

بررسی نسبت استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین و تاثیر آن روی نتایج تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم

چکیده

معصومه حاج شفیعه^{۱*}

زهرا یکتا^۲، آرزو تقوی^۳

نازیلا کیارنگ^۴، سیما اشنونی^۵

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، گروه زنان و زایمان.

۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، گروه پزشکی اجتماعی.

۳- دانشجوی پزشکی

۴- پرستار بخش نازایی، درمانگاه زنان و نازایی کوثر

۵- مرکز تحقیقات بهداشت باروری

ارومیه، ایران. ۲ و ۳ و ۵- دانشگاه علوم پزشکی ارومیه،

ارومیه، ایران.

* نویسنده مسئول: ارومیه، خیابان کاشانی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری.

تلفن: ۰۴۴۱-۳۴۴۵۱۳۸

E-mail: mhajshafiha@gmail.com

مقدمه

بنا به دلایل مختلفی عده‌ای از زوجین نازا از روش‌های لقاح آزمایشگاهی برای حامله شدن استفاده می‌کنند ولی میزان لانه‌گزینی حتی با انتقال جنین‌های به ظاهر سالم هنوز کم است.^۱ فاکتورهای مختلفی می‌توانند سبب تغییر نتیجه درمان زوجین نازا به دنبال کاربرد روش‌های لقاح آزمایشگاهی گردند. یکی از این فاکتورها سطح

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۸/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۲۱

زمینه و هدف: از مشکلات عمده در موفقیت روش‌های لقاح آزمایشگاهی (IVF) در ایجاد بارداری، شکست لانه‌گزینی است که علت این مساله می‌تواند به‌طور عمده از پیامدهای اثرات استروژن و پروژسترون طی تحریک تخمک‌گذاری بر روی پذیرش آندومتر باشد. اگرچه نقش پروژسترون در لانه‌گزینی مراحل اولیه حاملگی نقش کلیدی است ولی نقش استرادیول در فار لوتال هنوز به‌خوبی مشخص نشده است. هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیر نسبت سطح استرادیول بر پروژسترون در روز انتقال جنین بر پیامدهای تکنیک تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) می‌باشد.

روش بررسی: در مطالعه هم‌گروهی حاضر ۳۱۱ نازای تحت درمان با روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم وارد مطالعه شدند. در روز انتقال جنین از بیماران، پنج میلی‌لیتر خون جهت تعیین میزان پروژسترون و استرادیول سرم گرفته شده و با استفاده از تکنیک "ELICA" Chemiluminescent اندازه‌گیری شده و بر اساس پیامد درمان مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی استرادیول به پروژسترون در روز انتقال جنین به ترتیب در دو گروه سقط شده/نشده و حامله شده/نشده به ترتیب ۳۲/۲۶±۲۳/۸۶، ۲۸/۱۷±۲۶/۵۰ و ۲۸/۵۸±۲/۴، ۳۶/۰۹±۴/۳۹ بود. تفاوت معنی‌داری بین نسبت سطح استرادیول به سطح پروژسترون در دو گروه با توجه به پیامد بارداری وجود نداشت (به ترتیب $P=0/5$ و $P=0/2$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر بیانگر عدم تاثیر نسبت سرمی استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین بر روی لانه‌گزینی و سقط در سیکل‌های تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم می‌باشد.

کلمات کلیدی: پروژسترون، انتقال جنین، داخل سیتوپلاسم، تزریق اسپرم.

استرادیول است که می‌تواند اثر مستقیم روی بلوغ اووسیت و یا جنین داشته باشد. سطح بالای استرادیول در فاز فولیکولار با افزایش برداشت تخمک قابل باروری همراه بوده است.^۲ تاثیر سطح بالای استرادیول بر نتیجه استفاده از فناوری‌های کمک به باروری هنوز قابل بحث است. در مطالعات انجام شده اثر مضر استرادیول بالا بر قدرت پذیرش آندومتر مطرح شده اما با این حال در برخی مطالعات این تاثیر منفی گزارش نشده است. نقش استرادیول در فاز فولیکولار شامل

در فاز لوتئال بهتر مشخص شده و نشان داده شده که لوتکتومی قبل از هفته‌ی هفت حاملگی در اغلب موارد منجر به سقط می‌گردد.^۵ پروژسترون سبب تبدیل آندومتر آماده شده با استرادیول به بافت ترشخی شده و محیطی آماده برای انتقال جنین به بافت رحم را فراهم می‌کند. اگرچه تحقیقات در مورد اثرات استرادیول و پروژسترون روی لانه‌گزینی انجام شده است ولی تحقیقات کمی در مورد سطح سرمی آن‌ها در اوایل فاز لوتئال وجود دارد. برای این که تغییرات طبیعی آندومتر رخ دهد، لازم است تحریک اولیه استرادیول متعاقب پروژسترون کامل گردد. علت اصلی شکست روش‌های لقاح آزمایشگاهی، تغییر در نسبت استرادیول به پروژسترون عنوان شده است. برخی معتقدند افزایش سطح استرادیول می‌تواند سبب شکست لانه‌گزینی گردد.^{۵-۷}

از طرف دیگر در مطالعه‌ای دیگر کاهش سطح استرادیول طی فاز میدلوتئال به دنبال سیکل‌هایی با مصرف Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) و Human Menopausal Gonadotrophin (HMG) با افزایش حاملگی ناموفق و کاهش میزان لانه‌گزینی توأم بود.^۸ از طرف دیگر مصرف پروژسترون در سیکل‌های خودبه‌خودی با افزایش دو تا سه برابر غلظت آن همراه است. اضافه کردن استرادیول به آن به سرعت سبب کاهش سطح پروژسترون می‌گردد. این نشان‌گر این است که مصرف استرادیول با میزان فیزیولوژیک می‌تواند اثرات سو روی عملکرد کورپوس لوتئوم داشته باشد. مکانیسم اثر مهاری استروژن روی ترشح پروژسترون مشخص نیست. یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر مهاری استرادیول روی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس است لذا ترشح Luteinizing Hormone (LH) را کاهش می‌دهد ولی وجود LH برای ادامه لوتوتروفیک ضروری است. نکته مهم این است که در سیکل‌های IVF، LH به‌طور طبیعی مهار می‌شود و مصرف Human Chorionic Gonadotropin (HCG) سبب تحریک لوتوتروفیک می‌گردد. مصرف استرادیول روی سطح HCG تأثیری ندارد. احتمال دارد در این سیکل‌ها استروژن اثر موضعی روی تخمدان داشته و اثر سیستمیک روی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس ندارد.^۹

مطرح شدن اندازه‌گیری سطح استرادیول در فاز لوتئال می‌تواند زودتر حاملگی کلینیکال را به دنبال استفاده از روش لقاح آزمایشگاهی مشخص نماید.^{۱۰} موفقیت تکنیک‌های کمک باروری با

پرولیفراسیون استروما، اپی‌تلیال، گلانولار عروق در بافت آندومتر مشخص و ثابت شده است.^۳

به علاوه استرادیول سبب سنتز پروتئین‌های خاص، فاکتور رشد، رسپتورهای استروژن و پروژسترون نیز می‌گردد. اگرچه نقش پروژسترون در لانه‌گزینی مراحل اولیه حاملگی نقش کلیدی است ولی نقش استرادیول در فاز لوتئال هنوز به‌خوبی مشخص نشده است.^۳

در پاسخ به ترشح استروژن و پروژسترون متوالی از تخمدان، آندومتر پرولیفره شده و سبب آمادگی آن برای لانه‌گزینی جنین می‌گردد. تغییرات عروق آندومتر شامل طویل (Elongation) و شاخه شاخه شدن عروق (Bronching) می‌باشد و دیلاتاسیون نیز به دنبال هماهنگی بین اعمال استروژن و پروژسترون رخ داده، که سبب خون‌رسانی مناسب به آندومتر برای پذیرش حاملگی می‌گردد. در زنان با نازایی بدون علت، واسکولاریته ساب‌آندومترال و آندومترال کاهش بارزی داشته است. محل اتصال آندومتر به میومتر غنی از رگ‌های خونی است و نقش عمده‌ای در لانه‌گزینی جنین دارد. اثرات استروژن و پروژسترون روی همودینامیک این منطقه تاکنون مطالعه نشده است. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) فاکتور عمده در نئواسکولاریزاسیون دستگاه تولیدمثل می‌باشد. این فاکتور از طریق رسپتورهای تیروزین کیناز عمل کرده و سبب پرولیفراسیون سلول‌های آندوتلیال و نفوذپذیری عروق می‌شود. حداکثر عمل آن در فاز میدلوتئال دیده می‌شود که می‌تواند بیان‌گر اهمیت عمل استروژن و پروژسترون در تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروق باشد.^۴

پروژسترون و استرادیول هر دو برای آماده کردن آندومتر جهت لانه‌گزینی بلاستوسیت و حاملگی موفق لازم هستند. در سیکل‌های به دنبال لقاح آزمایشگاهی به علت مصرف داروهای تحریک‌کننده تخمدان، تعداد فولیکول‌های رسیده بیشتری تشکیل شده، لذا سطح این هورمون‌ها می‌تواند در حد بالاتر از حالت فیزیولوژیک باشد. این افزایش سطح می‌تواند باعث نگرانی در مورد بروز اختلالات فاز لوتئال و تغییرات بافت رحمی گردد. استرادیول ابتدا سبب هیپرپلازی و هیپرتروفی سلول‌های اپی‌تلیال آندومتر می‌گردد. اما نقش آن در فاز لوتئال نامشخص است اگرچه نقش استرادیول در هماهنگی و لانه‌گزینی بلاستوسیت چندان مشخص نیست ولی نقش پروژسترون

لوله، سیگاری بودن، عدم تشکیل حداقل دو فولیکول رسیده به دنبال درمان، نداشتن جنین یا داشتن یک جنین، داشتن جنین‌های با گرید C یا پایین‌تر و سن بالای ۴۰ سال.

بعد از انتخاب بیماران به روش پروتکل طولانی‌مدت (Long protocol) تحت درمان با بوسرلین (Darou Pakhsh, Germany)، از روز ۲۱ سیکل قبلی (به شرط نداشتن کیست در سونوواژینال) به میزان ۰/۵ میلی‌گرم تزریق روزانه زیر جلدی قرار گرفتند، بعد از شروع خون‌ریزی (روز اول یا دوم خون‌ریزی)، مجدد سونوگرافی شدند، در صورت عدم تشکیل کیست تخمدان برای بیمار Human Menopausal Gonadotropin (HMG) یا Follicular Stimulation Hormone (FSH) تجویز شد و سوپرفکت با نصف دوز قبلی تا روز مصرف HCG ادامه یافت. بعد از رسیدن حداقل دو تا چهار فولیکول به قطر ۱۸ میلی‌متر (Human Chorionic Gonadotropin (HCG) عضلانی پنج تا ۱۰ هزار واحد تزریق شده ۳۴ تا ۳۶ ساعت بعد در اتاق عمل با استفاده از سونوگرافی واژینال تخمک‌ها برداشته و به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، بارور شده و ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از گرفتن تخمک، انتقال جنین به حفره رحم در هر دو گروه مورد بررسی انجام گرفت. برای ادامه فاز لوتئال آمپول پروژسترون (Darou Pakhsh, Iran) ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه از روز انتقال شروع شد و ۱۴ روز بعد انتقال جنین، β HCG چک شد. در صورت مثبت بودن نتیجه β HCG در دو هفته بعد بیمار سونوگرافی واژینال شده تا حاملگی بیمار تأیید گردد و در هفته هشت حاملگی جهت تشخیص حاملگی کلینیکال مجدد سونوگرافی شدند (جهت دیدن ضربان قلب جنین در سونوگرافی).

در روز انتقال جنین از بیماران پنج میلی‌لیتر خون جهت تعیین میزان پروژسترون و استرادیول سرم گرفته شد و به آزمایشگاه فرستاده شد. ارزیابی سطح سرمی هورمون پروژسترون و استروژن با استفاده از تکنیک Chemiluminescent (ECLIA) و با کیت‌های تشخیصی به ترتیب LIAISON Estradiol و LIAISON Progesterone (310420) و Diasorin, USA (310400) انجام شد. جواب نمونه‌ها جمع‌آوری و نگاه‌داری و در آخر نسبت سرمی استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین را در زنان حامله و غیر حامله و نیز زنان حامله‌ای که سقط کرده با زنان حامله‌ای که سقط نکرده‌اند را با هم مقایسه نمودیم. اطلاعات مرتبط با ویژگی‌های بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی در چک

توجه به هزینه مالی آن‌ها و مشکلات روحی و روانی متعاقب شکست آن‌ها اهمیت ویژه‌ای دارد، بنابراین هر گونه مطالعه‌ای که بتواند میزان موفقیت این روش‌ها را افزایش دهد، حایز اهمیت است. یکی از مشکلات عمده در موفقیت این روش‌ها شکست لانه‌گزینی است که از نشانه‌های مهم آن پذیرش آندومتر است و پذیرش آندومتر نیز تحت تاثیر هورمون‌ها می‌باشد. لذا از مهم‌ترین هورمون‌ها می‌توان به استروژن و پروژسترون اشاره کرد و چون هر دو این هورمون‌ها به صورت داروهای ارزان در دسترس هستند در صورت اثبات نقش مثبت آن‌ها می‌توان با تجویز دارو، به این بیماران هنگام تحریک تخمک‌گذاری میزان موفقیت این روش‌ها را افزایش داد. لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا نسبت سطح استرادیول بر پروژسترون در روز انتقال جنین را بررسی نموده و اثر آن را بر پیامدهای روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم بررسی نماییم.

روش بررسی

این مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر بر روی ۳۱۱ نفر از زنان نابارور تحت درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی کوثر بیمارستان شهید مطهری ارومیه در سال ۱۳۹۰ انجام شد. گروهی از بیماران نازایی مراجعه‌کننده به درمانگاه ناباروری کوثر بعد از تشخیص علت نازایی به دنبال معاینات و بررسی آزمایشات شامل آنالیز هورمونی (Hormone Analysis (H/A) و آنالیز اسپرم (S/A) Sperm Analysis و Hysterosalpingography (HSG) نوع درمان برای آن‌ها مشخص شد. بیماران با اندیکاسیون استفاده از فناوری‌های کمک به باروری وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه: بیماران نازایی کاندید استفاده از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم شامل بیماران مبتلا به نازایی با فاکتور مردانه شدید، نازایی بدون علت که به لقاح آزمایشگاهی مکرر جواب نداده‌اند، مشکلات تخمک‌گذاری که به چند دوره تحریک تخمک‌گذاری و تلقیح داخل رحمی مایع منی Intrauterine insemination (IUI) پاسخ نداده‌اند و نیز بیماران با مشکلات لوله و آندومتر یوز.

معیارهای خروج از مطالعه: وجود هیدروسالپنکس در یک یا دو

۱۱۵ نفر (۳۷٪) حامله شده و ۱۹۶ نفر (۶۳٪) حامله نشدند. در ۱۱۵ مورد حاملگی، ۱۸ مورد (۵/۸٪) سقط و پنج مورد (۱/۶٪) Ectopic (EP) دیده شد. از نظر علت نازایی در زنان حامله شده در ۱۱۳ مورد علت نازایی قید شده بود که عبارت بودند از، ۶۴ مورد (۵۶/۶٪) فاکتور مردانه، ۳۶ مورد (۳۱٪) عدم پاسخ به سه تا چهار سیکل IUI، هفت مورد (۶/۲٪) فاکتور لوله و اطراف آن، پنج مورد (۴/۴٪) مشکلات تخمک‌گذاری و یک مورد (۰/۹٪) سن بالا.

در زنان حامله نشده علت نازایی عبارت بودند از (لازم به ذکر است که در ۱۹۴ مورد علت نازایی قید شده بود)، ۹۴ مورد (۴۸/۴٪) فاکتور مردانه، ۷۰ مورد (۳۶/۱٪) عدم پاسخ به سه تا چهار سیکل IUI، ۱۸ مورد (۹/۳٪) فاکتور لوله و اطراف آن، ۱۰ مورد (۵/۲٪) فاکتور تخمک‌گذاری و در دو مورد (۱٪) سن بالا. با توجه به آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری بین علت نازایی و نتیجه ICSI دیده نشد $P=0/5$. مقایسه بقیه پارامترها بین دو گروه حامله شده و نشده در جدول ۲ آورده شده است. نتایج نشان‌گر این است که تفاوت آماری معنی‌داری بین سن، مدت نازایی، متوسط سطح FSH روز سوم پرئود، متوسط ضخامت آندومتر در روز مصرف HCG، متوسط تعداد تخمک به‌دست آمده، متوسط زمان انتقال جنین، متوسط فاصله زمانی بین گرفتن تخمک و انتقال جنین بین دو گروه حامله و غیرحامله دیده نشد ولی از نظر تعداد جنین منتقل شده و تعداد آمپول مصرفی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده شد.

لیست‌های بدون نام بیمار مربوطه ثبت گردید. در مطالعه حاضر مداخله‌ای در درمان بیماران صورت نگرفته و به بیماران توضیح داده شد که نمونه‌های خون گرفته شده می‌تواند در نتایج بعدی سیر درمان آن‌ها موثر باشد.

بعد از جمع‌آوری داده‌ها و همسان‌سازی متغیرهای مداخله‌گر در دو گروه مورد مطالعه، برای پاسخ به فرضیات تحقیق از آزمون Student's t-test و χ^2 استفاده شد. پارامترهای زیر بین دو گروه حامله و غیرحامله مورد مقایسه قرار گرفت که عبارت بودند از: سن، مدت نازایی، علت نازایی، سطح FSH روز سوم، متوسط تعداد گنادوتروپین مصرفی، متوسط تعداد تخمک به‌دست آمده، متوسط تعداد جنین انتقال داده شده، متوسط ضخامت آندومتر در روز مصرف HCG و روز انتقال جنین بر اساس سیکل قاعدگی و فاصله زمانی گرفتن تخمک تا انتقال جنین. تجزیه و تحلیل داده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ انجام شده و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ ملاک قضاوت خواهد بود.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر هم‌گروهی از ۳۱۱ نفر از زنان نابارور تحت درمان به روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی مورد ارزیابی قرار گرفتند. از ۳۱۱ بیمار مورد بررسی،

جدول ۱: مقایسه خصوصیات دموگرافیک و ویژگی‌های بالینی بیماران مورد مطالعه

متغیر	نتیجه حاملگی	بیماران حامله شده	بیماران حامله نشده	P*
سن (سال)	۲۹/۵۴±۴/۹	۳۰/۶۱±۵/۴	۰/۰۸	
مدت نازایی (سال)	۶/۴۱±۳/۸	۶/۸۴±۴/۳	۰/۳۸	
سطح FSH	۶/۶۸±۵/۹۲	۵/۵۶±۴/۷۱	۰/۱۱	
تعداد آمپول مصرفی	۲۷/۴۳±۱۲/۱۳	۳۵/۲۳±۱۷/۱۳	۰/۰۰۱	
ضخامت آندومتر روز مصرف HCG	۹/۸۲±۱/۲۴	۹/۸۶±۱/۶۶	۰/۸۲	
تعداد تخمک به‌دست آمده	۸/۳۰±۴/۳۰	۷/۳۵±۴/۷۲	۰/۰۷	
تعداد جنین تشکیل شده و انتقال داده شده	۴/۲۹±۱/۷۰	۳/۶۹±۱/۸۳	۰/۰۰۵	
روز انتقال جنین (از روز اول سیکل)	۱۷/۲۰±۲/۳۴	۱۷/۲۷±۳/۰۲	۰/۸۴	

* آزمون آماری: t-test، مقادیر معنی‌دار $P<0/05$

جدول ۲: مقایسه سطح استرادیول، پروژسترون و نسبت استرادیول به پروژسترون در بیماران حامله شده و نشده در گروه مورد مطالعه

متغیر	نتیجه حاملگی	حامله شده	حامله نشده	P*
سطح استرادیول (pg/ml)	۱۵۵۹/۸۸±۱۴۶/۴۲	۱۵۲۱/۵۳±۱۱۶/۹۲	۰/۸۴	
سطح پروژسترون (ng/ml)	۶۴/۰۶±۳۹/۸۷	۶۲/۹۰±۴۲/۱۷	۰/۸۱	
استرادیول / پروژسترون	۲۸/۵۸±۲/۴	۳۶/۰۹±۴/۳۹	۰/۲۱	

*آزمون آماری: t-test، مقادیر معنی‌دار P<۰/۰۵

جدول ۳: مقایسه متوسط سطح استرادیول، پروژسترون و نسبت استرادیول به پروژسترون در موارد سقط شده و نشده

متغیر	سقط رخ داده (n=۱۸)	سقط رخ نداده (n=۹۷)	P*
سطح استرادیول	۱۸۳۴/۳۰±۲۲۹/۶	۱۴۸۲/۰۴±۱۴۰/۸	۰/۳
سطح پروژسترون	۶۹/۳۱±۵۴/۷۷	۶۱/۶۶±۳۶/۶۶	۰/۴
استرادیول / پروژسترون	۳۲/۲۶±۲۳/۸۶	۲۸/۱۷±۲۶/۵۰	۰/۵

*آزمون آماری: t-test، مقادیر معنی‌دار P<۰/۰۵

متوسط نسبت استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین در ۱۸ مورد سقط شده ۳۲/۲۶±۲۳/۸۶ و در ۹۷ مورد سقط نشده ۲۸/۱۷±۲۶/۵۰ بود (P=۰/۵).

بحث

بنا به دلایل مختلف عده‌ای از زوجین نازا از فناوری‌های کمک به باروری جهت بارداری استفاده می‌نمایند، با این حال میزان جایگزینی حتی با انتقال جنین‌های به ظاهر سالم هنوز کم است که عوامل متعددی رسیدن به موفقیت را تحت تاثیر قرار می‌دهند. با توجه به این که پروژسترون و استروژن هر دو برای آماده کردن آندومتر جهت لانه‌گزینی بلاستوسیت و حاملگی موفق لازم می‌باشند، در سیکل‌های ART به علت مصرف داروهای تحریک‌کننده تخمدان، تعداد فولیکول‌های رسیده بیش‌تری وجود داشته، لذا سطح این هورمون‌ها می‌تواند بالاتر از حد حالت فیزیولوژیک باشد که این افزایش می‌تواند باعث نگرانی در مورد بروز اختلال فاز لوتئال و تغییرات بافت رحمی گردد. از ۳۱۱ زن استفاده‌کننده از روش تزریق

متوسط سطح استرادیول روز انتقال در ۱۱۵ نفر با β hCG مثبت ۱۵۲۱/۵۳±۱۱۶/۹۲ و در ۱۹۶ نفر با β hCG منفی، ۱۵۵۹/۸۸±۱۴۶/۴۲ بود. تفاوت معنی‌داری بین سطح استرادیول روز ترانسفر و نتیجه β hCG مثبت و منفی وجود نداشت (P=۰/۸۴). متوسط سطح پروژسترون روز ترانسفر در ۱۱۵ نفر از زنان با نتیجه مثبت β hCG ۶۴/۰۶±۳۹/۸۷ و در ۱۹۶ نفر از زنان با نتیجه منفی، ۶۲/۹۰±۴۲/۱۷ بود (P=۰/۸۱). متوسط نسبت سطح استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین در ۱۱۵ نفر با β hCG مثبت ۲۸/۵۸±۲/۴ و در ۱۹۶ نفر با β hCG منفی، ۳۶/۰۹±۴/۳۹ بود (جدول ۲). در بررسی سطح استرادیول و پروژسترون و نسبت استرادیول به پروژسترون در بیماران سقط کرده و نکرده نتایج به‌دست آمده به شرح زیر بود. متوسط سطح استرادیول روز انتقال جنین در ۱۸ مورد سقط بعد از حاملگی ۱۸۳۴/۳۰±۲۲۹/۶ و در ۹۷ موردی که سقط رخ نداده بود ۱۴۸۲/۰۴±۱۴۰/۸ بود (P=۰/۳). متوسط سطح پروژسترون روز انتقال جنین در ۱۸ مورد سقط بعد از حاملگی ۶۹/۳۱±۵۴/۷۷ و در ۹۷ موردی که سقط بعد از حاملگی رخ نداده بود ۶۱/۶۶±۳۶/۶۶ بود (P=۰/۴).

افزایش سطح پروژسترون و استروژن در روز انتقال جنین به ترتیب با افزایش و کاهش میزان حاملگی همراه بوده است.^۶ در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری بین نتایج حاملگی و نسبت سطح استرادیول به پروژسترون دیده نشد که می‌تواند بیان‌گر بی‌تاثیر بودن نسبت استرادیول به پروژسترون در پیامد بارداری در زنان دریافت‌کننده تکنیک تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم باشد. این یافته مشابه در مطالعه Tay نیز دیده شده است به گونه‌ای که مصرف استرادیول همراه با پروژسترون اثر مفیدی بر میزان حاملگی نداشته است.^۹

در مطالعه‌ی Forman افزایش سطح استرادیول در انتقال یک یا دو جنین در روز مصرف HCG اثرات مضر روی لانه‌گزینی داشته ولی با انتقال سه جنین این اثر از بین رفته بود،^{۱۲} اگرچه این ارتباط در مطالعه‌ی مورد ارزیابی قرار نگرفت با این حال در بررسی نسبت سطح استرادیول به پروژسترون در روز انتقال جنین عدم ارتباط بین آن‌ها دیده شد که نیاز به بررسی بیشتر در این زمینه می‌باشد.

در نتایج مطالعه‌ی حاضر، سطح استرادیول در زنانی که حاملگی آن‌ها به دلیل سقط خاتمه یافته است بیش‌تر از سطح استرادیول زنان با حاملگی موفق بود ($P=0/3$).

سطح پروژسترون در زنانی که حاملگی آن‌ها دچار سقط شده با زنانی که حاملگی موفق داشتند، بیش‌تر بوده است ($P=0/4$)، هم‌چنین در این زنان (حاملگی ناموفق) نسبت سطح استرادیول به پروژسترون، بیش‌تر بود ولی تفاوت معنی‌داری بین زنان با حاملگی موفق و زنانی که حاملگی آن‌ها به دلیل سقط ختم شده است، وجود نداشت ($P=0/5$).

در مطالعه Gruber سطح استرادیول روز ترانسفر در زنان حامله با سقط پره‌کلینیکال کم‌تر از زنان حامله نرمال بود ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. از نظر سطح پروژسترون روز ترانسفر در زنان حامله با سقط پره‌کلینیکال، بیش‌تر از زنان با حاملگی نرمال بود اگرچه از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نبود. از نظر نسبت استرادیول به پروژسترون در زنان حامله با سقط پره‌کلینیکال، به طور معنی‌داری کم‌تر از زنان با حاملگی نرمال بود ($P=0/1$). این مقاله از نظر سطح پروژسترون در گروه سقط کرده و نکرده با مطالعه ما هم‌خوانی دارد ولی از نظر نسبت استرادیول به پروژسترون و سطح استرادیول هم‌خوانی وجود ندارد.^۵

سیتوپلاسمی داخل اسپرم، ۱۱۵ زن حامله شده و ۱۹۶ زن حامله نشده که از نظر متغیرهای احتمالی مداخله‌گر در میزان حاملگی مانند FSH، سن، مدت نازایی، علت نازایی، تعداد تخمک به دست آمده، ضخامت آندومتر، روز انتقال جنین مورد بررسی قرار گرفتند که فقط از نظر تعداد جنین منتقل شده و تعداد آمپول مصرفی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت. البته در مطالعه Sohrabvand نشان داده شد که افزایش تعداد جنین‌های منتقل شده اگرچه با بالارفتن میزان حاملگی همراه بوده است اما این افزایش فقط تعداد جنین از دو جنین به سه جنین معنی‌دار بود.^{۱۱} در مطالعه‌ی حاضر در هر دو گروه حامله و غیرحامله تعداد جنین‌های منتقل شده بیش‌تر از سه مورد بود. با توجه به یکسان بودن تعداد تخمک‌های به دست آمده در دفعات آمپول دریافتی تاثیری بر میزان حاملگی نخواهد داشت.

در مطالعه Gruber نیز که نسبت استرادیول به پروژسترون در روز انتقال جنین در زنان حامله شده و نشده مقایسه شده بود، تفاوت معنی‌داری در بیماران دو گروه از نظر FSH روز سوم، تعداد جنین انتقال جنین شده و مقدار آمپول مصرفی مشاهده نشد. با این حال سن، تعداد اووسیت به دست آمده و تعداد جنین تشکیل شده در دو گروه به شکل معنی‌داری متفاوت از یکدیگر بودند.^۵ به نظر می‌رسد ویژگی‌های دموگرافیک نمی‌تواند تاثیر عمده‌ای در پیامد بارداری ایفا نماید.

در مطالعه‌ی حاضر سطح سرمی استرادیول و پروژسترون بین زنان حامله و غیر حامله تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. اگرچه تفاوت معنی‌داری بین نسبت استرادیول به پروژسترون در بین زنان با β HCG مثبت و منفی وجود نداشت با این حال و با توجه به نتایج، مشاهده می‌نماییم که نسبت استرادیول به پروژسترون در زنان غیرحامله بیش‌تر از زنان حامله بود. ($36/09 \pm 4/3$) در مقابل ($28/58 \pm 2/4$) که این افزایش می‌تواند بنا به نظریه بعضی از محققان نگران‌کننده باشد.^{۱۲}

در مطالعه Gruber نتایج به دست آمده نشان‌گر عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار بین سطح استرادیول و پروژسترون در زنان حامله شده و حامله نشده بود در حالی که نسبت سرمی استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین در زنان حامله شده بیش‌تر از زنان غیر حامله بوده که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود ($P=0/10$) که با یافته‌های پژوهش حاضر هم‌خوانی ندارد. در مطالعه‌ی Mishigai،

لازم است برای رسیدن به نتیجه‌ی مطلوب و افزایش میزان حاملگی زوجین نابارور، مطالعات بیش تری در این زمینه انجام شود. *سپاسگزاری:* نتایج عنوان شده در مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی سرکار خانم دکتر آرزو تقوی تحت عنوان "بررسی نسبت استرادیول به پروژسترون روز انتقال جنین و تاثیر آن روی نتایج تزریق سیتوپلاسمی اسپرم" مقطع انترنی در سال ۸۹ با کد ۹۲۷ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی آذربایجان غربی/ مرکز تحقیقات بهداشت باروری اجرا شده است. بدون تردید انجام پژوهش حاضر بدون همکاری بیماران مراجعه‌کننده به بخش ناباروری کوثر، همکاران محترم این بخش و مرکز تحقیقات بهداشت باروری قابل اجرا نبوده، لذا همکاران این طرح پژوهشی نهایت تشکر و قدردانی خود را از نامبردگان اعلام می‌دارند.

در مطالعه Sharara گزارش شد که وقتی سطح استرادیول در فاز لوتئال به‌طور بارز کاهش می‌یابد بر روی پذیرش آندومتر خلل ایجاد می‌کند و این که آیا مصرف استرادیول در این زنان بعد از تخمک‌گذاری سبب بهبود وضعیت آن‌ها می‌شود یا نه، نامشخص می‌باشد که نیاز به بررسی و مطالعه بیش تری دارد.^۸ در مطالعات قبلی انجام شده، سطح بالای استرادیول تغییرات سویی بر محیط آندومتر داشته ولی بر روی کیفیت جنین اثر نداشته است. هم‌چنین بالا بودن نسبت سطح پروژسترون به استرادیول تاثیری بر میزان حاملگی نداشته است^{۱۳} که با نتایج مطالعه‌ی ما هم‌خوانی دارد. با توجه به اهمیت درمان زوجین تحت درمان که به دلیل مشکلات نازایی نه تنها دچار صدمات روحی و روانی بالایی می‌شوند بلکه هزینه‌ی بالایی صرف می‌شود تا به یک نتیجه‌ی مطلوب برسند،

References

1. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(5):2963-8.
2. Georgiou I, Konstantelli M, Syrrou M, Messinis IE, Lolis DE. Oestrogen receptor gene polymorphisms and ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997;12(7):1430-3.
3. Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, et al. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod* 2002;17(11):2846-50.
4. Wen L, Chen LH, Li HY, Chang SP, Liao CY, Tsui KH, et al. Roles of estrogen and progesterone in endometrial hemodynamics and vascular endothelial growth factor production. *J Chin Med Assoc* 2009;72(4):188-93.
5. Gruber I, Just A, Birner M, Löscher A. Serum estradiol/progesterone ratio on day of embryo transfer may predict reproductive outcome following controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization. *J Exp Clin Assist Reprod* 2007;4:1.
6. Nishigai M, Kamomae H, Tanaka T, Kaneda Y. The relationship of blood progesterone and estrogen concentrations on the day before and the day of frozen-thawed embryo transfer to pregnancy rate in Japanese Black beef cattle. *J Reprod Develop* 2000;46(4):235-43.
7. Yu Ng EH, Yeung WS, Yee Lan Lau E, So WW, Ho PC. High serum oestradiol concentrations in fresh IVF cycles do not impair implantation and pregnancy rates in subsequent frozen-thawed embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2000;15(2):250-5.
8. Sharara FI, McClamrock HD. Ratio of oestradiol concentration on the day of human chorionic gonadotrophin administration to mid-luteal oestradiol concentration is predictive of in-vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 1999;14(11):2777-82.
9. Tay PY, Lenton EA. Inhibition of progesterone secretion by oestradiol administered in the luteal phase of assisted conception cycles. *Med J Malaysia* 2003;58(2):187-95.
10. IVF NEWS.Direct. Luteal phase Estradiol levels May Indicate successful ART pregnancies. [Internet] 2009 Apr 6 [cited 2013 Mar 15]; Available from: <http://www.ivfnewsdirect.com/?p=403>
11. Sohrabvand F, Shariat M, Fotoohi Ghiam N, Hashemi M. The relationship between number of transferred embryos and pregnancy rate in ART cycles. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2009;67(2):132-6. [Persian]
12. Forman R, Fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* 1988;49(1):118-22.
13. Lai TH, Lee FK, Lin TK, Horng SG, Chen SC, Chen YH, et al. An increased serum progesterone-to-estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration does not have a negative impact on clinical pregnancy rate in women with normal ovarian reserve treated with a long gonadotropin releasing hormone agonist protocol. *Fertil Steril* 2009;92(2):508-14.

Evaluation of serum estradiol/ progesterone ratio on day of embryo transfer and it's effect on intra- cytoplasmic sperm induction outcome

Abstract

Received: November 04, 2012 Accepted: March 11, 2013

Masomeh Hagshafiha M.D.^{1*}
Zahra Yecta Ph.D.²
Arezoo Taghavi M.D.³
Nazila Kiarang B.Sc.⁴
Sima Oshnouei M.Sc.⁵

1- Urmia Reproductive Health Research Center, Department of Obstetric & Gynecology, Urmia, Iran.

2- Urmia Reproductive Health Research Center, Department of Community Medicine, Urmia, Iran.

3- General Practitioner, Urmia Reproductive Health Research Center, Urmia, Iran.

4- Nurse of IVF, Motahhari Hospital, Urmia, Iran.

5- Urmia Reproductive Health Research Center, Urmia, Iran.

Background: One of the important problems in fertilization in vitro (IVF) is failure of implantation. This could be the result of estrogen and progesterone effects in endometrial acceptance during ovulation stimulation. Although progesterone has a vital role in primary phase of pregnancy, but the estradiol role in luteal phase is unknown. The aim of this study is assessment of the ratio of estradiol to progesterone in embryo transfer day on Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcomes.

Methods: This is a cohort study. The subjects were 311 infertile women referred to Urmia Kosar infertility clinic & Urmia reproductive health research center who treated with ICSI method between August-Jan 2011. Five cc blood was drawn for determine of estradiol and progesterone in transfer day. Transfer occurred after a variable in vitro culture period ranging from 48 to 72 hours after ovulation induction. Chemiluminescent ELICA the level of mention hormones was used to determine the ratio of the progesterone level to the estradiol serum level and was compared based on treatment outcomes.

Results: A total of 311 patients, 115 (37%) were pregnant and happened abortion were 18 (5.8%). The mean ratio of estradiol to progesterone in transfer day in two groups of miscarriage/ non miscarriage and pregnant/ non pregnant was 32.26 ± 23.86 , 28.17 ± 26.5 and 28.58 ± 2.4 , 36.09 ± 4.39 respectively. There is no significant difference between two groups in regard of estradiol on progesterone ratio ($P=0.5$, $P= 0.2$).

Conclusion: The results of this prospective cohort study show that there is no effect of estradiol to progesterone ratio on day of embryo transfer, successful pregnancy in ICSI cycles and abortion rate following of ICSI.

Keywords: Embryo transfer, intracytoplasmic, progesterone, sperm injection.

* Corresponding author: Urmia Reproductive Health Research Center, Kashani St., Urmia, Iran.
Tel: +98- 441-3445138
E-mail: mhajshafiha@gmail.com