

## مقایسه سطح پروژسترون سرمی روز ۱۴ و پیامد بارداری در بیماران تحت سیکل‌های تزریق

### درون سیتوپلاسمی اسپرم

مرضیه مهرافزا<sup>۱\*</sup>، آزاده رئوفی<sup>۲</sup>، طلیعه رحیمیان<sup>۳</sup>، زهرا نیکپوری<sup>۴</sup>، پروانه عبدالهیان<sup>۵</sup>، احمد حسینی<sup>۶</sup>

#### خلاصه

مقدمه: سطح پروژسترون سرمی در مراحل ابتدایی (حتی از ۴ هفته نخست) حاملگی، انعکاسی از ارتباط دو جانبه بین جنین و جسم زرد است. هدف از انجام پژوهش حاضر، مقایسه سطح سرمی پروژسترون در روز ۱۴ پس از انتقال جنین در سه گروه از بیماران تحت سیکل‌های تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (Intracytoplasmic sperm injection یا ICSI) با حاملگی طبیعی (حاملگی با تولد زنده)، حاملگی غیر طبیعی (سقط، حاملگی خارج رحمی و حاملگی بیوشیمیایی) و غیر حامله بود.

روش: ۱۰۳ بیمار تحت ICSI به صورت گذشته‌نگر ارزیابی و بر اساس نتایج حاملگی به سه گروه «حاملگی طبیعی، حاملگی غیر طبیعی و غیر حامله» تقسیم شدند. صفات پایه مربوط به تحریک و سطح پروژسترون سرمی در روز ۱۴ پس از انتقال جنین در بین گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: سطح پروژسترون بین سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد و در گروه‌های حاملگی طبیعی، حاملگی غیر طبیعی و غیر حامله به ترتیب مقادیر ۵۴/۳، ۳۹/۸ و ۲۶/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر به دست آمد ( $P < 0/001$ ). تفاوتی از نظر سن ( $P = 0/081$ )، شاخص توده بدنی ( $P = 0/247$ )، سطح پایه FSH (Follicle-stimulating hormone) ( $P = 0/790$ )، سطح پایه AMH (Anti-Mullerian hormone) ( $P = 0/576$ )، ناباروری با علت مردانه ( $P = 0/133$ )، تعداد کل تخمک‌های کسب شده ( $P = 0/891$ )، تعداد تخمک‌های مرحله متافاز ۲ ( $P = 0/918$ ) و سطح استرادیول در روز تجویز HCG (Human menopausal gonadotropin یا HMG) ( $P = 0/838$ ) بین سه گروه مشاهده نشد. حد تفسیر برای سطح پروژسترون سرمی در روز ۱۴ پس از انتقال جنین ۳۹/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر با حساسیت ۶۲ درصد و ویژگی ۶۹ درصد محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: با وجود استفاده از مکمل‌های پروژسترونی، سطح پروژسترون روز ۱۴ پس از انتقال جنین در زنان با حاملگی طبیعی به دنبال ICSI به صورت معنی‌داری بالاتر از دو گروه دیگر می‌باشد. واژه‌های کلیدی: پروژسترون، حاملگی، تزریق اسپرم، درون سیتوپلاسمی.

۱- فوق تخصص IVF، نازایی و لاپاراسکوپی، مرکز تحقیقات ناباروری، مؤسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت، ایران ۲- کارشناس ارشد زیست‌شناسی تکوینی، مرکز تحقیقات ناباروری، مؤسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت، ایران ۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات ناباروری، مؤسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت، ایران ۴- متخصص زنان، زایمان و نازایی، مرکز تحقیقات ناباروری، مؤسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت، ایران ۵- استاد جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات ناباروری، مؤسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت و مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: [dr.mehrafza@yahoo.com](mailto:dr.mehrafza@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۷/۱ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۳/۲/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۵/۲۲

## مقدمه

تحریک کنترل شده تخمدان ( Controlled ovarian hyperstimulation یا COH)، روندی تهاجمی است که می تواند با کسب نتایج معکوس حاملگی از قبیل سقط و حاملگی خارج از رحم در ارتباط باشد. بنابراین به نظر می رسد که پیشگویی ابتدایی نتایج حاملگی برای زوجین و همچنین پزشک متخصص بسیار حایز اهمیت باشد. بررسی های اولتراسوند یکی از روش های رایج جهت بررسی روند حاملگی به دنبال لقاح آزمایشگاهی و انتقال جنین است، اما ساک حاملگی پس از گذشت ۳۲-۲۸ روز از انتقال جنین قابل رؤیت می باشد. بنابراین روش هایی با توانایی اثبات حاملگی در مراحل ابتدایی بسیار حایز اهمیت بوده و بر این اساس تلاش های بسیاری جهت یافتن شاخص های زیستی سرمی مناسب در حال انجام است. پروژسترون مورد نیاز جهت بقای سلول های در حال تکوین تروفوبلاست برای ۷-۸ هفته نخست بارداری از طریق جسم زرد فراهم می گردد (۱).

مطالعات حاکی از آن است که سطح تولید پروژسترون لوتئال و جفتی، روزها و هفته ها پیش از تشخیص حاملگی غیر طبیعی دچار نقایصی می گردد که از طریق ارزیابی آن می توان بروز آن ها را پیش بینی کرد (۲-۴). اندازه گیری سطح پروژسترون سرمی در مراحل نخست حاملگی، پیشگویی قوی جهت نتایج حاملگی می باشد (۵، ۶). یافته های ذکر شده مربوط به حاملگی های خودبه خودی هستند و نمی توان آن را به حاملگی های ناشی از تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم نسبت داد. به دلیل تعداد زیاد جسم زرد (ایجاد شده توسط تعداد زیاد فولیکول های ناشی از تحریک تخمدان) و نیز استفاده از پروژسترون اگزوژن جهت حمایت از فاز لوتئال، سطح پروژسترون سرمی در این دسته از زنان بسیار بالاتر از زنانی با حاملگی خودبه خودی می باشد. مطالعات چندی در ارتباط با استفاده از

اندازه گیری سطح سرمی پروژسترون در پیشگویی نتایج حاملگی در لقاح آزمایشگاهی صورت گرفته است (۷-۹)، اما با این وجود و با توجه به روش های متفاوت تحریک کنترل شده تخمدان، نیاز به مطالعات بیشتر جهت استفاده رایج از این اندازه گیری در مراکز درمان ناباروری احساس می گردد.

هدف از پژوهش حاضر، مقایسه سطح سرمی پروژسترون در روز ۱۴ پس از انتقال جنین در سه گروه از بیماران تحت سیکل های تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (Intracytoplasmic sperm injection یا ICSI) با حاملگی طبیعی (حاملگی با تولد زنده)، حاملگی غیر طبیعی (سقط، حاملگی خارج رحمی و حاملگی بیوشیمیایی) و غیر حامله بود.

## روش بررسی

در این مطالعه گذشته نگر بیش از ۴۰۰ پرونده بیماران نابارور مراجعه کننده به مؤسسه فن آوری های نوین پزشکی مهر در بازه زمانی یک سال (فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۱) مورد بررسی قرار گرفت. از این میان تعداد ۱۰۳ بیمار (۱۰۳ سیکل)، شامل بیمارانی که انتقال جنین در همان سیکل القای تحریک تخمدان صورت گرفته و نیز سطح پروژسترون آن ها ۱۴ روز پس از انتقال جنین در آزمایشگاه مربوط به مؤسسه فن آوری های نوین پزشکی مهر ارزیابی شده بود، وارد این مطالعه شدند.

در روز سوم سیکل ماهانه و پیش از آغاز مصرف قرص پیشگیری از بارداری در سیکل و قبل از آغاز تحریک کنترل شده تخمدان، نمونه خونی از تمامی بیماران جهت بررسی سطح پایه هورمونی جمع آوری گردید. تحریک تخمدان از روز سوم سیکل فعلی توسط FSH (Follicle-stimulating hormone) نوترکیب/گنادوتروپین یائسگی انسان (Human menopausal gonadotropin یا HMG) و پس از مهار ترشح گنادوتروپین ها از هیپوفیز توسط

شدند و صفات پایه و مربوط به تحریک در بین آنها مورد مقایسه قرار گرفت. در صورت بالا رفتن هورمون  $\beta$ hCG ۱۴ روز پس از انتقال جنین، حاملگی بیوشیمیایی به اثبات رسید. نتایج کسب شده به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار، میانه و درصد ارایه گردید. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون‌های ANOVA، Kruskal-Wallis، برای داده‌های غیر نرمال و آزمون  $\chi^2$  صورت گرفت. از نظر آماری  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد. همچنین برای بررسی توانایی پروژسترون روز ۱۴ جهت تمایز بین حاملگی طبیعی و غیر طبیعی از آزمون منحنی ROC (Receiver operating characteristic) استفاده شد.

### نتایج

از میان ۱۰۳ بیمار مورد بررسی، ۵۵ نفر (۵۳/۴ درصد) حاملگی طبیعی، ۲۲ نفر (۲۱/۴ درصد) حاملگی غیر طبیعی (سقط، حاملگی خارج رحمی و حاملگی بیوشیمیایی) و ۲۶ نفر (۲۵/۲ درصد) غیر حامله گزارش شدند. میانگین سنی بیماران  $30 \pm 5/4$  سال بود. مقایسه صفات پایه و مربوط به تحریک در بین سه گروه در جدول ۱ خلاصه شده است. سطح میانه پروژسترون در گروه حاملگی طبیعی، حاملگی غیر طبیعی و غیر حامله به ترتیب ۵۴/۳، ۳۹/۸ و ۲۶/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش گردید که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). تفاوت معنی‌داری از نظر سن، شاخص توده بدنی، سطح پایه FSH، سطح پایه AMH و ناباروری با علت مردانه در بین سه گروه مشاهده نشد. همچنین تفاوت بین گروه‌ها از نظر تعداد کل تخمک‌های کسب شده، تعداد تخمک‌های مرحله متافاز ۲ و سطح استرادیول در روز تجویز HCG معنی‌دار نبود.

آنالوگ‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (Gonadotropin-releasing hormone یا GnRH) صورت گرفت. در بیماران تحت آگونیست GnRH، دکاپیتیل (۱/۲۵ میلی‌گرم) در روز ۲۱ سیکل قبلی تزریق گردید. در گروه تحت آنتاگونیست GnRH، پس از رسیدن قطر فولیکول پیشرو به ۱۴ میلی‌متر، ستروتايد ۰/۲۵ میلی‌گرم به صورت روزانه تجویز شد. ارزیابی پاسخ تخمدان به تحریکات از طریق اندازه‌گیری سطح سرمی استرادیول و اولتراسونوگرافی ترانس واژینال (Trans-vaginal ultrasonography) انجام گرفت. پس از مشاهده حداقل دو فولیکول ۱۸-۲۰ میلی‌متری، تحریک تخمدان متوقف و گنادوتروپین جفتی انسان (Human chorionic gonadotropin یا HCG) (۱۰۰۰۰ واحد) تجویز شد.

پس از گذشت ۳۶-۳۹ ساعت از تجویز HCG، فولیکول‌های تخمدان تحت بیهوشی عمومی و با استفاده از سونوگرافی واژینال کسب گردید. پس از زدودن سلول‌های کومولوس اطراف تخمک‌ها و انجام مراحل تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم، حداکثر ۳ جنین به هر بیمار انتقال داده شد. حمایت از فاز لوتئال توسط آمپول پروژسترون (۵۰۰ میلی‌گرم روزانه یک عدد) و شیاف واژینال پروژسترون (۴۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) انجام گرفت. سطح پروژسترون سرمی ۱۴ روز پس از انتقال جنین با استفاده از روش ELISA (DRG instruments GmbH-Germany) در آزمایشگاه مربوط به مؤسسه فن‌آوری‌های نوین پزشکی مهر مورد ارزیابی قرار گرفت.

بیماران مورد بررسی بر اساس نتایج حاملگی به سه گروه حاملگی طبیعی، حاملگی غیر طبیعی (سقط، حاملگی خارج رحمی و حاملگی بیوشیمیایی) و غیر حامله تقسیم

جدول ۱: مقایسه صفات پایه و مربوط به تحریک

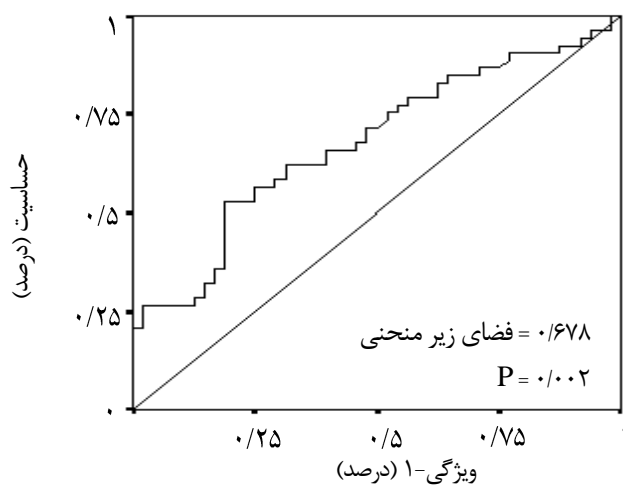
معنی داری	غیر حامله (۲۶ نفر)	حاملگی غیر طبیعی (۲۲ نفر)	حاملگی طبیعی (۵۵ نفر)	
۰/۰۸۱	۳۰/۷±۶/۴	۳۱/۹±۵/۲	۲۹/۰±۴/۷	سن (سال)
۰/۲۴۷	۲۷/۰±۴/۰	۲۵/۳±۴/۴	۲۷/۲±۴/۸	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر)
۰/۱۳۳	۳/۴±۱/۵	۲/۸±۰/۹	۳/۵±۱/۵	سطح پایه FSH (واحد بین الملل بر لیتر)
۰/۵۷۶	۱/۸	۱/۶	۲/۱	سطح پایه AMH (نانوگرم بر میلی لیتر) (میان)
۰/۸۹۰	۱۹ (۷۳/۱)	۱۵ (۶۸/۲)	۳۶ (۶۵/۵)	ناباروری با علت مردانه [تعداد (درصد)]
۰/۸۹۱	۱۲/۳±۷/۳	۱۲/۳±۷/۶	۱۲/۹±۶/۹	تعداد کل تخمک‌های کسب شده
۰/۹۱۸	۹/۹±۶/۶	۹/۵±۵/۴	۱۰/۲±۵/۹	تعداد تخمک‌های مرحله متافاز ۲
۰/۱۶۷	۳/۰±۰/۹	۳/۲±۰/۸	۲/۹±۰/۵	تعداد جنین‌های انتقال یافته
۰/۸۳۸	۱۴۵۵/۰±۷۰۳/۷	۱۵۵۷/۸±۸۳۵/۷	۱۵۵۷/۵±۷۱۶/۶	سطح استرادیول در روز تجویز HCG
<۰/۰۰۱	۲۶/۲	۳۹/۸	۵۴/۳	سطح پروژسترون در روز ۱۴ پس از انتقال جنین (نانوگرم بر میلی لیتر) (میان)

۰/۰۵ < P از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار، میان و درصد گزارش گردید

FSH: Follicle-stimulating hormone; HCG: Human chorionic gonadotropin; AMH: Anti-Mullerian hormone

۳۹/۵ نانوگرم بر میلی لیتر با حساسیت ۶۲ درصد و ویژگی ۶۹ درصد محاسبه شد. با استفاده از منحنی ROC، توانایی پروژسترون روز ۱۴ جهت تمایز بین حاملگی طبیعی و غیر طبیعی برابر با ۰/۶۷۸ (فضای زیر منحنی، [Confidence interval] CI = ۰/۵۷۳-۰/۷۸۲) (P = ۰/۰۰۲) محاسبه گردید (شکل ۱).

پروتکل آنتاگونیست GnRH به ترتیب در ۵، ۳ و ۱ نفر از سه گروه با حاملگی طبیعی، حاملگی غیر طبیعی و غیر حامله مورد استفاده قرار گرفت. سایر بیماران با استفاده از پروتکل آگونیست GnRH تحت تیمار قرار گرفتند. حد تفسیر برای سطح پروژسترون سرمی در روز ۱۴ پس از انتقال جنین جهت تمایز بین حاملگی طبیعی و غیر طبیعی



شکل ۱: منحنی ROC (Receiver operating characteristic) جهت بررسی توانایی پروژسترون در پیشگویی حاملگی طبیعی و غیر طبیعی

## بحث

مطالعه حاضر جهت مقایسه و ارزیابی ارزش اندازه گیری سطح پروژسترون در روز ۱۴ پس از انتقال جنین در سه گروه از بیماران تحت ICSI با حاملگی طبیعی (حاملگی با تولد زنده)، حاملگی غیر طبیعی (سقط، حاملگی خارج رحمی و حاملگی بیوشیمیایی) و غیر حامله صورت گرفت. در مطالعه حاضر از نظر سن، ذخیره تخمدان و پاسخ تخمدان به تحریک اختلاف معنی داری بین سه گروه یافت نگردید. نتایج حاکی از آن است که سطح پروژسترون در زنان با حاملگی طبیعی به صورت معنی داری بالاتر از زنان با حاملگی غیر طبیعی یا غیر حامله می باشد. با وجود استفاده یکسان از مکمل های پروژسترونی در زنان غیر حامله، سطح سرمی پروژسترون این گروه در این روز بسیار پایین تر از افراد حامله می باشد. نتایج مطالعه حاضر مانند مطالعات گذشته نشان داد که اندازه گیری سطح پروژسترون سرمی ۱۴ روز پس از انتقال جنین، نشانگر زیستی مناسبی جهت ارزیابی نتایج حاملگی در سیکل های ICSI می باشد (۶،۷).

استفاده از مکمل های پروژسترونی در سیکل های تحت آگونیست و آنتاگونیست GnRH، یک راه جبرانی جهت غلبه بر نقص فاز لوتئال ناشی از روند لقاح آزمایشگاهی است (۱۰). در سیکل های تحت آگونیست GnRH، القای مهار ترشح هیپوفیزی LH (Luteinizing hormone) به مدت ۲ تا ۳ هفته پس از تزریق آگونیست، منجر به ناکارآمدی جسم زرد، ترشح غیر طبیعی پروژسترون و در نهایت کاهش نرخ لانه گزینی و حاملگی می گردد (۱۱).

مطالعات اخیر حاکی از آن است که غلظت های بسیار بالای استروئیدها در انتهای فاز فولیکولار و ابتدای فاز لوتئال که به نوبه خود محصول تکوین چندین فولیکول و به دنبال آن چندین جسم زرد در سیکل های تحت آنتاگونیست GnRH می باشد به ناکارآمدی فاز لوتئال در این سیکل ها منجر می گردد (۱۲). با وجود انواع متنوع روش های

حمایت از فاز لوتئال که از نظر طول دوره، نوع و دوز داروها با هم متفاوت می باشد، اما هنوز اتفاق نظری برای استفاده از یک روش واحد وجود ندارد. آنچه مسلم است آن که نیاز به مکمل های پروژسترونی قطعی می باشد (۱۳).

سطح پروژسترون سرمی در حاملگی های خودبه خودی به عنوان یک پیشگوی قوی برای نتیجه حاملگی می باشد (۵). شواهد متناقضی در رابطه با استفاده از قدرت پیشگویی پروژسترون در بیماران تحت تحریک کنترل شده تخمدان وجود دارد. در این دسته از بیماران، تعداد زیادی از فولیکول ها با هم تکوین می یابند و در صورت وقوع حاملگی چندین جسم زرد در تخمدان آنها تشکیل خواهد شد. این در حالی است که در یک حاملگی خودبه خودی فقط یک جسم زرد تشکیل می شود. علاوه بر این، به نظر می رسد که با توجه به استفاده از پروژسترون آگزوژن جهت حمایت از فاز لوتئال در صورت وقوع حاملگی، سطح پروژسترون سرمی این دسته از زنان بالاتر از حاملگی خودبه خودی می باشد.

al-Ramahی و همکاران نشان دادند که سطح پروژسترون بیشتر از ۴۵ نانومول قابلیت پیشگویی حاملگی غیر طبیعی پس از تحریک کنترل شده تخمدان برای ART (Assisted reproductive technology) را دارد (۱۴). در مطالعه ای که توسط Vicdan و Zeki انجام گرفت، بیان شد که سطح پروژسترون سرمی در روز ۱۱ پس از کسب تخمک در حاملگی طبیعی و غیر طبیعی تفاوتی نشان نمی دهد (۱۵). Ioannidis و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند که با وجود استفاده از مکمل های آگزوژن، سطح پروژسترون سرمی در زنان تحت IVF (In vitro fertilization) ICSI با حاملگی طبیعی و داخل رحمی (میان بهر برابر با ۴۳۰ نانومول بر لیتر) بالاتر از زنان با حاملگی غیر طبیعی (۷۲ نانومول بر لیتر) یا زنان غیر حامله (۳۳ نانومول بر لیتر) می باشد (۷). همچنین روش تحلیل آماری ROC در مطالعه حاضر مشخص کرد که اندازه گیری

پروژسترون روز ۱۴ در حاملگی طبیعی و غیر طبیعی همپوشانی قابل ملاحظه‌ای یافت می‌گردد که باید در هنگام تشخیص آن را مدنظر قرار داد.

با توجه به نتایج کسب شده در مطالعه حاضر، می‌توان نتیجه گرفت که ارزیابی سطح پروژسترون سرمی در مراحل ابتدایی حاملگی ناشی از ICSI، یکی از راه‌های مناسب جهت تشخیص زود هنگام زنان با خطر بالای حاملگی غیر طبیعی می‌باشد. جهت استفاده رایج از این اندازه‌گیری در مراکز درمان ناباروری نیاز به مطالعات آینده نگر با جمعیت مورد مطالعه بیشتر می‌باشد. همچنین پیشنهاد می‌گردد تفاوت سطح پروژسترون در دو پروتکل آگونیست و آنتاگونیست GnRH مورد ارزیابی و مقایسه قرار گیرد. در مطالعه حاضر به دلیل تعداد کم بیماران تحت پروتکل آنتاگونیست GnRH، امکان این مقایسه وجود نداشت.

با توجه به مطالب ذکر شده به نظر می‌رسد که با استفاده از اندازه‌گیری این نشانگر بیوشیمیایی، نگرانی بیماران کاهش می‌یابد و همچنین پزشک معالج مدیریت و پایش بهتری از مراحل ابتدایی حاملگی حتی پیش از مشاهده ساک حاملگی خواهد داشت.

سطح پروژسترون سرمی در روز ۱۴ پس از کسب تخمک می‌تواند بین حاملگی طبیعی و غیر طبیعی تمایز قایل کند. در مطالعه‌ای که جهت بررسی ارزش پیش‌گویی کننده پروژسترون در نتایج حاملگی توسط Katsikis و همکاران صورت گرفت، نشان داده شد که اندازه‌گیری سطح این هورمون جهت تشخیص حاملگی خارج رحمی یا داخل رحمی سقط شونده از حاملگی طبیعی مفید می‌باشد (۱۶). نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز نشان داد که نرخ حاملگی طبیعی در زنان با سطح پروژسترون بالاتر، بیشتر می‌باشد. حد تفسیر برای پروژسترون جهت پیشگویی حاملگی طبیعی و غیر طبیعی در مطالعات پیشین از ۲۱/۴ تا ۸۲/۵ نانومول بر لیتر گزارش شده است (۱۹-۱۷، ۵). Ioannidis و همکاران حد تفسیر برای پروژسترون روز ۱۴ جهت تمایز بین حاملگی طبیعی و غیر طبیعی را ۱۰۳ نانومول بر لیتر با حساسیت ۸۸/۲ درصد و ویژگی ۸۴ درصد محاسبه کردند (۷). در مطالعه حاضر حد تفسیر برای سطح پروژسترون سرمی در روز ۱۴ پس از انتقال جنین، ۳۹/۵ نانومول بر میلی‌لیتر با حساسیت ۶۲ درصد و ویژگی ۶۹ درصد محاسبه گردید. جهت استفاده از توانایی پیشگویی سطح

## References

1. Khan-Dawood FS, Goldsmith LT, Weiss G, Dawood MY. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin, and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3): 627-31.
2. Norman RJ, Buck RH, Kemp MA, Joubert SM. Impaired corpus luteum function in ectopic pregnancy cannot be explained by altered human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(6): 1166-70.
3. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod Update* 2004; 10(6): 503-13.
4. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173(8): 905-12.
5. Elson J, Salim R, Tailor A, Banerjee S, Zosmer N, Jurkovic D. Prediction of early pregnancy viability in the absence of an ultrasonically detectable embryo.

- Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(1): 57-61.
6. Hanita O, Hanisah AH. Potential use of single measurement of serum progesterone in detecting early pregnancy failure. *Malays J Pathol* 2012; 34(1): 41-6.
  7. Ioannidis G, Sacks G, Reddy N, Seyani L, Margara R, Lavery S, et al. Day 14 maternal serum progesterone levels predict pregnancy outcome in IVF/ICSI treatment cycles: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20(3): 741-6.
  8. Sonntag B, Loebbecke KC, Nofer JR, Kiesel L, Greb RR. Serum estradiol and progesterone in the mid-luteal phase predict clinical pregnancy outcome in IVF/ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(7): 700-3.
  9. Kim JH, Shin MS, Yi G, Jee BC, Lee JR, Suh CS, et al. Serum biomarkers for predicting pregnancy outcome in women undergoing IVF: human chorionic gonadotropin, progesterone, and inhibin A level at 11 days post-ET. *Clin Exp Reprod Med* 2012; 39(1): 28-32.
  10. Macklon NS, Fauser BC. Impact of ovarian hyperstimulation on the luteal phase. *J Reprod Fertil Suppl* 2000; 55: 101-8.
  11. Beckers NG, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15(1): 43-9.
  12. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. *J Reprod Immunol* 2002; 55(1-2): 123-30.
  13. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17(9): 2287-99.
  14. al-Ramahi M, Perkins S, Claman P. Serum progesterone in predicting pregnancy outcome after assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16(3): 117-20.
  15. Vicdan K, Zeki IA. Luteal phase hormonal profile in prediction of pregnancy outcome after assisted reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96(1): 98-101.
  16. Katsikis I, Rouso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125(2): 226-32.
  17. Buck RH, Joubert SM, Norman RJ. Serum progesterone in the diagnosis of ectopic pregnancy: a valuable diagnostic test? *Fertil Steril* 1988; 50(5): 752-5.
  18. Peterson CM, Kreger D, Delgado P, Hung TT. Laboratory and clinical comparison of a rapid versus a classic progesterone radioimmunoassay for use in determining abnormal and ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(2): 562-6.
  19. Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63(5): 701-8.

## Comparison of Day 14 Serum Progesterone Level Based on Pregnancy Outcome in Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles

Marzieh Mehrafza, M.D.<sup>1\*</sup>, Azadeh Raoufi, M.Sc.<sup>2</sup>, Talieh Rahimian, M.D.<sup>3</sup>, Zahra Nikpouri, M.D.<sup>4</sup>,  
Parvaneh Abdollahian M.D.<sup>4</sup>, Ahmad Hosseini, Ph.D.<sup>1,5</sup>

1. IVF Subspecialist, Infertility Research Center, Mehr Medical Institute, Rasht, Iran
2. Master of Developmental Biology, Infertility Research Center, Mehr Medical Institute, Rasht, Iran
3. General Practitioner, Infertility Research Center, Mehr Medical Institute, Rasht, Iran
4. Gynecologist, Infertility Research Center, Mehr Medical Institute, Rasht, Iran
5. Professor of Embriology, Infertility Research Center, Mehr Medical Institute, Rasht, Iran

\* Corresponding author; e-mail: dr.mehrafza@yahoo.com

(Received: 23 Sep. 2013 Accepted: 13 August 2014)

### Abstract

**Background & Aims:** Serum progesterone level (as early as 4 weeks gestation) reflects the relation between embryo and corpus luteum. The purpose of the present study was to compare serum progesterone level on day 14 after embryo transfer among 3 groups of patients undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles; normal pregnancy (viable intrauterine pregnancy), abnormal pregnancy (miscarriage, ectopic, and biochemical pregnancy), or nonpregnant.

**Methods:** In the present study, 103 patients undergoing ICSI, were retrospectively analyzed. They were divided into 3 groups according to pregnancy outcome; normal pregnancy, abnormal pregnancy, and nonpregnant. Baseline and stimulation characteristics and day 14 progesterone level of patients were compared among groups.

**Results:** Day 14 serum progesterone levels were significantly different among groups; 54.3 ng/ml in normal pregnancy, 39.8 ng/ml in abnormal pregnancy, and 26.2 ng/ml in nonpregnant groups ( $P < 0.001$ ). No significant differences were observed among the groups in terms of age ( $P = 0.081$ ), BMI ( $P = 0.247$ ), baseline follicle-stimulating hormone (FSH) ( $P = 0.133$ ), and baseline anti-Mullerian hormone (AMH) ( $P = 0.576$ ), male factor infertility ( $P = 0.790$ ), total number of retrieved oocyte ( $P = 0.891$ ), metaphase II oocytes ( $P = 0.918$ ), and estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin (HCG) or human menopausal gonadotropin (HMG) administration ( $P = 0.838$ ). We determined the 39.5 ng/ml progesterone concentration as the cut-off point with 62% sensitivity and 69% specificity.

**Conclusion:** Despite using the same dose of progesterone supplements, day 14 serum progesterone level was significantly higher in women who achieved normal pregnancy after ICSI compared with others.

**Keywords:** Progesterone, Pregnancy, Sperm injection, Intracytoplasmic