

بررسی مقایسه‌ای اثرات دو دوره زمانی درمانی متفاوت با استرادیول در آماده‌سازی آندومتر بر پیامد بارداری جنین فریز

دکتر شمیم پیله‌وری^۱، دکتر مهناز یاونگی^۲، دکتر لاله سالمی^{۳*}، دکتر زهرا چراغی^۴

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳. دستیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۴. استادیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۸

خلاصه

مقدمه: در حال حاضر در ارتباط مدت درمان با استرادیول در سیکل انتقال جنین فریز شده و تأثیر آن بر پیامد بارداری اختلاف نظر وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر طول مدت درمان با استرادیول در آماده‌سازی آندومتر در سیکل انتقال جنین فریز بر پیامد بارداری زنان نابارور انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده در سال ۱۴۰۰ بر روی ۱۴۰ زن نابارور کاندید درمان کمک باروری IVF به روش انتقال جنین فریز شده انجام شد. افراد به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله (دریافت کننده استرادیول، به مدت ۸ روز) و کنترل (دریافت کننده استرادیول به روش معمول، ۱۳ روز) تخصیص یافتند. در گروه مداخله از روز هشتم دریافت استرادیول و در گروه کنترل از روز سیزدهم دریافت استرادیول، پروژسترون شروع می‌شد. در هر دو گروه سطح استرادیول و پروژسترون در روز قبل از شروع پروژسترون اندازه‌گیری و سپس جنین‌ها در مرحله مورولا یا بلاستوسیست منتقل می‌شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های کای دو و تی دانشجویی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در گروه مداخله و کنترل میانگین سطح سرمی استرادیول هنگام انتقال جنین به ترتیب 285.7 ± 287.1 و 443.5 ± 354.3 ($p=0.028$)، میانگین ضخامت آندومتر در زمان شروع پروژسترون 9.3 ± 1.4 و 8.8 ± 0.9 میلی‌متر ($p=0.008$)، فراوانی رخداد حاملگی شیمیایی 31.4% و 17.1% ($p=0.049$)، $OR=1/1$ و فراوانی حاملگی بالینی 27.1% و 17.1% ($p=0.154$)، $OR=1/4$ بود.

نتیجه‌گیری: در زنان نابارور تحت درمان با روش کمک باروری IVF، طول مدت درمان کمتر با استرادیول در آماده‌سازی آندومتر و سیکل انتقال جنین فریز با پیامدهای بهتر حاملگی همراه است.

کلمات کلیدی: استرادیول، انتقال جنین، بارداری، کوتاه‌مدت

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر لاله سالمی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. تلفن: ۰۸۱-۳۸۲۷۷۴۵۹؛ پست الکترونیک:

L_salemi@yahoo.com

مقدمه

ناباروری یک اختلال شایع است که به عدم رخداد بارداری پس از گذشت یک سال با وجود انجام مقاربت صحیح و عدم استفاده از روش‌های پیشگیری اطلاق می‌شود (۱، ۲). برآورد می‌شود که بیش از ۱۵٪ زوجین در سال اول زندگی مشترک صاحب فرزند نمی‌شوند و تنها ۵۰٪ از این زوجین در طول ۳ سال بعد به طور طبیعی حاملگی را تجربه می‌کنند. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)^۱ بیش از ۸۰ میلیون نفر در جهان از نازایی رنج می‌برند (۲). همچنین، گزارش سازمان جهانی بهداشت در ایران نشان می‌دهد که یک چهارم زوجین، ناباروری اولیه را در طول زندگی مشترک خود تجربه می‌کنند که از میانگین جهانی بالاتر است (۳). علت اصلی ناباروری شامل: عامل مردانه، کاهش ذخیره تخمدانی، اختلالات تخمک‌گذاری، آسیب لوله‌ای، انسداد یا چسبندگی اطراف لوله، عامل رحمی، بیماری‌های سیستمیک، عوامل سرویکال، عوامل ایمنولوژیک و عوامل توجیه نشده می‌باشد (۴).

با پیشرفت فن‌آوری در روش‌های کمک باروری یکی از این روش‌ها که معرفی شد تکنیک‌های فریز است که همگام با سایر روش‌های کمک باروری (ART)^۲ در حال توسعه و گسترش می‌باشد. یکی از اصلی‌ترین علل توسعه روش‌های فریز و انتقال فریز، کاهش خطر حاملگی‌های چندقلویی با انتقال کم‌تر جنین تازه می‌باشد؛ زیرا حاملگی چندقلویی، خود از اصلی‌ترین علل خطر سقط و تولد نارس به‌شمار می‌رود (۵، ۶). در نتیجه با این روش، دیگر نیازی به انتقال تمامی جنین‌های تازه نمی‌باشد و با فریز کردن می‌توانند برای سیکل‌های بعدی استفاده شوند. واضح است احتمال حاملگی فرد با استفاده از چند نوبت انتقال جنین، بدون نیاز به تحریک اضافی سیکل‌های تحریک شده افزایش می‌یابد (۹). با استفاده از هورمون‌های استروژن و پروژسترون قبل از انتقال جنین‌های ذوب شده، سعی در بهبود عملکرد آندومتر می‌شود؛ با این حال در مقایسه با زنان سالم، میزان سقط در این زنان به دلیل عدم لانه‌گزینی و عملکرد ناقص

آندومتر افزایش می‌یابد (۱۰). فاکتورهای مختلفی می‌توانند سبب تغییر نتیجه درمان زوجین نازا به دنبال کاربرد روش‌های لقاح آزمایشگاهی گردند. یکی از این فاکتورها، سطح استرادیول است که می‌تواند اثر مستقیم بر روی بلوغ اووسیت و یا جنین داشته باشد. سطح بالای استرادیول در فاز فولیکولار با افزایش برداشت تخمک قابل باروری همراه است. تأثیر سطح بالای استرادیول بر پیامد روش‌های کمک باروری بحث‌برانگیز است. در مطالعات انجام شده، اثر مضر استرادیول بالا بر قدرت پذیرش آندومتر مطرح شده، با این حال در برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش شده است. در مطالعه بورادان و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که تجویز استروژن بیش از ۲۸ روز قبل از انتقال جنین فریز شده، شانس تولد زنده را کاهش می‌دهد (۷). به علاوه استرادیول سبب سنتز پروتئین‌های خاص، فاکتور رشد و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون می‌گردد. برخی محققان سطوح کمتر استرادیول قبل از انتقال جنین در زنانی که تولد زنده داشته‌اند را گزارش کرده‌اند، اگرچه ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشده است (۸). اگرچه نقش پروژسترون در لانه‌گزینی مراحل اولیه حاملگی نقش کلیدی است، ولی نقش استرادیول در فاز لوتئال هنوز به خوبی مشخص نشده است و هنوز در ارتباط با روش اندازه‌گیری آن اختلاف نظر وجود دارد (۱۱)، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه طول مدت درمان با استرادیول در سیکل انتقال جنین فریز و تأثیر آن بر پیامد بارداری در بیماران تحت روش کمک باروری IVF^۳ انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده و یک سوکور، به روش نمونه‌گیری دردسترس و متوالی در سال ۱۴۰۰ بر روی ۱۴۰ نفر از افراد مراجعه کننده به مرکز تحقیقات آندومتر و آندومتریوزیس وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان که کاندید IVF به روش انتقال جنین فریز شده و واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند؛ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن کمتر از ۴۰ سال، داشتن آندومتر نازک، حداقل دو جنین با کیفیت خوب

¹ World Health organization

² Assisted reproductive technology

³ In vitro fertilization

انتقال بدین صورت بود که رویان روز ۲ را در روز سوم درمان با پروژسترون، رویان روز ۳ را در روز چهارم درمان با پروژسترون و رویان روز ۵ را در روز ششم درمان با پروژسترون انجام شد.

برای هر دو گروه ۱۶-۱۴ روز بعد از انتقال جنین، تست B-HCG از نظر بروز حاملگی شیمیایی انجام می‌شد. در صورت مثبت بودن تست، سونوگرافی واژینال (با دستگاه فیلیپس) جهت مشاهده ساک حاملگی و وجود ضربان قلب جنین در هفته ۴ بعد از انتقال انجام می‌شد (بررسی حاملگی بالینی). در صورت منفی شدن، ۴۸ ساعت بعد تست بارداری تکرار و اگر مجدد منفی می‌شد، داروها قطع می‌گردید. در صورت مثبت بودن تست بارداری، تجویز استرادیول و پروژسترون به‌طور همزمان تا هفته یازدهم ادامه می‌یافت. در این مطالعه فرد ارزیابی کننده پیامد بارداری از نوع مداخله و کنترل (یک سوکور) اطلاعی نداشت.

جهت تخصیص تصادفی افراد به گروه‌های مداخله و کنترل، از روش بلوک تصادفی استفاده شد. جهت حفظ تعادل در سائز بلوک‌ها مضر بی از اعداد زوج در نظر گرفته شد و سپس انتخاب بلوک‌ها با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام شد. در نهایت به تعداد بیماران کارت تهیه شد که در این کارتها نوع درمان مشخص شده بود و با مراجعه هر بیمار واجد شرایط، یکی از کارتها استخراج و بسته به روش درمانی انتخاب شده، به گروه مداخله یا کنترل تخصیص می‌یافت. فرآیند انتخاب نمونه تا زمان انتخاب همه کارتها و دستیابی به حجم نمونه مورد نظر ادامه داشت.

از ۱۶۰ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۰ نفر به دلایلی نظیر عدم وجود معیارهای ورود به مطالعه، عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه و کنسل شدن سیکل به دلیل ابتلاء به کووید-۱۹ قبل از مرحله تصادفی‌سازی از مطالعه خارج شدند و ۷۰ نفر در هر گروه و در مجموع ۱۴۰ نفر دوره مطالعه را به پایان رساندند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) و آزمون‌های کای دو و تی دانشجویی انجام شد. متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی و درصد و متغیرهای کمی به‌صورت میانگین و انحراف

برای انتقال، دارا بودن حفره رحمی سالم تأیید شده با هستروسالپنگوگراف و هیسترسکوپ یا سونوگرافی و معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلاء به بیماری مزمن کنترل نشده، زنان کاندید تخمک یا جنین اهدایی، زنان پاسخ دهنده ضعیف، ضخامت آندومتر کمتر از ۷ و بیشتر از ۱۴ میلی‌متر، وجود سابقه بیش از دو انتقال ناموفق و کیست تخمدانی و وجود هرگونه پاتولوژی آندومتر بود.

حجم نمونه بر اساس فرمول حجم نمونه و مقایسه میانگین در دو جامعه و با در نظر گرفتن مقادیر میانگین و انحراف معیار مطالعه گرابر و همکاران (۹)، توان آزمون $Z_{1-\beta} = 0/80$ و خطای نوع اول $\alpha = 0/05$ ، برابر با ۱۶۰ نفر در نظر گرفته شد.

قبل از شروع مطالعه، از زوجین رضایت آگاهانه و کتبی اخذ گردید. سپس مشخصات پایه زنان شامل: سن، سن همسر، علت ناباروری، اسپرموگرام، مدت ناباروری، تعداد فولیکول‌های ایجاد شده به‌دنبال درمان، تعداد تخمک‌های به‌دست آمده، تعداد جنین‌های تشکیل شده، تعداد جنین‌های انتقال یافته و نتایج درمان در چک‌لیست ثبت شد.

تمام زنان با یا بدون ساپرنش از روز دوم یا سوم سیکل قاعدگی، استرادیول به‌صورت خوراکی با دوز ۴-۶ میلی‌گرم را دریافت می‌نمودند و بعد از یک هفته، اولین سونوگرافی از طریق واژینال برای اندازه‌گیری ضخامت آندومتر انجام می‌شد. در صورت وجود ضخامت آندومتر ۷ میلی‌متر و بالاتر و نمای مناسب، افراد به‌طور تصادفی به گروه مداخله (کوتاه‌مدت) یا کنترل (روش معمول) تخصیص یافتند. در گروه مداخله، بعد از دریافت استرادیول به‌مدت ۸ روز و در گروه کنترل بعد از دریافت استرادیول (استرادیول والرات ۲ میلی‌گرم شرکت داروسازی ابوریحان) به‌مدت ۱۳ روز، پروژسترون (۵۰ میلی‌گرم یا فموژکس شرکت داروسازی ایران هورمون) شروع شد و در هر دو گروه، سطح استرادیول و پروژسترون در روز قبل از تجویز پروژسترون اندازه‌گیری شد. در هر دو گروه، روزانه ۲ عدد آمپول پروژسترون با دوز ۵۰ میلی‌گرم به‌صورت عضلانی به بیمار به‌مدت ۳-۵ روز برحسب شرایط جنین تجویز و سپس انتقال جنین در مرحله مورولا و بلاستوسیت انجام می‌گرفت. روند

یافته‌ها

معیار نمایش داده شدند. تمام تحلیل‌ها در سطح اطمینان ۹۵٪ انجام شد و میزان p کمتر از ۰/۰۵ - معنی‌دار در نظر گرفته شد.

در این مطالعه دو گروه مداخله و کنترل از نظر سن، مدت نازایی و تعداد IVF قبلی همسان بودند (جدول ۱).

جدول ۱- فراوانی متغیرهای دموگرافیک و پایه در زنان نابارور گروه مداخله و کنترل

متغیر	گروه مداخله (۷۰ نفر)	گروه کنترل (۷۰ نفر)	سطح معنی‌داری
کمتر از دیپلم	۱۴ (۲۰/۰)	۲۵ (۳۵/۷)	
دیپلم	۳۱ (۴۴/۳)	۲۹ (۴۱/۴)	۰/۰۷۶*
دانشگاهی	۲۵ (۳۵/۷)	۱۶ (۲۲/۹)	
سن (سال)	۳۲/۴±۵/۵	۳۲/۰±۶/۱	۰/۶۷۴**
مدت نازایی (سال)	۶/۷±۴/۵	۷/۸±۴/۹	۰/۱۸۴**
تعداد IVF قبلی	۱/۴±۰/۷	۱/۲±۰/۵	۰/۱۳۱**

* آزمون کای دو، ** آزمون تی دانشجویی، متغیرهای کمی بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

بین دو گروه مداخله و کنترل از نظر ضخامت آندومتر در زمان شروع پروژسترون ($p=۰/۰۰۸$) و سطح سرمی استرادیول هنگام انتقال جنین ($p=۰/۰۲۸$) تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد و از نظر نوع سیکل انتقالی با یا بدون ساپرش تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p=۰/۴۴۷$ و $p=۰/۳۱۵$) (جدول ۲).

جدول ۲- فراوانی ضخامت آندومتر، نوع سیکل انتقال جنین، فراوانی سیکل انتقال با و بدون ساپرش و سطح سرمی استرادیول و پروژسترون در زنان نابارور گروه مداخله و کنترل

پیامد	گروه	گروه مداخله (۷۰ نفر)	گروه کنترل (۷۰ نفر)	سطح معنی‌داری
ضخامت آندومتر شروع استرادیول (میلی‌متر)	۳/۱±۰/۳	۳/۱±۰/۳	۳/۲±۰/۷	۰/۱۷۲*
ضخامت آندومتر شروع پروژسترون (میلی‌متر)	۹/۳±۱/۴	۹/۳±۱/۴	۸/۸±۰/۹	۰/۰۰۸*
سیکل انتقال با ساپرش (با آگونیست)	۴۹ (۷۰/۰)	۴۹ (۷۵/۷)	۵۳ (۷۵/۷)	۰/۴۴۷**
سیکل انتقال بدون ساپرش (بدون آگونیست)	۲۱ (۳۰/۰)	۲۱ (۳۰/۰)	۱۷ (۲۴/۳)	۰/۳۱۵**
سطح سرمی استرادیول (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۲۸۵/۷±۲۸۷/۱	۲۸۵/۷±۲۸۷/۱	۴۴۳/۵±۳۵۴/۳	۰/۰۲۸*
سطح سرمی پروژسترون (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱۷/۹±۸/۱	۱۷/۹±۸/۱	۴/۳±۹/۳	۰/۱۶۷*

* آزمون تی دانشجویی، ** آزمون کای دو، متغیرهای کمی بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

شانس بارداری شیمیایی و بالینی در بیماران گروه مداخله به ترتیب ۲/۲ ($p=۰/۰۴۹$) و ۱/۴ ($p=۰/۱۵۴$) برابر گروه کنترل بود. بین بیماران گروه کوتاه‌مدت و گروه طولانی‌مدت بر اساس نحوه آماده‌سازی سیکل از نظر بارداری بالینی ($p=۰/۱۵۴$)، حاملگی خارج رحمی ($p=۰/۲۹۳$) و سقط کمتر از ۲۰ هفته ($p=۰/۲۹۳$) تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۳).

جدول ۳- فراوانی پیامدهای بارداری در زنان نابارور گروه مداخله و کنترل

پیامد حاملگی	گروه مداخله (۷۰ نفر)	گروه کنترل (۷۰ نفر)	سطح معنی‌داری	OR (%۹۵ CI)
بارداری شیمیایی	۲۲ (۳۱/۴)	۱۲ (۱۷/۱)	۰/۰۴۹	۱/۱۰ (۰/۹۵-۲/۵)
بارداری بالینی	۱۹ (۲۷/۱)	۱۲ (۱۷/۱)	۰/۱۵۴	۱/۴۰ (۰/۸۵-۲/۲)
حاملگی خارج رحمی	-	۲ (۲/۹)	۰/۲۹۳	۰/۴۹ (۰/۴۲-۰/۵۸)
سقط کمتر از ۶ هفته	۲ (۲/۹)	۲ (۲/۹)	۱/۰۰	۱/۰ (۰/۳۷-۲/۷۰)
سقط کمتر از ۲۰ هفته	۴ (۵/۷)	۲ (۲/۹)	۰/۲۹۳	۱/۵۱ (۰/۴۸-۴/۷۷)

* آزمون کای دو، اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

تفاوت آماری معنی‌دار بود. هرچند تفاوت حاملگی بالینی از نظر آماری معنی‌دار نبود، با این حال از نظر بالینی حائز اهمیت است. همچنین، میانگین سطح سرمی استرادیول در زنانی که حاملگی موفق داشتند، کمتر بود.

یکی از فاکتورهای قابل تعدیل در سیکل مصنوعی انتقال جنین‌های فریز شده، سطح استرادیول است. در فاز فولیکولار، سطح کافی استرادیول برای ضخامت مطلوب آندومتر و لانه‌گزینی صحیح ضروری است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح استرادیول و طول مدت درمان بیشتر آن ممکن است بر پیامد بارداری تأثیر منفی داشته باشد. مطالعات اندکی به بررسی طول مدت تجویز استروژن قبل از انتقال جنین‌های فریز شده بر پیامد بارداری پرداخته‌اند. در مطالعه سانکارا و همکاران (۲۰۱۱) که بر روی ۱۹۰۰ زن نابارور که تحت انتقال جنین‌های فریز شده قرار گرفته بودند؛ انجام شد، تجویز استروژن به مدت بیش از ۲۰ روز قبل از GnRH agonist به‌طور معنی‌داری شانس حاملگی بالینی را کاهش داده بود (۱۰). در مطالعه فریتز و همکاران (۲۰۱۷) در آمریکا، در بررسی سطح استرادیول ۱۱۰ سیکل از ۹۵ زن، متوسط سطح استرادیول در زنانی که حاملگی موفق یا تولد زنده داشتند، به‌طور معنی‌داری کمتر بود (۱۱). نتایج مطالعه حاضر از این نظر که افزایش سطح استرادیول با شانس حاملگی کمتر مرتبط می‌باشد با یافته‌های مطالعات سانکارا و همکاران و فریتز و همکاران مطابقت دارد.

نتایج مطالعات حیوانی نیز نشان داده است که سطح استرادیول باید در محدوده پایین برای افزایش شانس پذیرش آندومتر باقی بماند و افزایش آن برای پذیرش آندومتر می‌تواند مضر باشد (۱۲). بر اساس یافته‌های

در گروه مداخله ۴۹ نفر (۷۰٪) با ساپرنش یا آگونیست و ۲۱ نفر (۳۰٪) بدون ساپرنش بودند. بر اساس نتایج آزمون کای دو، در زنان با و بدون ساپرنش فراوانی بارداری شیمیایی به ترتیب ۳۴/۷٪ و ۲۳/۸٪ (p=۰/۳۶۹) و بارداری بالینی ۳۰/۶٪ و ۱۹/۱٪ بود (p=۰/۳۱۹).

در گروه کنترل، ۵۳ نفر (۷۵/۷٪) با ساپرنش یا آگونیست و ۱۷ نفر (۲۴/۳٪) بدون ساپرنش بودند که بر اساس نتایج آزمون کای دو، در زنان با و بدون ساپرنش فراوانی بارداری شیمیایی به ترتیب ۲۲/۶٪ و ۱۱/۸٪ (p=۰/۴۹۲) و بارداری بالینی ۱۱/۳٪ و ۱۱/۸٪ بود (p=۰/۱۵۴).

بر اساس آزمون تی تست، در گروه مداخله و کنترل میانگین سطح سرمی استرادیول هنگام انتقال جنین در زنانی که حاملگی بالینی مثبت و منفی داشتند ۲۸۵/۷±۲۸۷/۱ در برابر ۴۴۳/۵±۳۵۴/۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر، میانگین سطح سرمی استرادیول هنگام انتقال جنین در زنانی که حاملگی شیمیایی مثبت و منفی داشتند ۲۹۴/۷±۲۸۱/۳ در برابر ۴۴۵/۵±۳۸۵/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر و میانگین ضخامت آندومتر در زمان شروع پروژسترون در زنان ناباروری که حاملگی بالینی مثبت و منفی داشتند ۹/۳±۱/۴ در برابر ۸/۸±۰/۹ میلی‌متر بود که در همه مقایسه‌ها سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ و تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود.

بحث

در این مطالعه بیماران که از پروتکل کوتاه‌مدت دریافت استرادیول در آماده‌سازی آندومتر در سیکل انتقال جنین فریز استفاده کردند، شانس بارداری شیمیایی و بارداری بالینی بیشتری در مقایسه با پروتکل طولانی‌مدت دریافت استرادیول داشتند که در بارداری شیمیایی

مطالعات بالینی انجام شده توسط فورمن و همکاران (۱۹۸۸) (۱۳) و ارسلان و همکاران (۲۰۰۷) (۱۴) در ایالات متحده، افزایش سطح استرادیول با پیش‌آگهی ضعیف بارداری همراه است. میزان استرادیول بیش از حد فیزیولوژیک در طول تحریک کنترل شده تخمدان‌ها (COS) می‌تواند یک محیط رحمی غیرنرمال پس از لانه‌گزینی ایجاد کند که در نتیجه منجر به تشکیل جفت غیرطبیعی و یا اختلال در آنژیوژنز گردد که با عوارض نامطلوب مادر و جنینی مانند پره‌اکلامپسی، وزن کم هنگام تولد^۲ و کوچک برای سن حاملگی^۳ همراه است (۱۵، ۱۶). افزایش غیرطبیعی سطح استرادیول در سه ماهه اول بارداری می‌تواند جریان خون به جفت را مختل کرده و منجر به محدودیت رشد جنین گردد (۱۷). همچنین مجموعه‌ای از شواهد در حال رشد نشان داده است که سطح استرادیول بیش از حد فیزیولوژیک در طول تحریک بیش از حد تخمدان کنترل شده^۴ می‌تواند منجر به کاهش جریان خون آندومتر شود.

در مطالعه هو و همکاران (۲۰۱۴) که با هدف تعیین ارتباط بین افزایش سطح استرادیول در زمان تزریق hCG با افزایش آن در سه ماه اول بارداری و پیامد بارداری انجام شد؛ میانگین سطح سرمی استرادیول با حاملگی تک‌قلویی در زنان ناباروری که با روش IVF و جنین تازه باردار شده بودند نسبت به بارداری با جنین فریز ذوب شده و بارداری طبیعی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود و با سطح استرادیول در روز تزریق hCG همبستگی مثبت و معنی‌داری داشت (۱۸).

در مقابل، نیو و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه خود نشان دادند که سطح استرادیول نمی‌تواند یک فاکتور پیشگویی کننده مناسب برای پیامد حاملگی در انتقال جنین فریز شده باشد (۱۹). در مطالعه گذشته‌نگر لیو و همکاران (۲۰۱۷) در چین بر روی ۴۲۶ سیکل از انتقال جنین، بین موفقیت بارداری با سطح سرمی استرادیول و پروژسترون در روز قبل از انتقال آندومتر و پس از انتقال جنین ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۲۰). همچنین،

در مطالعه سخون و همکاران (۲۰۱۹) که به‌منظور تعیین طول مدت استرادیول بر پیامد بارداری بر روی ۱۳۴۹ بیمار کاندید IVF با جنین فریز شده اتولوگ، تحت درمان با استروژن و پروژسترون به منظور آمادگی آندومتر انجام شد، طول مدت استروژن بر روی میزان لانه‌گزینی، حاملگی بالینی، سقط زودرس یا تولد زنده مؤثر نبود (۸). در مطالعه همگروهی حاج شفیعی‌ها و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۳۱۱ زن نازای تحت درمان با روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم انجام شد، بین نسبت سطح استرادیول بر پروژسترون با پیامد بارداری ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۲۱).

در مطالعه متاآنالیز هوانگ و همکاران (۲۰۱۵)، اضافه نمودن استرادیول به روش خوراکی، واژینال و تزریق پوستی با دوزهای متفاوت در مدت فاز لوتئال با افزایش پیامد بیماران تحت IVF/ICSI همراه نبود (۲۲). در مطالعه مرور ساختار یافته پینهیرو و همکاران (۲۰۱۷) از بین مطالعات متعدد بررسی شده، تنها نتایج یک مطالعه از افزایش میزان لانه‌گزینی، در افرادی که استرادیول همراه با پروژسترون برای حمایت از فاز لوتئال که برای تحریک تخمدان از پروتکل GnRH آنتاگونیست استفاده کردند، حمایت می‌کرد (۲۳)، اما نتایج مطالعه متاآنالیز ژانگ و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که اضافه کردن استروژن به پروژسترون در مقایسه با پروژسترون به‌تنهایی در حمایت از فاز لوتئال در بیماران کاندید IVF، شانس حاملگی را ۱/۶ برابر افزایش می‌دهد (۲۴). همانطوری که مشاهده می‌شود، نتایج مطالعات در این زمینه همسو نیستند. علت اختلاف نتایج مطالعات انجام شده ممکن است به‌دلیل زمان اندازه‌گیری استرادیول، روش تجویز استرادیول و یا جمعیت بیماران انتخاب شده باشد.

ضخامت آندومتر، یک فاکتور حیاتی برای موفقیت در IVF در سیکل‌های تازه و منجمد می‌باشد. در مطالعه حاضر بیمارانی که حاملگی موفق داشتند، میزان ضخامت آندومتر آن‌ها با تفاوت آماری معنی‌داری بیشتر از بیمارانی بود که حاملگی ناموفق داشتند. آستانه مورد قبول برای ضخامت آندومتر بین ۷-۹ میلی‌متر می‌باشد. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعات قبلی نیز

¹ Controlled ovarian stimulation

² Low birth weight

³ Small for Gestational Age

⁴ controlled ovarian hyperstimulation

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجویی دوره دستیاری رشته زنان، مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۱۴۰۱۰۱۲۳۳۲۱، کد کمیته اخلاق IR.UMSHA.REC.1399.219 و کد ثبت IRCT در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT20151123025202N8 می‌باشد. بدین‌وسیله از تمام کسانی که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

تعارض منافع

نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نمی‌باشد.

بیمارانی که ضخامت آندومتر بیشتری داشته‌اند، شانس حاملگی موفق در آن‌ها افزایش پیدا می‌کرد (۲۷-۲۵). از جمله محدودیت‌های حاضر می‌توان حجم نسبتاً کم بیماران بررسی شده و بررسی نکردن پیامد بارداری تا زایمان در بیماران و تأثیر آن بر جنین و نوزادان و مادران اشاره کرد که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی مورد توجه قرار بگیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد طول مدت درمان کمتر با استرادیول در آماده‌سازی آندومتر در سیکل انتقال جنین فریز با پیامدهای بهتر حاملگی همراه باشد، با این حال انجام مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بزرگ‌تر توصیه می‌شود.

منابع

1. Abarikwu SO, Onuah CL, Singh SK. Plants in the management of male infertility. *Andrologia* 2020; 52(3):e13509.
2. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Grgas-Bile C, Jukić T, Polona Mivšek A. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. *Acta Clinica Croatica* 2019; 58(3.):508-15.
3. Kazemijalilseh H, Tehrani FR, Behboudi-Gandevani S, Hosseinpanah F, Khalili D, Azizi F. The prevalence and causes of primary infertility in Iran: a population-based study. *Global journal of health science* 2015; 7(6):226.
4. Bellver J, Donnez J. Introduction: Infertility etiology and offspring health. *Fertility and sterility* 2019; 111(6):1033-5.
5. Totev T, Tihomirova T, Tomov S, Gorchev G. Assisted Reproductive Technologies and Ovarian Cancerogenesis. *Akusherstvo i Ginekologija* 2016; 55(2):42-4.
6. Wise J. Assisted reproductive technology has low complication risk, US data show. *BMJ: British Medical Journal (Online)* 2015; 350.
7. Bourdon M, Santulli P, Kefelian F, Vienet-Legue L, Maignien C, Pocate-Cheriet K, et al. Prolonged estrogen (E2) treatment prior to frozen-blastocyst transfer decreases the live birth rate. *Human Reproduction* 2018; 33(5):905-13.
8. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, Overbey J, Lee JA, Briton-Jones C, et al. Endometrial preparation before the transfer of single, vitrified-warmed, euploid blastocysts: does the duration of estradiol treatment influence clinical outcome?. *Fertility and Sterility* 2019; 111(6):1177-85.
9. Gruber I, Just A, Birner M, Lösch A. Serum estradiol/progesterone ratio on day of embryo transfer may predict reproductive outcome following controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization. *Journal of Experimental & Clinical Assisted Reproduction* 2007; 4(1):1-6.
10. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human reproduction* 2011; 26(7):1768-74.
11. Fritz R, Jindal S, Feil H, Buyuk E. Elevated serum estradiol levels in artificial autologous frozen embryo transfer cycles negatively impact ongoing pregnancy and live birth rates. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2017; 34:1633-8.
12. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003; 100(5):2963-8.
13. Forman R, Belaisch-Allart J, Fries N, Hazout A, Testart J, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertility and sterility* 1988; 49(1):118-22.
14. Arslan M, Bocca S, Arslan EO, Duran HE, Stadtmauer L, Oehninger S. Cumulative exposure to high estradiol levels during the follicular phase of IVF cycles negatively affects implantation. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2007; 24:111-7.

15. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2012; 97(6):1374-9.
16. Pereira N, Elias RT, Christos PJ, Petrini AC, Hancock K, Lekovich JP, et al. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Human reproduction* 2017; 32(7):1410-7.
17. Albrecht ED, Bonagura TW, Burleigh DW, Enders AC, Aberdeen GW, Pepe GJ. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. *Placenta* 2006; 27(4-5):483-90.
18. Hu XL, Feng C, Lin XH, Zhong ZX, Zhu YM, Lv PP, et al. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99(6):2217-24.
19. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary suppression: is it necessary?. *Journal of experimental & clinical assisted reproduction* 2008; 5:1-5.
20. Liu YF, Wang F, Huang GY, Mao XG. The relationship between the hormone levels before transplantation and the outcomes of hormone replacement therapy frozen embryo transfer. *Minerva Endocrinologica* 2017; 43(4):406-12.
21. Hagshafiha M, Yecta Z, Taghavi A, Kiarang N, Oshnouei S. Evaluation of serum estradiol/progesterone ratio on day of embryo transfer and it's effect on intra cytoplasmic sperm induction outcome. *Tehran University Medical Journal* 2013; 71(4).
22. Huang N, Situ B, Chen X, Liu J, Yan P, Kang X, et al. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 2015; 103(2):367-73.
23. Pinheiro LM, da Silva Cândido P, Moreto TC, Di Almeida WG, de Castro EC. Estradiol use in the luteal phase and its effects on pregnancy rates in IVF cycles with GnRH antagonist: a systematic review. *JBRA assisted reproduction* 2017; 21(3):247.
24. Zhang XM, Lv F, Wang P, Huang XM, Liu KF, Pan Y, et al. Estrogen supplementation to progesterone as luteal phase support in patients undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015; 94(8): e459.
25. Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between endometrial thickness and in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome. *International journal of fertility & sterility* 2013; 7(1):29-34.
26. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update* 2014; 20(4):530-41.
27. Liao S, Wang R, Hu C, Pan W, Pan W, Yu D, et al. Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12,991 fresh IVF cycles. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2021; 21(1):1-3.