

Research Paper

Evaluating of the Pregnancy Rate of Freezing Embryo Transfer in the Presence or Absence of GnRH Agonist



*Leila Naserpoor¹ , Katayoun Berjis¹ , Rahil Jannatifar¹ 

1. Department of Reproductive Biology, Academic Center for Education, Culture and Research, Qom, Iran.



Citation: Naserpoor L, Berjis K, Jannatifar R. [Evaluating of the Pregnancy Rate of Freezing Embryo Transfer in the Presence or Absence of GnRH Agonist (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 23(6):818-827. <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.6.6127.1>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.6.6127.1>



Article Info:

Received: 01 Mar 2020

Accepted: 22 Jul 2020

Available Online: 01 Feb 2021

Keywords:

Endometrium, GnRH, Embryo implantation, Embryo freezing

ABSTRACT

Background and Aim Applying Assisted Reproductive Technologies (ARTs) is increasing. A critical step in ART is the frozen embryo transfer, in which the endometrium thickness has great significance in the outcome. In this case, the frozen embryo will be transferred during the next cycle. There are several ways to prepare an endometrium for transmitting embryos; however, choosing the best method remains debated. The present study aimed to evaluate the pregnancy rate of frozen embryo transfer in the presence or absence of GnRH agonists.

Methods & Materials A retrospective analysis was conducted on 146 consecutive patients attending Qom's infertility treatment center from 2015 to 2017; these subjects were candidates for the transfer cycle of the frozen-thawed embryo and randomly assigned to receive either protocol with or without GnRH agonist. Clinical features, implantation rate, pregnancy rate (chemical & clinical), and abortion rate were assessed.

Ethical Considerations This study was approved by the Research Ethics Committee of the Academic Center for Education, Culture, and Research of Mashhad University (Code: IR.ACECR.JDM.REC.1398.001).

Results There was no significant difference in baseline and clinical characteristics, implantation rate, pregnancy rate (chemical & clinical), and abortion rate between the study groups of endometrial preparations with or without GnRH agonist ($P < 0.05$).

Conclusion In this study, pregnancy outcome was similar in both study groups; thus, this method is recommended as an endometrial preparation without GnRH agonist.

Extended Abstract

1. Introduction

In Assisted Reproductive Technologies (ARTs), if there are multiple embryos, the freezing method is used for excess embryos [1, 2]. The golden time of implantation in the uterus is less than 48 hours [3, 4]. The estrogen and progesterone hormones lead to embryo implantation by proliferation and

changes in the endometrium of the uterus [5, 6]. Various methods exist for preparing the endometrium to transfer the freezing embryo. The most prevalent approach is to exogenously use estrogen and progesterone with or without using GnRH agonists [7-10]. Considering the difficulty of injection and the cost of using GnRH agonists, researchers suggest using the method without GnRH [11]. Besides, it has a shorter treatment duration and presents a higher or equal success rate, compared to cycles with GnRH [12, 13]. Ac-

* Corresponding Author:

Leila Naserpoor

Address: Department of Reproductive Biology, Academic Center for Education, Qom, Iran.

Tel: +98 (912) 3463922

E-mail: leilanasery48@gmail.com

cordingly, the present study aimed to compare the results of using the two methods to prepare the endometrium.

2. Materials and Methods

This retrospective case-control study was performed on 146 infertile couples referring to the Infertility Treatment Center of the Academic Center for Education, Culture, and Research of Qom University, Qom, Iran from 2013 to 2015. The records of individuals who were candidates for the freezing embryo transfer cycle were reviewed in two treatment cycle groups of with and without GnRH agonist. In the first group, GnRH suppressors were used; 0.5 cc/day of GnRH agonist (Buserline Cinagen, Iran) initiated from the 19th day of the previous menstrual cycle. Subsequently, with the patient's visit on the third day of menstruation, the agonist dose was reduced by half and estradiol 2 tablets daily were administered for 4 days. The next dose of estradiol was determined according to the conditions of the endometrium. When the endometrium was 7-9 mm thick, the patient was intramuscularly given 2 progesterone injections daily, then the fetus was transferred. The second group of patients was referred to the clinic on the third day of menstruation. Consequently, after daily ultrasound monitoring, 6 mg estradiol valerate tablets were prescribed and the same procedure applied for the first group was performed for them. Clinical characteristics, implantation rate, pregnancy percentage (chemical & clinical), and abortion rate were evaluated in the research groups. $P < 0.05$ was considered significant.

3. Results

The present study was conducted on 146 patients who used frozen embryos. The Independent Samples t-test revealed no significant difference between the treatment groups with and without GnRH agonist concerning the age of patients, the duration of infertility, endometrial thickness, and the number of embryos transferred in the research groups (Table 1). The Independent Samples t-test data indicated

no significant difference in the mean age of patients between the study groups ($P=0.3$). The Independent Samples t-test results signified no significant difference in the mean duration of infertility between the study groups ($P=0.4$); the difference between the mean number of total embryos transferred was not significant between the study groups ($P=0.6$). The Independent Samples t-test data indicated no significant difference in the mean endometrial thickness between the research groups ($P=0.841$). Chi-squared test results revealed no significant difference in the frequency of embryo implants between the study groups treated with and without GnRH agonist ($P=0.387$). Chi-squared test data indicated no significant difference between the research groups in the number of chemical pregnancies ($P=0.482$). Chi-squared test results revealed no significant difference in the number of chemical pregnancies between the study groups treated with and without GnRH agonist ($P=0.584$). Eventually, Fisher's Exact test data demonstrated no significant difference in the frequency of abortion between the two There was no significant difference between the study groups ($P=0.681$) (Table 2).

4. Discussion and Conclusion

Transfer cycles of frozen embryos require careful coordination between endometrial preparation and embryonic development [14]. Infertility treatment centers implement various approaches to prepare the endometrium for frozen embryo transfer [15]. The present research results reflected no significant difference between the study groups concerning demographic characteristics (female' age). Furthermore, no significant difference was observed in endometrial thickness on the day of embryo transfer and the number of embryos transferred between the study groups. The obtained data signified no significant difference between implantation rate and pregnancy rate [chemically positive (β -HCG) & clinical] in the study groups with or without GnRH agonist use. Considering the faster and easier effects as well as lower cost and drug consumption, and less ad-

Table 1. Comparing the clinical and baseline characteristics between GnRH agonist and non-GnRH agonist treatment groups

Characteristic	Mean \pm SD		P
	GnRH Agonist Treatment Group (n: 74)	Non-GnRH Agonist Treatment Group (n: 74)	
Age, y	36 \pm 7.6	35.7 \pm 7.6	0.321
The duration of infertility	5.9 \pm 6.1	5.7 \pm 6.1	0.451
Endometrial thickness (mm)	8.2 \pm 1.3	8.4 \pm 1.7	0.841
Number of transferred embryos (n)	3 \pm 0.8	3.1 \pm 0.6	0.612

Table 2. Pregnancy rate of frozen embryo transfer between GnRH agonist and non-GnRH agonist treatment groups

Characteristic	No. (%)		P
	GnRH Agonist Treatment Group	Non-GnRH Agonist Treatment Group	
Implantation rate	23 (24.7)	28 (36.1)	0.387
Chemical-based pregnancy	22 (22.1)	26 (30.7)	0.482
Clinical-based pregnancy	19 (21.3)	22 (26.1)	0.582
Abortion rate	2 (1.1)	4 (3.6)	0.681

verse effects generated by the medications, and of course, greater satisfaction among patients not using GnRH, cycles without GnRH agonists cycles are more feasible and faster. They also provide a better estimate of the day of transfer and reduce costs. Furthermore, several studies applied different GnRH types and provided no evidence that their effects on pregnancy [16, 17]. The incidence of abortion before 6 weeks was similar in both study groups; in both research groups, there was also no significant difference before 20 weeks. Our results were in line with those of a study conducted in 2014 [18] reporting no significant difference in the rate of abortion in both groups.

In this study, pregnancy outcome was similar in both study groups; thus, this method is recommended as an endometrial preparation without GnRH agonist.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Academic Center for Education, Culture, and Research of Mashhad (Code: IR.ACECR.JDM.REC.1398.001).

Funding

This study was funded by the Academic Center for Education, Culture, and Research of Qom, Qom.

Authors' contributions

Conceptualization: Leila Naserpour; Research and sampling: Katayoun Borjis, Leila Naserpour; Data analysis: Raheel Janatifar, Leila Naserpour.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

We want to thank The Research Deputy of the Academic Center for Education, Culture, and Research of Qom for their cooperation in conducting this project.

مقاله پژوهشی

ارزیابی میزان حاملگی حاصل از انتقال جنین‌های فریزی در حضور و عدم حضور آگونیست GnRH

*لیلا ناصرپور^۱، کتابون برجیس^۱، راحیل جنتی‌فر^۱

۱. گروه پژوهشی بیولوژی تولید مثل، جهاد دانشگاهی، قم، ایران.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۱ اسفند ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۱ مرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۳ بهمن ۱۳۹۹

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از روش‌های کمک باروری (ART) در سال‌های اخیر روند افزایشی داشته است. در استفاده از روش‌های کمک باروری، در صورت آماده نبودن ضخامت اندومتر رحم، انتقال جنین انجام نمی‌شود. در این صورت جنین، فریز شده و در چرخه‌های بعدی از جنین فریزی استفاده می‌شود. روش‌های مختلفی برای آماده‌سازی آندومتر جهت انتقال جنین فریزی وجود دارد که انتخاب بهترین روش هنوز مورد بحث است. هدف از این تحقیق ارزیابی میزان بارداری حاصل از انتقال جنین‌های فریز شده در حضور و عدم حضور آگونیست GnRH است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش توصیفی گذشته‌نگر در سال‌های ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۵ روی ۱۴۶ زوج نابارور مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری جهاد دانشگاهی قم انجام شد. پرونده افرادی که نامزد چرخه انتقال جنین فریزی بودند و در دو گروه چرخه درمانی با استفاده و بدون استفاده از آگونیست GnRH قرار گرفته بودند، بررسی شد. خصوصیات بالینی، میزان لانه‌گزینی، درصد بارداری (شیمیایی و کلینیکی) و میزان سقط در هر دو گروه بررسی شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه در کمیته پژوهشی جهاد دانشگاهی مشهد با کد R.ACECR.JDM.REC.1398.001 به ثبت رسیده است.

یافته‌ها: در این مطالعه تفاوت معناداری در خصوصیات پایه و بالینی، میزان لانه‌گزینی، درصد بارداری (شیمیایی و کلینیکی) و میزان سقط بین دو گروه آماده‌سازی آندومتر با استفاده از آگونیست GnRH و بدون استفاده از آگونیست GnRH مشاهده نشد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: در این تحقیق نتیجه بارداری در هر گروه مشابه بود و با توجه به اینکه در روش آماده‌سازی آندومتر بدون آگونیست GnRH هزینه و مدت زمان کمتری صرف می‌شود و سختی تزریق از بین می‌رود؛ بنابراین این روش به عنوان روش پیشنهادی توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها:

آماده‌سازی آندومتر، GnRH، لانه‌گزینی جنین‌های فریزی

مقدمه

امروزه در روش‌های کمک باروری^۱ بعد از عمل لقاح گامت‌های نر و ماده، جنین‌های متعددی تولید و از روش ذخیره‌سازی انجمادی برای جنین‌های مازاد استفاده می‌شود [۱، ۲]. از موارد نیاز به ذخیره‌سازی جنین‌ها می‌توان به نگهداری جنین‌ها در زمان انتقال مناسب‌تر، جلوگیری از چندقلوایی و کسب نتایج موفق‌تر بعد از برگشت فیزیولوژی رحم به چرخه طبیعی اشاره کرد [۳].

در افراد نابارور، لانه‌گزینی موفق جنین به هماهنگی بین رشد جنین و آمادگی آندومتر برای پذیرش جنین بستگی دارد. درحقیقت زمان طلایی لانه‌گزینی در رحم، که در آن زمان رحم

1. Assisted Reproductive Techniques

* نویسنده مسئول:

لیلا ناصرپور

نشانی: قم، جهاد دانشگاهی، گروه پژوهشی بیولوژی تولید مثل.

تلفن: ۳۴۶۳۹۲۲ (۹۱۲) ۰۹۸

پست الکترونیکی: leilanasery48@gmail.com

بیشترین حالت پذیرایی از رویان را دارد، بیش از ۴۸ ساعت طول نمی‌کشد و بعد از آن میزان بارداری و میزان پذیرش رحم کاهش می‌یابد [۴، ۵]. اگرچه روند تنظیم لانه‌گزینی به وضوح مشخص نیست، اما مشخص شده است که هورمون‌های استروئیدی استروژن و پروژسترون با تکثیر و تغییرات مختلف در آندومتر رحم منجر به یک حالت موقت در پذیرش رحم می‌شود [۶، ۷].

روش‌های مختلفی برای آماده‌سازی آندومتر جهت انتقال جنین فریزی وجود دارد. روش متداول استفاده از استروژن و پروژسترون به صورت آگروژن است که به دو روش قابل انجام است. یک روش، استفاده از GnRH آگونیست و روش دیگر عدم استفاده از GnRH آگونیست است [۸-۱۰]. پروتکل معمول، استفاده از بوسرلین زیرجلدی در یک دوره ۴۵ روزه همراه با مصرف خوراکی استرادیول است (پروتکل استفاده از GnRH) [۱۱].



ناباروری، پروتکل لقاح آزمایشگاهی اولیه، علت فریز جنین، نوع ناباروری اولیه یا ثانویه، ضخامت آندومتر روز انتقال جنین و طول مدت چرخه درمان تا روز انتقال جنین بود. در گروه اول که از سرکوب‌کننده‌های GnRH استفاده شد، روزانه ۰/۵ cc/day آگونیست (buserline cinagen Iran) GnRH از روز نوزده قاعدگی چرخه قبل شروع شده و با مراجعه بیمار در روز سوم قاعدگی دُز آگونیست به نصف کاهش داده شد و همزمان قرص استرادیول ($aburaihan, Iran, mg^2$) روزانه دو عدد به مدت چهار روز و سپس روزانه سه عدد به مدت چهار روز تجویز شد.

اولین سونوگرافی مونیورینگ در روز یازده قاعدگی انجام شد و بر حسب شرایط بیمار، دُز داروی بعدی و سونوگرافی‌های کنترل انجام پذیرفت.

زمانی که ضخامت آندومتر به ۷-۹ میلی‌متر می‌رسید، روزانه دو عدد آمپول پروژسترون ($aburaihan, Iran, fertigest 50mm$) به صورت عضلانی به بیمار طی سه تا پنج روز بر حسب شرایط جنین تجویز و سپس انتقال جنین انجام می‌گرفت.

در گروه دوم بیمارانی که بدون استفاده از آگونیست GnRH، آماده‌سازی آندومتر انجام گرفت، مراجعه این افراد روز سوم قاعدگی بود و پس از پایش سونوگرافی روزانه ۶ میلی‌گرم قرص استرادیول والرات ($aburaihan, Iran, mg^2$) به مدت یک هفته برای بیمار تجویز شده و سپس دُز قرص مصرفی به ۸ میلی‌گرم افزایش یافت.

پایش سونوگرافی در روز یازده چرخه انجام پذیرفت و در صورتی که آندومتر به ۷-۹ میلی‌متر می‌رسید، ادامه کار مشابه پروتکل گروه اول انجام شد. برگشت جنین‌ها از انجماد دو روز بعد از تزریق پروژسترون انجام شد. فقط جنین‌هایی که با کمتر از ۵۰ درصد فراگمنتاسیون منتقل شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

انتقال جنین با دستگاه کاتر لایوتکت ساخت کشور آلمان انجام شد. تست خون بارداری سرم دو هفته پس از انتقال جنین به روش آلفا با دستگاه ویداس بررسی و اگر تست HCG β خون مثبت می‌شد، بارداری شیمیایی تلقی شده و تزریق پروژسترون و مصرف استرادیول تا هفته یازده بارداری ادامه داده می‌شود.

بارداری بالینی با مشاهده ساک حاملگی و مثبت شدن ضربان قلب دو هفته پس از مثبت شدن تست HCG β ، بارداری تأیید می‌شود. همه اطلاعات مربوط به پرونده بیماران در پرسش‌نامه ثبت شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و روش‌های آمار توصیفی استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ ملاک قضاوت آماری بود.

یافته‌ها

مطالعه حاضر روی ۱۴۸ بیمار، که از جنین فریز شده استفاده

حال با توجه به هزینه تزریق بوسرلین و نیز سختی تزریق، محققان پیشنهاد می‌کنند که از روش بدون GnRH جهت آماده‌سازی آندومتر برای چرخه‌های بعدی استفاده شود [۱۲]. در این روش طول مدت درمان کمتر است و همچنین استفاده از این روش (بدون GnRH آگونیست) ممکن است موفقیت بیشتر یا برابری نسبت به چرخه‌های قبلی با به‌کارگیری GnRH داشته باشد [۱۴، ۱۳].

برخی مطالعات، نتایج بهتر را بدون استفاده از آگونیست‌های GnRH گزارش کرده و برخی دیگر نتایج بدتری را نشان داده‌اند [۱۵، ۱۶]. با توجه به این اختلافات، مطالعه حاضر به منظور مقایسه نتایج روش‌های استفاده از آگونیست‌های GnRH و بدون استفاده از آگونیست‌های GnRH برای آماده‌سازی آندومتر است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی گذشته‌نگر از بیمارانی که از سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۵ به مرکز درمان ناباروری جهاد دانشگاهی قم مراجعه کرده‌اند، انجام گرفت. جمعیت و حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد (خطای ۵ درصد) و خطای آزمون ۰/۰۷ جهت رسیدن به اختلاف معنادار در میزان بارداری کلینیکی به اندازه ۲۰ درصد برای تعیین جمعیت نمونه از فرمول شماره ۱ استفاده شد.

۱.

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

حداقل نمونه ۱۲۵ است که در این جمعیت ۱۴۸ نمونه انتخاب و پرونده افراد بررسی شد.

این افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول بیمارانی بودند ($n=74$) که در آن‌ها آماده‌سازی آندومتر با استفاده از آگونیست GnRH و در گروه دوم ($n=74$) آماده‌سازی آندومتر بدون سرکوب‌کننده‌های GnRH انجام شده بود. معیار ورود به مطالعه، افرادی بودند که نیمی از جنین‌های فریزی آن‌ها طبق استانداردهای سازمان بهداشت جهانی دارای گرید A و B بودند و به دو گروه فوق تقسیم شدند.

در این مطالعه، معیارهای خروج از مطالعه عبارت‌اند از: خانم‌های بالای ۴۰ و زیر ۲۰ سال، خانم‌های دارای مارکر PCO، خانم‌های دارای سابقه اندومتریوز، افرادی که هیدروسالپنکس تأیید شده داشتند و کسانی که اختلالات رحمی مانند اشرمن و یا میوم با اثر فشاری داشتند و همچنین کسانی که دچار الیگواستنواسپریم شدید بودند.

جهت دسترسی به مندرجات پرونده از بیماران رضایت گرفته شد و کمیته اخلاق مرکز تحقیقات مشهد انجام طرح را مورد تأیید قرار داد. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، مدت

جدول ۱. مقایسه خصوصیات بالینی و پایه بین گروه درمان با آگونست HRnG و بدون درمان با آگونست HRnG

P	میانگین \pm انحراف معیار		فاکتور اندازه گیری شده
	بدون درمان با آگونست GnRH تعداد بیمار (۷۴)	درمان با آگونست GnRH تعداد بیمار (۷۴)	
۰/۳۲۱	۳۵/۷ \pm ۷/۶	۳۶ \pm ۷/۶	سن بیماران (سال)
۰/۴۵۱	۶/۱ \pm ۵/۷	۶/۱ \pm ۵/۹	مدت ناباروری (سال)
۰/۸۴۱	۸/۴ \pm ۱/۷	۸/۲ \pm ۱/۳	ضخامت آندومتر (میلی متر)
۰/۶۱۲	۳/۱ \pm ۰/۶	۳ \pm ۰/۸	تعداد جنین‌های انتقال یافته (تعداد)



جدول ۲. میزان بارداری انتقال جنین فریزی بین گروه درمان با آگونست GnRH و بدون درمان با آگونست GnRH

P	تعداد (درصد)		فاکتور اندازه گیری شده
	بدون درمان با آگونست GnRH	درمان با آگونست GnRH	
۰/۳۸۷	۲۸ (۳۶/۱)	۲۳ (۳۴/۷)	لانه‌گزینی (درصد)
۰/۴۸۲	۲۶ (۳۰/۷)	۲۲ (۳۲/۱)	بارداری شیمیایی (درصد)
۰/۵۸۲	۲۲ (۲۶/۱)	۱۹ (۲۱/۳)	بارداری کلینیکی
۰/۶۸۱	۴ (۴/۶)	۲ (۱/۱)	میزان سقط (درصد)



GnRH در تعداد بارداری شیمیایی مشاهده نشد ($P=0/584$) و در نهایت استفاده از تست دقیق فیشر مشخص کرد که اختلاف فراوانی مشاهده شده بین دو گروه درمان و بدون درمان با آگونست GnRH در سقط جنین تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهد ($P=0/681$) (جدول شماره ۲).

بحث

از زمان ابداع روش‌های باروری آزمایشگاهی سال‌ها می‌گذرد. با وجود پیشرفت‌هایی که در زمینه تحریک تخمک‌گذاری، بلوغ تخمک، باروری و تکامل جنین صورت گرفته، پیشرفت در زمینه لانه‌گزینی موفق جنین کمتر از انتظار بوده است [۱۷، ۱۸].

به نظر می‌رسد که کاهش موفقیت در لانه‌گزینی جنین می‌تواند مربوط به اختلال تکاملی آندومتر در اثر داروهای محرک تخمک‌گذاری باشد [۱۹، ۱۳]. با توجه به اینکه مهم‌ترین وظیفه آندومتر، ایجاد شرایط مناسب برای لانه‌گزینی جنین است، پروتکل‌های مختلفی برای آماده‌سازی آندومتر در یک چرخه انتقال جنین فریزی استفاده می‌شود [۲۰].

در واقع نتیجه‌گیری در هر چرخه انتقال جنین‌های فریز شده نیاز به هماهنگی دقیق بین آماده‌سازی آندومتر و رشد جنین دارد

کرده بودند، انجام شد. آزمون تی مستقل نشان داد که تفاوت معناداری بین دو گروه درمان با آگونست GnRH و بدون درمان با آگونست GnRH در صفات سن بیماران، مدت ناباروری، ضخامت آندومتر، تعداد جنین‌های انتقال یافته در دو گروه معنادار نیست (جدول شماره ۱).

آزمون تی مستقل نشان داد که اختلاف میانگین سن بیماران بین دو گروه معنادار نیست ($P=0/3$) و اختلاف میانگین مدت زمان نازایی مشاهده شده بین دو گروه معنادار نیست ($P=0/4$). این آزمون نشان داد که اختلاف میانگین تعداد کل جنین‌های انتقالی بین دو گروه معنادار نیست. ($P=0/6$) و اختلاف میانگین ضخامت آندومتر مشاهده شده بین دو گروه معنادار نیست ($P=0/841$).

آزمون آماری کای دو مشخص کرد که اختلاف فراوانی مشاهده شده بین دو گروه درمان و بدون درمان با آگونست GnRH در تعداد لانه‌گزینی جنین مشاهده نشد ($P=0/387$). آزمون آماری کای دو مشخص کرد که اختلاف فراوانی مشاهده شده بین دو گروه درمان و بدون درمان با آگونست GnRH در تعداد بارداری شیمیایی مشاهده نشد ($P=0/482$).

آزمون آماری کای دو مشخص کرد که اختلاف فراوانی مشاهده شده بین دو گروه درمان و بدون درمان با آگونست

[۲۱]. امروزه در مراکز درمان ناباروری روش‌های مختلفی جهت آماده‌سازی آندومتر جهت انتقال جنین فریزی استفاده می‌شود.

یکی از این روش‌ها، انتقال جنین فریزی در چرخه طبیعی خود بیمار است. به این صورت که فرد بدون استفاده از هیچ دارویی، زمانی که آندومتر به قطر و یا ضخامت مناسب جهت انتقال جنین رسید، جنین فریزی را انتقال می‌دهند. موفقیت این روش وابسته به تعیین دقیق زمان تخمک‌گذاری است که یکی از مشکلات استفاده از این روش بوده و الزام قاعدگی مرتب نیز از دیگر مشکلات این روش است [۲۲].

در چرخه‌های آماده‌سازی آندومتر بدون استفاده از آگونیست GnRH، استروژن باید در روز دوم تا سوم از چرخه قاعدگی استفاده شود، برای مهار تخمک‌گذاری، محققان پیشنهاد کردند که استرادیول با دوز بالا استفاده شود. این پروتکل بیشتر شبیه به شرایط فیزیولوژیک بدن، که برای آماده‌سازی ضخامت آندومتر است، بوده و در نتیجه جهت انتقال جنین مناسب‌تر است [۲۳، ۲۴].

در مطالعه حاضر، ما آماده‌سازی آندومتر را با استفاده از استروژن اگزون و تجویز آگونیست GnRH و روش بدون استفاده از آگونیست GnRH برای انتقال جنین‌های فریز شده مقایسه کردیم. بر اساس نتایج این مطالعه، خصوصیت جمعیت‌شناختی (سن خانم) تفاوت معناداری را بین دو گروه نشان نداد.

همچنین در این تحقیق تفاوت معناداری در ضخامت آندومتر در روز انتقال جنین و تعداد جنین‌های انتقالی بین هر دو گروه استفاده از آگونیست GnRH و بدون استفاده از GnRH مشاهده نشد. آنچه اهمیت دارد ضخامت آندومتر و کیفیت مناسب آندومتر در زمان انتقال جنین است و طول چرخه آماده‌سازی آندومتر تأثیری بر نتایج باروری ندارد.

در مطالعه‌ای که الدار جوا و همکاران روی خوک انجام دادند، نشان دادند که انتقال جنین فریز با پروتکل‌های آگونیست GnRH یا بدون GnRH تفاوتی ندارد [۲۵، ۲۶]. در مطالعه ما میزان لانه‌گزینی و درصد بارداری از نظر شیمیایی مثبت شدن (β HCG) و بالینی در هر دو گروه تفاوت معناداری وجود ندارد. در تأیید نتیجه فوق، مطالعاتی که انجام شده، نشان می‌دهد هیچ تفاوتی در بارداری بین بیمارانی که در چرخه‌های آگونیست GnRH یا بدون GnRH قرار گرفتند، وجود نداشت [۲۷، ۲۸].

نتایج ما همچنین نشان می‌دهد که چرخه‌های بدون آگونیست تأثیر مخربی بر لانه‌گزینی جنین ندارد. مطالعات قبلی نشان داده که بوسرلین با تأثیر مستقیم روی آندومتر رحم که دارای گیرنده‌های GnRH است، باعث افزایش ضخامت آندومتر رحم از طریق هیپرتروفی سلول‌ها می‌شود و هیپرتروفی سلول‌ها باعث افزایش ضخامت آندومتر شده و می‌تواند اثر مثبتی روی آماده‌سازی آندومتر داشته باشد [۲۵، ۲۹].

هیل و همکاران گزارش دادند که وقتی پروتکل هورمون مصنوعی یا آگونیست‌های GnRH با یک چرخه طبیعی برای انتقال جنین‌های مرحله بلاستوسیت مقایسه شدند، تفاوت معناداری در بارداری شیمیایی و بالینی وجود نداشت [۳۰].

مطالعات فعلی نتایج موفقیت‌آمیز چرخه‌ها را بدون استفاده از بوسرلین با میزان کارایی مشابه نشان داده است، اما با توجه به تأثیرات سریع‌تر، آسان‌تر و همچنین هزینه کمتر و مصرف کمتر دارو باعث می‌شود که میزان رضایت بیشتری بین بیماران بدون استفاده از GnRH ایجاد شود.

می‌توان نتیجه گرفت که آماده‌سازی آندومتر با استفاده از استروژن و بدون استفاده از آگونیست GnRH می‌تواند به همان اندازه با آگونیست GnRH در میزان حاملگی مؤثر باشد. با این حال، چرخه‌های بدون آگونیست‌های GnRH چرخه‌ها را آسان‌تر و سریع‌تر می‌کنند و تخمین بهتری از روز انتقال فراهم می‌کنند و همچنین هزینه‌ها را کاهش می‌دهند. این امر با رعایت بهتر در بیماران و میزان کمتر اثرات سوء دارو همراه است.

نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که هر دو پروتکل در چرخه جنین‌های فریز شده با یا بدون استفاده از GnRH در زنان از نظر میزان کاشت و بارداری به یک اندازه مؤثر است. همچنین چندین مطالعه که از انواع مختلف GnRH استفاده کردند، هیچ مدرکی مبنی بر اینکه نتایج مؤثر آن بر بارداری از لحاظ آماری معنادار باشد، وجود نداشت [۳۱]. رخداد سقط قبل از شش هفته در هر دو گروه مشابه بوده و همچنین در هر دو گروه قبل از بیست هفته هم تفاوت آماری نداشتند.

تحقیقی که در سال ۲۰۱۴ انجام شد [۳۲] نشان داد که نتایج ما با تحقیقات انجام‌شده در مورد درصد سقط جنین همسو بود که در میزان سقط در هر دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

آماده‌سازی آندومتر در چرخه‌های بدون سرکوب هیپوفیز به اندازه استفاده از پروتکل‌های مصنوعی استفاده از GnRH برای انتقال جنین‌های فریز شده در چرخه‌های انتقال جنین‌های فریز شده مؤثر است. این یافته‌ها از پروتکل بدون استفاده از ترکیبات GnRH آگونیست پشتیبانی می‌کنند تا از عوارض جانبی آگونیست‌های GnRH جلوگیری شود و میزان هزینه بیماران را به حداقل برساند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با پیروی از اصول اخلاق پژوهش در کمیته پژوهشی جهاد دانشگاهی مشهد با کد IR.ACECR.JDM.REC.1398.001 به ثبت رسیده است.

حامی مالی

این طرح با همکاری و هزینه مرکز تخصصی درمان ناباروری جهاد دانشگاهی قم انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

ایده، روش پژوهش و نمونه‌گیری: کتایون برجیس، لیلا ناصرپور؛ تحلیل داده‌ها، نگارش متن و بازبینی: لیلا ناصرپور، راحیل جنتی‌فر.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی مرکز جهاد دانشگاهی قم که در انجام این طرح همکاری کردند، سپاس‌گزاری می‌شود.

References

- [1] Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol.* 2000; 169(1-2):73-7. [DOI:10.1016/S0303-7207(00)00355-5]
- [2] Samsami A, Chitsazi Z, Namazi G. Frozen thawed embryo transfer cycles; A comparison of pregnancy outcomes with and without prior pituitary suppression by GnRH agonists: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2018; 16(9):587-94. [DOI:10.29252/ijrm.16.9.587] [PMID] [PMCID]
- [3] Kassab A, Sabatini L, Tozer A, Zosmer A, Mostafa M, Al-Shawaf T. The correlation between basal serum follicle-stimulating hormone levels before embryo cryopreservation and the clinical outcome of frozen embryo transfers. *Fertil Steril.* 2009; 92(4):1269-75. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.08.077] [PMID]
- [4] Salumets A, Suikkari AM, Mäkinen S, Karro H, Roos A, Tuuri T. Frozen embryo transfers: Implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2006; 21(9):2368-74. [DOI:10.1093/humrep/del151] [PMID]
- [5] El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008; 89(4):832-9. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.04.031] [PMID]
- [6] Check JH, Dietterich C, Graziano V, Lurie D, Choe JK. Effect of maximal endometrial thickness on outcome after frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 2004; 81(5):1399-400. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.01.020] [PMID]
- [7] Li S, Li Y. Administration of a GnRH agonist during the luteal phase frozen-thawed embryo transfer cycles: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(11):920-4. [DOI:10.1080/09513590.2018.1480714] [PMID]
- [8] Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Zohav E, Anteby EY, Nahum R. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: The role of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2008; 90(4):1294-6. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.10.022] [PMID]
- [9] Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: Ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15(2):84-90. [DOI:10.1016/j.tem.2004.01.009] [PMID]
- [10] Chau LTM, Tu DK, Lehert P, Dung DV, Thanh LQ, Tuan VM. Clinical pregnancy following GnRH agonist administration in the luteal phase of fresh or frozen Assisted Reproductive Technology (ART) cycles: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019; 3:100046. [DOI:10.1016/j.eurox.2019.100046] [PMID] [PMCID]
- [11] Horcajadas JA, Díaz-Gimeno P, Pellicer A, Simón C. Uterine receptivity and the ramifications of ovarian stimulation on endometrial function. *Semin Reprod Med.* 2007; 25(6):454-60. [DOI:10.1055/s-2007-991043] [PMID]
- [12] Eftekhar M, Dehghani Firouzabadi R, Karimi H, Rahmani E. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol. *Iran J Reprod Med.* 2012; 10(4):297-302. [PMID] [PMCID]
- [13] Eftekhar M, Rahmani E, Eftekhar T. Effect of adding human chorionic gonadotropin to the endometrial preparation protocol in frozen embryo transfer cycles. *Int J Fertil Steril.* 2012; 6(3):175-8. [PMID] [PMCID]
- [14] Lawrenz B, Samir S, Melado L, Ruiz F, Fatemi HM. Luteal phase serum progesterone levels after GnRH-agonist trigger-how low is still high enough for an ongoing pregnancy? *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(3):195-8. [DOI:10.1080/09513590.2017.1391204] [PMID]
- [15] Eldar-Geva T, Zylber-Haran E, Babayof R, Halevy-Shalem T, Ben-Cherit A, Tsafirir A, et al. Similar outcome for cryopreserved embryo transfer following GnRH-antagonist/GnRH-agonist, GnRH-antagonist/HCG or long protocol ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2007; 14(2):148-54. [DOI:10.1016/S1472-6483(10)60781-X]
- [16] Benmachiche A, Benbouhedja S, Zoghmar A, Boularak A, Humaidan P. Impact of mid-luteal phase GnRH agonist administration on reproductive outcomes in GnRH agonist-triggered cycles: A randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:124. [DOI:10.3389/fendo.2017.00124] [PMID] [PMCID]
- [17] Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet.* 2004; 21(12):437-43. [DOI:10.1007/s10815-004-8760-8] [PMID] [PMCID]
- [18] Mehrafza M, Zare Yousefi T, Saghati Jalali S, Nikpouri Z, Raoufi A, Hosseinzadeh E, et al. Comparison of pregnancy outcomes of frozen embryo transfers in women undergoing artificial endometrial preparation with and without short and long-acting gonadotropin releasing hormone agonists. *J Midwifery Reprod Health.* 2019; 7(4):1929-35. [DOI:10.1007/s10815-004-8760-8]
- [19] Basirat, Z, Esmailzadeh S, Jorsaraei, G, Firoozpour M, Abdolhashempour S. [Determining the best appropriate level of endometrial thickness in the outcome of intra-cytoplasmic sperm injection (Persian)]. *J Babol Univ Med Sci.* 2012; 14 (4):15-21. <http://jbums.org/article-1-4147-en.html>
- [20] Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(6):515-22. [DOI:10.1093/humupd/dmg045] [PMID]
- [21] Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2007; 88(2):432-7. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.12.010] [PMID]
- [22] Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: Some helpful considerations. *Braz J Biol.* 2002; 62(4A):609-14. [DOI:10.1590/S1519-69842002000400008] [PMID]
- [23] Suszka-Świtek A, Czekaj P, Pająk J, Skowronek R, Wrona-Bogus K, Plewka D, et al. Morphological and enzymatic changes caused by a long-term treatment of female rats with a low dose of gonadoliberein agonist and antagonist. *Med Sci Monit.* 2012; 18(8):BR315-330. [DOI:10.12659/MSM.883264] [PMID] [PMCID]
- [24] Song M, Liu C, Hu R, Wang F, Huo Z. Administration effects of single-dose GnRH agonist for luteal support in females undertaking IVF/ICSI cycles: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2020; 19(1):786-96. [DOI:10.3892/etm.2019.8251]
- [25] Jelodar G, Gholami S, Jafarpour F. Effect of GnRH on guinea pig endometrium at preimplantation stage. *Indian J Exp Biol.* 2007; 45:242-6. <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/5682>
- [26] Blom J, Tan L, Hughes L, Tekpetey F, Rafea BA. Serum estradiol level on the fifth day of ovarian stimulation in a GnRH antagonist protocol can predict pregnancy outcomes in IVF/ICSI. *Fertil Steril.* 2018; 110(4):e214. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.07.618]
- [27] Tan SL, Maconochie N, Doyle P, Campbell S, Balen A, Bekir J, et al. Cumulative conception and live-birth rates after in vitro fertilization with and without the use of long, short, and ultrashort regimens of the gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171(2):513-20. [DOI:10.1016/0002-9378(94)90291-7]

- [28] Bila JS, Vidakovic S, Radjenovic SS, Dokic M, Surlan L, Sparic R. Predictors of IVF/ICSI success following treatment of endometriosis as the cause of primary infertility. *Ginekol Pol.* 2018; 89(5):240-8. [DOI:10.5603/GPa2018.0042] [PMID]
- [29] Billig H, Furuta I, Hsueh AJ. Gonadotropin-releasing hormone directly induces apoptotic cell death in the rat ovary: Biochemical and in situ detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in granulosa cells. *Endocrinology.* 1994; 134(1):245-52. [DOI:10.1210/endo.134.1.8275940] [PMID]
- [30] Hill MJ, Miller KA, Frattarelli JL. A GnRH agonist and exogenous hormone stimulation protocol has a higher live-birth rate than a natural endogenous hormone protocol for frozen-thawed blastocyst-stage embryo transfer cycles: An analysis of 1391 cycles. *Fertil Steril.* 2010; 93(2):416-22. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.11.027] [PMID]
- [31] Azimi Nekoo E, Chamani M, Shahrokh Tehrani E, Hossein Rashidi B, Davari Tanha F, Kalantari V. Artificial endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with depot gonadotropin releasing hormone agonist in women with regular menses. *J Family Reprod Health.* 2015; 9(1):1-4. [PMID]
- [32] Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12:96. [DOI:10.1186/1477-7827-12-96] [PMID] [PMCID]