باروری به منظور پیشگیری از ناباروری است (۵). در سال‌های اخیر با افزایش تقاضای زوجین نابارور به باروری، تکنولوژی‌های روز کمک باروری مختلفی ایجاد شده است که کمک می‌کنند فرد از طریق لقاح داخل آزمایشگاهی، باروری را تجربه نماید (۶). در حال حاضر روش‌های کمک باروری مسئول حدود ۸٪ از متولدین در کشورهای پیشرفته می‌باشند (۲). مرسوم‌ترین شکل این روش‌ها نیز روش کمک باروری (ART)<sup>۱</sup> می‌باشد (۷). از جمله روش‌های کمک باروری، پروسه فریز جنین‌ها می‌باشد که به عنوان یک استراتژی مهم مطرح می‌باشد (۷). پیشرفت‌های زیادی طی ۳ دهه اخیر در تکنیک‌های کمک باروری رخ داده است. یکی از این روش‌ها، معرفی تکنیک‌های فریز است که همگام با سایر روش‌های کمک باروری در حال پیشرفت و گسترش است (۸).

سه عامل مهم و تأثیرگذار بر نتایج تکنیک‌های کمک باروری شامل: ۱- کیفیت جنین ۲- پذیرش آندومتر و ۳- واکنش مناسب، هماهنگ و همزمان جنین و آندومتر می‌باشد (۵). پنجره لانه‌گزینی زمانی است که آندومتر بهترین ساختار و عملکرد را جهت لانه‌گزینی دارد (۶)؛ به عبارتی پذیرش آندومتر، نقش اساسی در عملیات لانه‌گزینی حین لقاح طبیعی یا مصنوعی ایفا می‌کند. در حالی که به نظر می‌رسد تحریک تخمدان‌ها در طی پروسه کمک باروری می‌تواند بر توانایی پذیرش

آندومتر، تأثیر منفی داشته باشد (۷)؛ چراکه در طی این تحریک، سطوح بالاتر از حد فیزیولوژیک هورمون‌های استرادیول و پروژسترون، منجر به ایجاد تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی منفی در آندومتر می‌گردد و در نهایت، این تغییرات ممکن است بر میزان موفقیت سیکل درمانی تأثیر بگذارد؛ زیرا همزمانی و هماهنگی آندومتر و جنین بر هم خورده و لانه‌گزینی مختل می‌گردد (۸). یکی از راه‌های توصیه شده در این مواقع، منجمد کردن جنین‌ها و انتقال آنها در سیکل‌های بعدی است. همچنین فریز جنین‌ها در پیشگیری از بروز موارد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان‌ها به شکل اولیه یا تأخیری استفاده می‌شود (۹). علاوه بر این با فریز تعدادی از جنین‌ها و عدم انتقال تمام جنین‌های تازه، ریسک چندقلوزایی که یکی از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای سقط و تولد زودرس است، کاهش می‌یابد (۱۰). همچنین شانس بیمار برای بارداری با استفاده از چند نوبت انتقال جنین، بدون نیاز به تحریک دارویی اضافی افزایش می‌یابد (۱۱). 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، از جمله این موارد کیفیت جنین قبل و بعد از فریز می‌باشد که از مهم‌ترین فاکتورهای موفقیت انتقال محسوب می‌شود؛ به طوری که در جنین‌هایی که حداقل نصف سلول‌ها بعد از ذوب سالم است، میزان بقاء از ۵۰٪ تا ۶۵٪ محتمل است. اثرات مضر پروسه‌های انجماد و ذوب کردن و تشکیل کریستال‌های یخ ممکن است یکی از دلایل آسیب به جنین و کاهش پتانسیل باروری آنها باشد (۶). حین عملیات فریز، مایع داخل سلولی حجیم که با ایجاد کریستال یخ، سلول را آسیب‌پذیر می‌کند و نیز وجود زونا پلوسیدا که به صورت یک سد بین محلول فریز و سلول است، بقاء را کاهش می‌دهد (۱۱). عواملی مانند ضخامت آندومتر و همچنین استفاده از پروتکل‌های آگونیست - آنتاگونیست هم می‌تواند روی نتایج انتقال فریز آثار سوء برجا بگذارد (۱۱). همانطور که از این یافته‌ها

<sup>1</sup> Assisted Reproductive Technology

برمی‌آید، هرچند دانش ما در مورد عوامل دخیل در انتقال فریز نسبت به گذشته به‌طور چشمگیری افزایش داشته، ولی مطالعات محدود و با نتایج متفاوتی در زمینه جنبه‌های مختلف انتقال فریز صورت گرفته است. نظر به اینکه به تازگی تئوری‌هایی مبنی بر فریز تمام جنین‌ها در علم ART بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۲)، این سؤال قویاً مطرح می‌شود که آیا واقعاً انتقال جنین فریز در مقایسه با انتقال جنین تازه با نتایج بهتری همراه است یا خیر؟ لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه پیامدهای باروری بین دو نوع انتقال جنین تازه و فریز در مرکز ناباروری ام‌البنین دزفول انجام گردید.

## روش کار

این مطالعه اپیدمیولوژیک توصیفی - تحلیلی گذشته‌نگر در بازه زمانی خرداد ماه ۱۳۹۲ تا اسفند ماه ۱۳۹۸ و با هدف مقایسه انتقال جنین فریز و تازه بر پیامدهای باروری در زوجین نابارور تحت تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در مرکز ناباروری ام‌البنین دزفول انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی دزفول، با کد IR.DUMS.REC.1394.16 مورد تأیید قرار گرفت. در این پژوهش دو گروه از نظر سن زنان و مردان، سابقه شکست باروری، ضخامت آندومتر، طول مدت ناباروری برحسب سال، سن جنین‌های منتقل شده، تعداد جنین منتقل شده، علت ناباروری و پیامدهای باروری مقایسه شدند.

در این مطالعه در مجموع ۱۲۴۷ زوج نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری ام‌البنین دانشگاه علوم پزشکی دزفول جهت انجام تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در بازه زمانی ذکر شده که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، وارد مطالعه شدند. پروتکل تحریک جهت تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم در تمام بیماران پروتکل آنتاگونیست بود. ۷۱۶ زوج در گروه انتقال با جنین تازه و ۵۳۱ زوج در گروه انتقال جنین فریز قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۴۲-۲۰ سال زنان، سطح هورمون محرک رشد فولیکولی<sup>۱</sup> کمتر از ۱۲ mIU/ml و کامل بودن اطلاعات پرونده منطبق با

پرسشنامه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سن بالای ۴۲ سال، آندومتر یوز گردید ۳ و ۴، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کیفیت بد جنین‌ها، سابقه شکست باروری بیشتر از ۳ مرتبه، ابتلاء به بیماری آسم، بیماری‌های سیستمیک، علل متابولیک، مشکلات تیروئید، دریافت کننده تخمک اهدایی، رحم جایگزین، آرواسپرمی، وجود نقص در پرونده، عدم ثبت اطلاعات به‌طور دقیق، عدم تشکیل جنین و عدم وجود اووسیت بود.

اطلاعات موجود در پرونده‌ها استخراج گردید و بدون ذکر نام و به‌صورت محرمانه، توسط فرد آموزش دیده در چک‌لیستی ثبت گردید. مواردی نظیر سن بیمار، سن جنین، ضخامت آندومتر، تعداد جنین‌های منتقل شده، نتیجه حاملگی (هورمونی)، نتیجه حاملگی (سونوگرافی)، سقط، تولد زنده، چندقلو، حاملگی خارج رحمی، علت ناباروری، مدت ناباروری و سابقه شکست باروری برای تمام بیماران ثبت گردید.

آماده‌سازی جهت انتقال جنین تازه برای تمام بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری، به شرح زیر بود:

بیماران با روش پروتکل آنتاگونیست تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفتند. عمق رحمی بیماران در شروع سیکل اندازه گرفته شد. بیماران از روز دوم قاعدگی سیکل قبل تحت دریافت قرص ضدحاملگی LD یک عدد روزانه قرار گرفتند. پس از اتمام بسته ۲۱ عددی قرص ضدبارداری و قطع آن، با شروع عادت ماهیانه، گنادوتروپین نوترکیب گنال F (Gonal F, Germany, Serono) با دوز ۳۰۰-۱۵۰ واحد زیرجلدی بر اساس پاسخ تخمدان‌ها، وزن و پاسخ قبلی بیمار به گنادوتروپین‌ها شروع شد و درمان با ویال زیرجلدی پرگوریس (Pergoveris, Germany, Serono) ادامه یافت. همچنین در صورت وجود فولیکول‌های ۱۴ میلی‌متر و بالاتر، ۲۵۰ میکروگرم ستروتاید (Cetrotide, Germany, Serono) تحت مانیترینگ فولیکولی تجویز گردید. فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر در روزهای مناسب تحت سنجش قرار گرفت. وقتی حداقل ۳ فولیکول بیش از ۱۸ میلی‌متر وجود داشت، آمپول اویتترل زیرجلدی به میزان ۲۵۰ میکروگرم (Ovitrelle, Germany, Serono) تزریق

<sup>1</sup> Follicular stimulating hormone

۱۰۰ میلی‌گرم عضلانی دریافت می‌کردند. در صورت عدم آمادگی آندومتر، دوز استرادیول به ۸ میلی‌گرم افزایش یافته و مانیتورینگ بعدی ۲ روز بعد انجام می‌شد. در صورت عدم آمادگی در مانیتورینگ بعدی، سیکل کنسل شده تا آماده‌سازی بعدی با دوز مناسب دیگری شروع شود و در صورت مناسب بودن، پروسه آمادگی جهت انتقال انجام می‌شد. جهت انتقال جنین‌های فریز، فقط جنین‌هایی که بعد از پروسه ذوب کمتر از ۵۰٪ فراگمنتاسیون داشتند، منتقل شدند. برای تمام بیماران کاتر مورد استفاده از نوع کوک استفاده شد. بعد از انتقال جنین، تمام بیماران تحت حمایت فاز لوتال به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم آمپول پروژسترون روغنی عضلانی و روزانه در انتقال جنین تازه و در انتقال جنین فریز علاوه بر پروژسترون عضلانی قرص استرادیول با دوز ۶ میلی‌گرم نیز تجویز می‌شد. ۱۴-۱۲ روز بعد از انتقال جنین، تست بارداری<sup>۱</sup> انجام و در صورت مثبت شدن تست، ادامه حمایت فاز لوتال طبق دستور قبلی و با جایگزینی شیاف پروژسترون به صورت مقعدی یا واژینال تا مشاهده قلب جنینی ادامه یافت و در صورت مشاهده ساک بارداری، ادامه حمایت تا هفته ۱۰ بارداری ادامه می‌یافت.

لازم به ذکر است که تمام موارد انتقال جنین تازه و فریز در بازه زمانی مذکور توسط یک پزشک فلوشیپ نازایی ثابت و یک جنین‌شناس ثابت انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) انجام گرفت. داده‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی (فراوانی، درصد میانگین و انحراف معیار) مورد ارزیابی قرار گرفتند. جهت بررسی ارتباط بین متغیرهای طبقه‌بندی شده از آزمون کای اسکور یا آزمون دقیق فیشر و جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک<sup>۲</sup> استفاده شد. با توجه به اینکه توزیع متغیرهای کمی نرمال نبود، از آزمون ناپارامتری من‌ویتنی برای مقایسه متغیرهای کمی بین زیرگروه‌های متغیر پیامد استفاده شد. میزان  $p$  کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

و ۳۶ ساعت بعد از تزریق هورمون اویترل اسپیراسیون تخمک‌ها تحت گاید سونوگرافی ترانس واژینال و بیهوشی سداثیو برداشت شدند. مایع اسپیره شده تحویل آزمایشگاه داده شد و در آزمایشگاه در مرحله اول، مایع تحت تخمک‌گیری قرار گرفت. سپس توسط آنزیم هیالورونیداز سلول‌های گرانولوزا از تخمک جدا شد. 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 آلومین انسانی منتقل شدند. در داخل انکوباتور فیزیولوژیک که دارای رطوبت بالای ۹۰٪، فشار دی اکسید کربن ۵٪ و دمای ۳۷ درجه می‌باشد، انکوبه شدند. ۱۸-۱۶ ساعت بعد تخمک‌ها از نظر وجود پروتکلئوس بررسی شدند. انتقال جنین برای همه بیماران زمانی انجام گرفت که حتماً آندومتر ۳ خطی باشد و ضخامت بین حداقل ۱۰-۷/۵ میلی‌متر داشته باشند. در صورتی که آندومتر سه خطی و آماده نبود و یا در صورت احتمال بروز سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان‌ها، انتقال جنین کنسل شده، جنین‌ها فریز شدند و در صورت عدم بروز مشکلات مذکور، ۳-۲ روز بعد از انتقال، ۱ یا ۲ و حداکثر ۳ جنین بر اساس سن، کیفیت جنین‌ها و سابقه قبلی، در عمق ۱/۵-۱ سانتی‌متر مانده به فوندوس منتقل شدند. جنین‌های اضافی فریز شدند تا در صورت لزوم بعداً استفاده شوند. تمام جنین‌ها با روش ویتریفیکاسیون منجمد شدند و درجه‌بندی جنین‌ها توسط جنین‌شناس و بر اساس ضخامت لایه جنینی و شکنندگی سیتوپلاسمی و نیز از نظر شکل ظاهری و تعداد بلاستومرها انجام گرفت. آماده‌سازی جهت انتقال جنین فریز برای تمام بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری، به شرح زیر بود:

برای انتقال جنین فریز، بیماران از روز دوم قاعدگی، قرص استرادیول ۶ میلی‌گرم، اسپیرین ۸۰ میلی‌گرم به همراه فولیک اسید ۱ میلی‌گرم دریافت کردند. روز ۱۱-۱۰ سیکل مانیتورینگ اول انجام شد. در صورتی که آندومتر ۳ خطی و ضخامت بین حداقل ۱۰-۷/۵ میلی‌متر بود، جهت انتقال جنین با شروع حمایت فاز لوتال برحسب سن جنین ۴-۳ روز پروژسترون با دوز

<sup>1</sup> Human Chorionic Gonadotropin (Beta-HCG)

<sup>2</sup> Shapiro-wilk

## یافته‌ها

این مطالعه با هدف مقایسه نتایج باروری در دو انتقال جنین فریز و تازه انجام گرفت. ۱۲۴۷ زوج نابارور در بازه زمانی مورد مطالعه (از سال ۱۳۹۲ تا نیمه اول سال ۱۳۹۸) بر اساس معیارهای ورود و خروج در دو گروه شامل ۷۱۶ زوج در گروه انتقال جنین تازه و ۵۳۱ زوج در گروه انتقال جنین فریز قرار گرفتند. میانگین سنی زنان و مردان به ترتیب در گروه انتقال جنین تازه

۳۳/۰۸±۵/۶۳ و ۳۷/۳۳±۶/۹۳ و در گروه انتقال فریز به ترتیب ۳۳/۱۸±۵/۵۸ و ۳۸/۰۸±۶/۸۷ بود. دو گروه از نظر متغیرهایی مانند توزیع سنی زنان و مردان، سابقه شکست باروری، ضخامت آندومتر، طول مدت ناباروری، سابقه شکست باروری، سن جنین منتقل شده، تعداد جنین منتقل شده و علت ناباروری با هم مقایسه شدند. در جدول ۱ اطلاعات دموگرافیک دو گروه نشان داده شده است.

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک در دو گروه انتقال جنین تازه و فریز

متغیر	گروه	گروه انتقال جنین تازه (نفر ۷۱۶)	گروه انتقال جنین فریز (نفر ۵۳۱)	سطح معنی داری
سن زن (سال)	۳۳/۰۸ ± ۵/۶۳	۳۳/۱۸ ± ۵/۵۸	*.۰/۷۵۲	
سن مرد (سال)	۳۷/۳۳ ± ۶/۹۳	۳۸/۰۸ ± ۶/۸۷	*.۰/۱۴۶	
سابقه شکست باروری	۱/۱۲ ± ۰/۷۳۶	۱/۳۵ ± ۱/۴۸	*.<۰/۰۰۰۰۱	
ضخامت آندومتر (میلی‌متر)	۷/۴۸ ± ۱/۰۲	۸/۲۷ ± ۰/۶۸	*.<۰/۰۰۰۰۱	
طول مدت ناباروری (سال)	۶/۳۹ ± ۴/۸۱	۶/۲۳ ± ۴/۶۳	*.۰/۷۷۷	
تعداد جنین منتقل شده	۱/۹۵ ± ۰/۶۱	۱/۹۶ ± ۰/۵۶	*.۰/۵۶۹	
سن جنین منتقل شده (روز)	۲/۷۳ ± ۰/۷۴	۳/۲۷ ± ۰/۷۵	*.<۰/۰۰۰۰۱	
علل زنانه	۲۴۳(۳۵/۹)	۲۶۵(۴۹/۹)		
علت ناباروری	علل مردانه و زنانه	۴۱۳(۶۱)	۲۶۶(۵۰/۰۹)	** a.۰/۳۷۸
درصد تعداد	علل ناشناخته	۲۱(۳/۱)	۰(۰)	

a: با توجه به حجم کم نمونه در زیرگروه علل ناشناخته، آزمون فقط در دو زیر گروه اول (علل زنانه، علل زنانه و مردانه) انجام گردید. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد و تعداد (درصد) ارائه شدند. \* آزمون من‌ویتنی، \*\* آزمون دقیق فیشر

سن زنان و مردان، طول مدت ناباروری برحسب سال و تعداد جنین منتقل شده در دو گروه تفاوت معنی داری نشان ندادند ( $p > 0.05$ )، ولی سابقه شکست باروری، ضخامت آندومتر و سن جنین منتقل شده در دو گروه تفاوت معنی داری نشان داد ( $p \leq 0.05$ ). بیشترین علل ناباروری مربوط به علل مردانه و زنانه سپس علل زنانه (علل لوله تخمدانی و علل تخمدانی) و در نهایت مربوط به علل ناشناخته بود که کمترین درصد را تشکیل می‌داد

که در گروه تفاوت معنی داری نداشتند ( $p = 0.378$ ). در جدول ۲ نتایج حاملگی شامل رخداد حاملگی کمیکال (مثبت شدن hCG-B) و کلینیکال (مشاهده قلب جنین در سونوگرافی)، حاملگی خارج رحمی، سقط کمیکال (تا زمان ظهور قلب جنین در سونوگرافی ترانس واژینال) و سقط کلینیکال، درصد تولد زنده و چندقلویی در دو گروه نشان داده شده است.

جدول ۲- پیامدهای حاملگی در دو گروه انتقال جنین تازه و فریز

متغیر	گروه	گروه انتقال جنین تازه (نفر ۷۱۶)	گروه انتقال جنین فریز (نفر ۵۳۱)	سطح معنی داری
حاملگی کمیکال	۲۱۲ (۲۹/۷)	۱۶۳ (۳۱/۳)	*.۰/۵۴۳	
حاملگی کلینیکی	۱۴۷ (۲۲/۶)	۱۰۵ (۲۲/۶)	*.۰/۹۸۵	
حاملگی خارج رحم	۲ (۰/۳)	۴ (۰/۸)	** ۰/۴۱۱	
سقط کمیکال	۳۴ (۴/۷)	۲۵ (۴/۷)	*.۰/۹۷۳	
سقط کلینیکال	۲۸(۳/۹)	۳۱(۵/۸)	*.۰/۱۱۳	

*۰/۶۷۶	۹۳ (۲۰/۷)	۱۳۹ (۲۱/۷)	تولد زنده
*۰/۸۰۹	۹۱ (۱۷/۱)	۱۱۹ (۱۶/۶)	حاملگی پیشرفته
*۰/۳۷۲	۱۷ (۱۸/۵)	۱۹ (۱۴/۱)	چندقلویی

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) ارائه گردید. \* آزمون کای اسکور، \*\* آزمون دقیق فیشر

بود و فراوانی رخداد حاملگی کلینیکی در هر دو گروه ۲۲/۶٪ گزارش شد. رخداد سقط کمیکال و کلینیکیال نیز در هر دو گروه مشابه بود و تفاوت آماری معنی‌دار را نشان نداد؛ این در حالی است که در رخداد سقط کمیکال، کاهش جزئی در گروه جنین فریز و در رخداد سقط کلینیکیال، کاهش جزئی در گروه جنین تازه مشاهده شد.

نان‌بخش و همکاران (۲۰۱۶)، دو روش انتقال جنین به صورت فریز و تازه را از نظر پیامدهای باروری مقایسه کردند. فراوانی رخداد حاملگی کمیکال در زنان تحت انتقال جنین فریز (۵۷/۱٪) بیشتر از جنین تازه (۴۰/۳٪) بود که این اختلاف معنی‌دار بود. رخداد حاملگی بالینی در گروه انتقال جنین فریز (۵۰/۸٪) بیشتر از گروه انتقال جنین تازه (۳۴/۹٪) بود که این تفاوت نیز بین دو روش انتقال جنین معنی‌دار بود. در مطالعه نان‌بخش، میانگین تعداد جنین منتقل شده در گروه فریز ۴/۵ و در مطالعه حاضر ۱/۹ گزارش شد که این مغایرت در نتیجه دو مطالعه ممکن است به علت تفاوت در تعداد جنین منتقله باشد. از دیگر علل تفاوت دو مطالعه ممکن است حجم نمونه مورد مطالعه در دو تحقیق باشد. در مطالعه نان‌بخش و همکاران، رخداد سقط قبل از ۶ هفته، سقط قبل از ۲۰ هفته و حاملگی خارج رحمی در دو گروه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت (۱۰)، در مطالعه حاضر نیز سقط کیمیکال و سقط کلینیکیال در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان ندادند.

در مطالعه ته و همکاران (۲۰۲۰) که با هدف مقایسه میزان تولد زنده بین سیکل‌های انتقال با جنین تازه و جنین فریز بر روی ۱۰۷۴۴ سیکل انتقال جنین اتولوگ منفرد انجام شد، میزان تولد زنده و حاملگی کلینیکی، هر دو در گروه سیکل تازه بیشتر بود. مطالعه مذکور نشان داد که میزان تولد زنده در سیکل‌هایی که از جنین منجمد و سپس ذوب شده استفاده می‌کنند، کمتر از مواقعی است که از جنین تازه استفاده می‌شود.

این نتایج نشان داد که از ۷۱۶ نفر در گروه جنین تازه، در ۲۱۲ نفر (۲۹/۷٪) و از ۵۳۱ نفر در گروه انتقال جنین فریز در ۱۶۳ نفر (۳۱/۳٪) آزمون hCG-B مثبت بود و تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (p=۰/۵۴۳). همچنین از ۷۱۶ نفر در گروه جنین تازه، در ۱۴۷ نفر (۲۲/۶٪) و از ۵۳۱ نفر در گروه انتقال جنین فریز، در ۱۰۵ نفر (۲۲/۶٪) حاملگی کلینیکی رخ داد که تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (p=۰/۹۸۵). حاملگی خارج رحمی در گروه جنین تازه و فریز به ترتیب ۰/۳٪ و ۰/۸٪ بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (p=۰/۴۱۱). سقط قبل از ۶ هفته یا کمیکال نیز در گروه جنین تازه و فریز در هر دو گروه ۴/۷٪ و سقط کلینیکیال به ترتیب در دو گروه انتقال جنین تازه و فریز ۹/۳٪ و ۸/۵٪ بود که معنادار نبودند (به ترتیب p=۰/۱۱۳، p=۰/۹۷۳). درصد تولد زنده و چندقلویی در گروه انتقال جنین تازه به ترتیب ۲۱/۷٪ و ۱۴/۱٪ مشخص شد که با انتقال جنین فریز، ۲۰/۷٪ و ۱۸/۵٪ تفاوت معناداری نشان ندادند (به ترتیب p=۰/۶۷۶، p=۰/۳۷۲). همچنین در گروه انتقال جنین فریز، افزایش میزان حاملگی کمیکال، خارج رحمی، سقط کلینیکیال و چندقلویی مشاهده شد، اما در مقایسه با گروه انتقال جنین تازه معنی‌دار نبودند.

## بحث

ناباروری، یکی از مشکلات عدیده‌ای است که حدود ۱۵٪ از زوجین به آن مبتلا هستند و در سال‌های اخیر در حال افزایش است (۲). فریز کردن جنین، یکی از روش‌های کمک باروری مفید برای زوجین نابارور می‌باشد (۱۰).

در این مطالعه رخداد حاملگی کمیکال و کلینیکی در گروه انتقال جنین فریز در مقایسه با گروهی که از جنین تازه استفاده شده بود، تفاوت معنی‌داری نداشت. فراوانی رخداد حاملگی کمیکال در بیماران دریافت کننده جنین فریز ۳۱/۳٪ و در گروه دریافت کننده جنین تازه ۲۹/۷٪

نتایج می‌تواند نشان‌دهنده این باشد که هرگونه منفعت احتمالی در استفاده از جنین فریز و به‌دنبال آن بهبود هماهنگی جنین و آندومتر، به‌دلیل آسیب‌های وارده به جنین در مرحله فریز و ذوب از بین می‌رود که نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. تفاوت در حجم نمونه مورد استفاده و احتمالاً روش‌های ذوب و فریز جنین‌ها می‌تواند توجیه‌کننده تفاوت نتایج حاصله باشد (۱۳) که البته این موضوع در مطالعه ته و همکاران می‌تواند به‌علت آسیب‌های وارده به جنین در مرحله فریز نیز باشد. در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۲۱) نیز تفاوت معنی‌داری در رخداد حاملگی بین دو روش انتقال تازه و فریز نشان داده شد (۱۴). میانگین سنی بالاتر و حجم نمونه حدوداً ۴ برابری در مطالعه سیستماتیک فوق نسبت به مطالعه حاضر می‌تواند از علل تفاوت نتایج دو مطالعه باشد.

در مطالعه زرگر و همکاران (۲۰۲۱) میزان حاملگی بالینی، حاملگی در حال انجام و تولد زنده در گروه جنین فریز به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه جنین تازه بود. همچنین زنانی که تحت روش‌های کمک باروری از طریق جنین فریز قرار گرفتند، نتایج باروری و بارداری موفق‌تری را در مقایسه با کسانی که با جنین تازه تحت لقاح داخل آزمایشگاهی قرار گرفته بودند، نشان دادند (۱۵). لازم به ذکر است که در مطالعه زرگر، علت ناباروری زنانه ۳۲/۵ و در مطالعه حاضر ۴۹/۹ بود که این تفاوت ممکن است توجیه‌کننده علت نتایج باروری بهتر در گروه جنین فریز در مطالعه زرگر باشد. از طرفی در مطالعه حاضر از پروتکل آنتاگونیست در انتقال جنین تازه استفاده شده بود، اما در مطالعه زرگر و همکاران، پروتکل مورد استفاده مشخص نشده بود و تفاوت در نتایج دو مطالعه می‌تواند ناشی از انتخاب نوع پروتکل تحریک و یا حجم نمونه متفاوت باشد.

همچنین مطالعه زنگ و همکار (۲۰۱۹) که میزان بارداری خارج رحمی در انتقال جنین‌های در مرحله بلاستوسیست به دو صورت تازه و منجمد مقایسه شد، نشان داد که انتقال بلاستوسیست منجمد، میزان بارداری خارج رحمی را نسبت به انتقال جنین تازه کاهش می‌دهد که با نتایج کلی مطالعه حاضر مخالف بود (۱۶).

در مطالعه شبانی و همکاران (۲۰۱۷) که به مقایسه دو روش انتقال جنین به‌صورت فریز و تازه بر روی ۲۰۰ زن پرداختند، هیچ تفاوتی از نظر میزان حاملگی و عوارض بارداری بین دو گروه جنین‌های فریز و جنین‌های تازه وجود نداشت ( $P > 0.05$ ) (۱۷) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه بصیرت و همکاران (۲۰۱۶) هیچ اختلاف معنی‌داری بین میزان حاملگی کمیکال (۲۳٪ در مقابل ۱۸/۸٪) و حاملگی کلینیکال (۹۵/۶٪ در مقابل ۱۰۰٪) به‌ترتیب بین سیکل‌های جنین تازه و منجمد وجود نداشت (۱۸). در مطالعه شی و همکاران (۲۰۱۸) در میزان تولد زنده بین انتقال جنین تازه و فریز تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۱۹). بر اساس مطالعه روی و همکاران (۲۰۱۴) نیز پیامد بارداری، در هر دو گروه جنین تازه و فریز مشابه بود (۲۰). در مطالعه حاضر نیز تفاوت آماری معنی‌داری در پیامد بارداری بین دو گروه انتقال تازه و فریز یافت نشد.

در مطالعه چندمرکزی افلاطونیان و همکاران (۲۰۱۶) که ۱۱۹ بیمار کاندید انتقال جنین تازه با ۱۲۱ بیمار کاندید انتقال جنین منجمد از نظر حاملگی کلینیکی، حاملگی شیمیایی و تولد زنده مقایسه شدند، میزان حاملگی کلینیکی (به‌ترتیب ۳۵/۸٪ در مقابل ۳۸/۳٪) و حاملگی هورمونی (به‌ترتیب ۴۶/۴٪ در مقابل ۴۰/۲٪) در انتقال جنین‌های منجمد در مقایسه با انتقال جنین‌های تازه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. همچنین میزان تولد زنده در دو گروه مشابه بود (۳۰/۳٪ در انتقال جنین منجمد و ۲۹/۹٪ در انتقال جنین تازه) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۱).

در مورد ریسک حاملگی چندقلویی، در مطالعه نان‌بخش و همکاران (۲۰۱۶) که بر روی ۲۱۵ زوج نابارور انجام شد، علی‌رغم عدم وجود تفاوت معنادار در نتایج حاملگی چندقلویی در انتقال جنین تازه و فریز، فراوانی این متغیر در گروه انتقال جنین تازه حدود ۲ برابر انتقال جنین فریز بود که با توجه به انتقال حدود ۵-۱ جنین در مطالعه ایشان (۱۰)، به‌نظر می‌رسد در صورت داشتن سیاستی مبنی بر انتقال تعداد جنین کمتر در سیکل‌های جنین فریز و تازه، این پیامد می‌تواند بدون تفاوت در هر دو انتقال جنین تازه و فریز قابل انتظار باشد.

## نتیجه گیری

علی‌رغم تفاوت معنادار در برخی خصوصیات دموگرافیک مهم و تأثیرگذار بیماران مورد مطالعه در دو گروه، پیامدهای بارداری شامل حاملگی کلینیکی، حاملگی خارج رحم، سقط کمیکیال، سقط کلینیکیال، تولد زنده، حاملگی پیشرفته و چندقلویی در دو گروه انتقال جنین فریز و تازه تفاوتی نشان ندادند. به نظر می‌رسد کاهش کیفیت جنین فریز بعد از ذوب و تأثیر رحم مادر ناشی از هورمون‌های تحریک کننده تخمدان در سیکل درمانی در انتقال جنین تازه، شکست باروری و حتی ضخامت آندومتر، نمی‌تواند اثرات مثبت یا منفی خاصی در میزان باروری و پیامدهای آن در نوع انتقال جنین تازه یا فریز داشته باشد.

## تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی سرکار خانم دکتر زهره دهبان می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی دزفول / مرکز ناباروری ام‌البنین دزفول وابسته به دانشگاه علوم پزشکی انجام شد. بدین‌وسیله از معاونت آموزشی و مدیر پژوهشی که در راستای تأیید تحقیق، حمایت مالی و اجرای این تحقیق ما را یاری کردند، و همچنین از بیماران مراجعه کننده به بخش ناباروری ام‌البنین و همکاران محترم این بخش که انجام پژوهش حاضر بدون همکاری آنها قابل اجرا نبود، تشکر و قدردانی می‌شود.

لازم به ذکر است در مطالعات قبلی انجام شده، شرکت کنندگان در مطالعات از نظر فاکتورهای مهم و اساسی در نتایج باروری یکسان گزارش شده‌اند، ولی در جمعیت مورد مطالعه حاضر نیز عوامل فوق به‌عنوان معیار ورود و خروج تلقی نشد و نتایج اطلاعات دموگرافیک، تفاوت معنی‌داری را در این متغیرها نشان داد. با توجه به نقش مشخص این موارد و نتایج غیرمعنادار پیامدهای باروری در مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد تأثیر این متغیرها در پیامد نهایی کم‌رنگ می‌باشد که پیشنهاد می‌گردد بررسی مجدد این متغیرها و تأثیر بر پیامدهای بارداری در حجم نمونه بالاتر و مقایسه این متغیرها با هم در مطالعات دیگر صورت پذیرد.

از جمله مزایای این مطالعه، انجام اقدامات توسط یک پزشک فلوشیپ نازایی و یک جنین‌شناس بود که در این مطالعه هرگونه اشتباهات مورد انتظار فردی و یا آزمایشگاهی که می‌تواند تا حدی نتایج تحقیق را تحت تأثیر قرار دهد، وجود نداشت و نتایج مطالعه از این جنبه تحت تأثیر قرار نگرفت. از طرفی برای تمام موارد انتقال یک پروتکل فریز یکسان، پروتکل درمانی برای تحریک اولیه و نیز آمادگی رحم صورت گرفت که نتایج به‌دست آمده را یک‌دست می‌کرد. نتایج غیرمعنادار این مطالعه با توجه به ناشناخته‌های فراوان در تکنیک‌های ART و نیز کم تعداد بودن تحقیقات مشابه در مقایسه دو تکنیک انتقال جنین تازه و فریز، لزوم انجام مطالعات گسترده‌تر و با حجم نمونه بیشتر را مطرح می‌کند. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر، ماهیت گذشته‌نگر آن بود که امکان تنظیم برخی عوامل مخدوش کننده مانند وضعیت سیگار کشیدن، شاخص توده بدنی و ... وجود نداشت.

## منابع

1. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertility and sterility* 2011; 96(2):344-8.
2. Eftekhari M, Janati S, Rahsepar M, Aflatoonian A. Effect of oocyte activation with calcium ionophore on ICSI outcomes in teratospermia: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013; 11(11):875-82.
3. Zuccala E, Horton R. Addressing the unfinished agenda on sexual and reproductive health and rights in the SDG era. *The Lancet* 2018; 391(10140):2581-3.
4. Yanagimachi R, Harumi T, Matsubara H, Yan W, Yuan S, Hirohashi N, et al. Chemical and physical guidance of fish spermatozoa into the egg through the micropyle. *Biology of Reproduction* 2017; 96(4):780-99.
5. Aydos K, Aydos OS. Sperm selection procedures for optimizing the outcome of ICSI in patients with NOA. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(12):2687.



6. Kop PA, Mochtar MH, O'Brien PA, Van der Veen F, van Wely M. Intrauterine insemination versus intracervical insemination in donor sperm treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2018(1).
7. Speroff L, Fritze MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2015. P. 1054 -55.
8. Keye WR, Chang RJ, Rebar RW. Semen analysis, sperm processing IVF, techniques in ART. WB. Saunders Company 1995: 788-9.
9. Davar R, Janati S, Mohseni F, Khabazkhoob M, Asgari S. A comparison of the effects of transdermal estradiol and estradiol valerate on endometrial receptivity in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Journal of reproduction & infertility* 2016; 17(2):97.
10. Nananbakhsh F, Ilkhanizadeh B, Moghadasian Niaki N, Oshnouei S, Deldar Y. Comparing the outcome of fresh and frozen embryo transfer fertility in infertile women undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Studies in Medical Sciences* 2016; 27(5):402-10.
11. 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. *Journal of Guilan University of Medical Sciences* 2011; 20(78):8-15.
12. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update* 2019; 25(1):2-14.
13. Teh WT, Polyakov A, Garrett C, Edgar D, Mcbain J, Rogers PA. Reduced live birth rates in frozen versus fresh single cleavage stage embryo transfer cycles: A cross-sectional study. *International journal of reproductive biomedicine* 2020; 18(7):491-500.
14. Wong KM, Van Wely M, Verhoeve HR, Kaaijk EM, Mol F, Van der Veen F, et al. Transfer of fresh or frozen embryos: a randomised controlled trial. *Human reproduction* 2021; 36(4):998-1006.
15. Zargar M, Dehdashti S, Najafian M, Choghakabodi PM. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization using fresh or frozen embryo transfer. *JBRA Assisted Reproduction* 2021; 25(4):570.
16. Zeng MF, Li LM. Frozen blastocyst transfer reduces incidence of ectopic pregnancy compared with fresh blastocyst transfer: a meta-analysis. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35(2):93-9.
17. Shabani E, Khadem N, Shakeri MT. Comparison of Pregnancy Rate and Effective Factors following Fresh and Frozen Embryo Transfer in Women undergoing Assisted Reproductive Techniques (ART). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(6):24-30.
18. Basirat Z, Rad HA, Esmailzadeh S, Jorsaraei SG, Hajian-Tilaki K, Pasha H, et al. Comparison of pregnancy rate between fresh embryo transfers and frozen-thawed embryo transfers following ICSI treatment. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2016; 14(1):39-46.
19. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of fresh versus frozen embryos in ovulatory women. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(2):126-36.
20. Roy TK, Bradley CK, Bowman MC, McArthur SJ. Single-embryo transfer of vitrified-warmed blastocysts yields equivalent live-birth rates and improved neonatal outcomes compared with fresh transfers. *Fertility and Sterility* 2014; 101(5):1294-301.
21. Aflatoonian A, Maybodi MA, Aflatoonian N, Tabibnejad N, Amir-Arjmand MH, Soleimani M, et al. Perinatal outcome in fresh versus frozen embryo transfer in ART cycles. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2016; 14(3):167-72.