بررسی ارتباط میزان حاملگی با Assisted hatching در بیماران IVF شده

حسین نیک‌زاد [1*]، اکبر علی‌اصغرزاده [2]، محمدحسین نصر اصفهانی [3]، مهرنوش شفیعی [4]، الهه میانه‌ساز [5]

خلاصه

سابقه و هدف: امروزه برای افزایش میزان باروری در آزمایشگاه‌های IVF از تکنیک‌های مختلفی از جمله روش A.H برای کمک به خارج شدن جنین از زونا پلاسیدا استفاده می‌کنند. با توجه به گزارشات متناقض درباره‌ی تاثیر روش A.H بر میزان باروری در سال‌های اخیر، این مطالعه به منظور تعیین ارتباط A.H مکانیکی روی میزان باروری بر روی بیماران نابارور تحت درمان به روش IVF در مرکز ناباروری اصفهان در سال ۱۳۷۸ انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه به صورت موردی ـ شاهدی روی ۲۹۶ زوج نابارور تحت درمان با روش IVF انجام شد. در گروه مورد ۱۳۱ نفر و در گروه شاهد ۱۶۵ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. گروه‌ها از نظر سن مادر، تعداد اووسیت آسپیره شده، تعداد اووسیت بارور شده و تعداد جنین‌های منتقل شده با هم مطابقت داده شدند و در ضمن در هر دو گروه جنین‌های با کیفیت مشابه استفاده شدند. میزان پیدایش حاملگی در گروه مورد و شاهد با استفاده از آزمون β-HCG و سونوگرافی تعیین شد. آنالیز داده‌ها در دو گروه با استفاده از آزمون‌های آماری t و χ^2 با ضریب اطمینان ۹۵٪ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: بین سن بیماران، تعداد اووسیت آسپیره شده، تعداد اووسیت بارور شده و تعداد و کیفیت جنین‌های منتقل شده در گروه‌های شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری دیده نشد. میزان حاملگی در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۲۰/۶ و ۲۲/۹ درصد بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: معنی‌دار نبودن تفاوت بین گروه مورد و شاهد در مطالعه‌ی حاضر شاید به دلیل نوع طراحی این تحقیق و مطابقت دادن اکثر متغیرهای موثر در دو گروه باشد. لذا می‌توان نتیجه گرفت که انجام شیوه AH بر روی جنین‌های تمام افراد داوطلب IVF ضرورت ندارد و انجام این شیوه برای افراد با پیش‌آگهی ضعیف در حامله شدن توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: بارورسازی آزمایشگاهی، Assisted hatching کمک شده، آبستنی

۱- دانشیار گروه آناتومی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- استادیار گروه رادیولوژی دانشکده‌ی پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۳- دانشیار مرکز تحقیقات ناباروری اصفهان

٤- پزشک عمومی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۵- دانشجوی پزشکی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نویسنده مسوول:** حسین نیک زاد

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، معاونت پژوهشی

پست الکترونیک: nikzad_H@kaums.ac.ir

تلفن: ۵۵۵۲۹۹۹ ۰۳۶۱

دورنویس: ۵۵۷۵۰۵۷ ۰۳۶۱

تاریخ دریافت: ۸٤/۱۱/۱۳

تاریخ پذیرش نهایی: ۸٦/۱/۲٦

مقدمه

خارج شدن بلاستوسیت از زونا پلاسیدا که در اصطلاح هچینگ (Hatching) نامیده می‌شود یک حادثه کلیدی در تکامل جنین است. اگر بلاستوسیت نتواند عمل هچینگ را در دوره زمانی که رحم آماده پذیرش و جایگزینی است، انجام دهد، حاملگی رخ نخواهد داد [۱]. از دلایل ناتوانی جنین در هچینگ می‌توان به سخت بودن زونا پلاسیدا [٤-۲]، افزایش ضخامت آن [۵]، کاهش آنزیم‌های تجزیه‌کننده زونا پلاسیدا مترشحه جنین [۳، ۵، ٦، ۷]، سن بالای مادر [۱۱-۸] سطح بالای FSH و استرادیول پیش از تخمک‌گذاری در سرم مادر [۵، ۱۲] اشاره نمود. عدم هچینگ می-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

تواند به دنبال انجام روش IVF نیز رخ دهد که از علل آن می‌توان سخت شدن ثانویه زونا پلاسیدا به علت در معرض قرارگیری طولانی مدت با شرایط مصنوعی محیط کشت In vitro [۱۳]، استفاده از جنین منجمد شده [۱۷-۱٤]، عدم وجود آنزیم‌های تجزیه‌کننده مترشحه که از بافت‌های اطراف در حالت In vivo ترشح شده و موثر بر روی جنین [۱۸] را نام برد. امروزه برای کمک به خارج شدن جنین از زونا پلاسیدا از روش هچینگ کمک شده (Assisted hatching) استفاده می‌شود [۱۹] این روش در هر زمانی بعد از مرحله دو سلولی بلاستوسیت قابل انجام است [۲]، اما پیشنهاد می‌شود این عمل در روز سوم جنینی انجام شود [۵] تا به حال روش‌های مختلفی برای .A.H شناخته شده است که عبارتند از: روش مکانیکی [۲]، روش آنزیمی [۲۲-۲۰]، اشعه‌ی لیزر [۱، ۲۳، ۲٤] و پالس‌های پیزو میکرومانیپولاسیون [۲۵]. روش مکانیکی اولین بار در سال ۱۹۹۰ به وسیله‌ی Cohen و همکارانش انجام شد [۲] و در اکثر کلینیک‌های ناباروری از آن جهت کمک به آزاد شدن جنین از زونا پلاسیدا استفاده می‌کنند. مقالات متعددی استفاده از A.H را بر افزایش میزان جایگزینی و حاملگی موثر دانسته‌اند [۲، ۷، ۹، ۱۵، ۱۸، ۲۰، ۳٦-۲۵] و شماری از مقالات نیز این روش را در این رابطه موثر نمی‌دانند [۵، ۱۰، ۱۱، ۳۷، ۳۸] با توجه به نتایج تحقیقات فوق و اختلاف نظر در تاثیر روش‌های مختلف A.H در برنامه‌ی IVF بر آن شدیم تا تاثیر .A.H به روش مکانیکی را بر میزان باروری بیماران نابارور تحت درمان به روش IVF در مرکز ناباروری اصفهان در سال ۱۳۷۸ را بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی فوق یک مطالعه‌ی موردی ـ شاهدی است که بر روی ۲۹٦ زوج ناباروری که طی سال ۱۳۷۸ به کلینیک ناباروری اصفهان مراجعه نموده‌اند و تحت درمان با روش IVF قرار گرفتند و برنامه‌ی درمانی را تا پایان ادامه داده‌اند انجام پذیرفت. در گروه مورد ۱۳۱ نفر و در گروه شاهد ۱٦۵ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. گروه مورد کسانی بودند که عمل A.H بر روی جنین آنها انجام شد و گروه شاهد کسانی بودند که جنین آنها بدون .A.H به رحم مادر منتقل شدند. بعد از انجام معاینات اولیه و بررسی زوج‌ها از نظر وضعیت سلول جنسی نر و ماده، در زمان لازم نمونه‌ی سلول جنسی ماده با تحریک تخمدان با روش‌های معمول مراکز نازایی از بیماران به دست آمد و سپس با روش IVF با سلول جنسی نر لقاح داده شد تا سلول تخم تشکیل گردد. پس از تشکیل تخم، زیگوت‌ها در انکوباتور به مدت ۲٤ تا ٤۸ ساعت نگهداری می‌شدند تا تقسیمات اولیه انجام شود. سپس در مرحله‌ی ٤ یا ۸ سلولی، جنین‌های گروه مورد از انکوباتور خارج شدند و بر روی آنها شیوه A.H انجام شد به این طریق که میکرونیدل از میان زونا پلاسیدا عبور کرده و با کمک پیپت Holding قسمت واقع در میان نقطه‌ی ورود و خروج میکرونیدل ماساژ داده شده تا شکاف ایجاد شود. گروه‌های مورد و شاهد بر اساس خصوصیات سن مادر، تعداد اووسیت آسپیره شده، تعداد اووسیت بارور شده و تعداد جنین‌های منتقل شده مطابقت داده شدند. پس از این مرحله جنین‌های گروه مورد و شاهد به مدت ۲٤ ساعت دیگر در انکوباتور نگه داشته شدند و سپس در روز سوم، جنین‌های با کیفیت بالا در رحم مادر هر دو گروه منتقل شدند. حدود ۱۵ الی ۲۰ روز بعد از انتقال جنین با استفاده از آزمون β-HCG و سونوگرافی میزان پیدایش حاملگی در گروه مورد و شاهد تعیین شد و با هم مقایسه گردید. با استفاده از آزمون آماری t-student و χ^2 مورد تجزیه و تحلیل و مقایسه آماری قرار گرفت.

نتایج

خصوصیات بالینی گروه‌های شاهد (.A.H منفی) و مورد (A.H مثبت) در جدول شماره‌ی ۱ نشان داده شده است. آزمون t تفاوت معنی‌داری را بین سن بیماران، تعداد اووسیت آسپیره شده، تعداد اووسیت بارور شده و تعداد و کیفیت جنین‌های منتقل شده در گروه‌های شاهد (A.H منفی) و مورد (A.H مثبت) نشان نداد.

جدول ۱- خصوصیات بالینی گروه‌های شاهد (A.H منفی) و مورد (A.H مثبت)

	شاهد (A.H منفی)	مورد (A.H مثبت)
تعداد بیماران	۱٦۵	۱۳۱
سن	*۲۸/٦±۳/۲٤	۲۹/۱±٤/۵
تعداد اووسیت آسپیره شده	۹/۹۲±۵/۱۸	۹/۹۸±۵/۸۳
تعداد اووسیت بارور شده	٦/۷۸±۳/۸٦	٦/۱٤±٤/۲۱
تعداد جنین منتقل شده	۵/۳۵±۲/٤۰	٤/۹۷±۲/۷٦

* میانگین و انحراف معیار است.

میزان پیدایش حاملگی در گروه‌های شاهد (A.H منفی) و مورد (A.H مثبت) در جدول ۲ نشان داده شده است. آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری را بین میزان حاملگی در گروه‌های شاهد (A.H منفی) و مورد (A.H مثبت) نشان نداد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

جدول ۲- میزان پیدایش حاملگی در گروه‌های شاهد (A.H منفی) و مورد (A.H مثبت)

گروه های مورد بررسی	پیدایش حاملگی		
	حاملگی نداشته	حاملگی داشته	جمع
شاهد (A.H منفی)	*(۷۹/٤)۱۳۱	(۲۰/٦)۳٤	(۱۰۰)۱٦٥
مورد (A.H مثبت)	(۷۷/۱)۱۰۱	(۲۲/۹)۳۰	(۱۰۰)۱۳۱
جمع	(۷۸/۳)۲۳۲	(۲۱/۷)٦٤	(۱۰۰)۲۹٦

* اعداد داخل پرانتز بیانگر درصد می باشد.

بحث

نتایج تحقیق نشان داد که میزان حاملگی در دو گروه شاهد (A.H منفی) و مورد (A.H مثبت) اختلاف معنی‌داری نداشتند. Cohen و همکارانش در سال ۱۹۸۹ به دنبال ایجاد برش پارشیال زونا متوجه شدند که میزان جایگزینی جنین افزایش می-یابد و عنوان نمودند که شاید دلیل افزایش جایگزینی خارج شدن سریع‌تر جنین از زونا پلاسیدا می‌باشد [۲٦]. مطالعات بعدی Cohen و همکارانش در سال ۱۹۹۰ روی دو گروه نمونه مورد و شاهد که به طور تصادفی انتخاب شده بودند نشان داد که میزان باروری به طور معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است [۲]. Schoolcraft و همکارانش در سال ۱۹۹٤ گزارش نمودند که میزان باروری در گروه .A.H مثبت به طور معنی‌دار افزایش می‌یابد [۲۷] و در مطالعه‌ی دیگری که توسط ایشان در سال ۱۹۹٥ انجام شد میزان باروری در بیماران بالای ٤۰ سال در گروه A.H مثبت افزایش معنی‌داری را نشان داد. اشکالی که در دو مطالعه فوق قابل توجه بود این است که اطلاعات بیماران گروه شاهد از پرونده‌ی آنها گرفته شده بود و جنین‌های افراد این گروه در روز دوم پس از کشت انتقال یافته و بیماران تحت درمان آنتی‌بیوتیک و استروئید قرار نگرفته بودند ولی جنین بیماران گروه A.H مثبت در روز سوم انتقال یافته بود و مادران نیز تحت درمان آنتی‌بیوتیک و استروئید قرار گرفته بودند که شاید افزایش میزان باروری و جایگزینی به علت تفاوت در درمان آنتی‌بیوتیک و استروئید و انتخاب جنین‌های با کیفیت بالاتر در روز سوم کشت در گروه مورد A.H مثبت نسبت به گروه شاهد باشد [۹]. Tucker و همکارانش در سال ۱۹۹٤ نیز در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر تصادفی افزایش باروری را در گروه A.H مثبت گزارش نموده‌اند [۲۸]. Stein و همکارانش در سال ۱۹۹٥ با تکنیک پارشیال زونا هچینگ در مطالعه‌ای که بر روی ۱٥٤ بیمار که به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد انجام دادند، افزایش معنی‌داری در میزان باروری در بیماران با سن بالای ۳۸ سال گزارش نمودند و تفاوت معنی‌داری در میزان باروری در بیماران کمتر از ۳۸ سال مشاهده نکردند [۲۹]. در سال ۱۹۹٦ در مطالعه‌ی دیگری که توسط Checkو همکارانش بر روی جنین‌های ذوب شده پس از انجماد و با استفاده از شیوه‌ی اسید تیرود در دو گروه مورد و شاهد انجام شد اختلاف معنی‌داری را در میزان جایگزینی دو گروه مورد و شاهد گزارش نمودند که ایشان عنوان نمودند که ممکن است نوع تکنیک به کار رفته در AH در ایجاد اختلاف معنی‌دار موثر بوده است [۱٥]. Tucker و همکارانش در سال ۱۹۹٦ مطالعه‌ای را بر روی بیماران بالای ۳٥ سال انجام دادند و اختلاف معنی‌داری در میزان حاملگی ختم به تولد زنده بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نمودند [۳۰]. Chao و همکارانش در سال ۱۹۹۷ گزارش نمودند که در بیمارانی که چندین شکست در سیکل IVF داشتند AH توانست میزان حاملگی را افزایش دهد [۲۰]. Meldrum و همکارانش در سال ۱۹۹۸ مطالعه‌ای بر روی بیمارانی که بالای ۳٥ سال و کمتر از ٤۳ سال داشتند انجام دادند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نمودند [۳۲]. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۷۸ در ایران توسط آقای دکتر افلاطونیان و همکارانش در مرکز ناباروری یزد انجام شد میزان حاملگی در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد گزارش شده است که تعداد نمونه‌های مطالعه ایشان در هر دوگروه نسبت به مطالعه‌ی حاضر کمتر بوده است (۱۲٥ نمونه در مقابل ۲۹٦ نمونه) [۳٦]. Magli و همکارانش هم در سال ۱۹۹۸ در یک مطالعه آینده‌نگر تصادفی افزایش میزان حاملگی را در ۳۸ بیمار که پیش‌آگهی ضعیفی داشتند را در گروه مورد نسبت به گروه شاهد گزارش کردند [۱۸]. Nakayama و همکارانش در سال ۱۹۹۹ با استفاده از روش پیزو میکرو مانیپولاسیون نشان دادند که AH میزان حاملگی را در بیمارانی که پیش‌آگهی ضعیف دارند در صورت انتقال جنین‌های با کیفیت بالا افزایش می‌دهد [۲٥]. Mansour و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر تصادفی افزایش میزان حاملگی را در بیماران بالای ٤۰ سال که حداقل در دو سیکل قبلی IVF با شکست روبرو شده بودند مشاهده نمودند. البته ایشان بیمارانی که در هر سیکل به طور متوسط ۸ اووسیت آسپیره داشتند را از گروه ضعیف کنار گذاشتند [۳۳]. در سال ۲۰۰۳ Sallam و همکارانش در یک مطالعه متاآنالیزیس ۱۳ گزارش قبلی را که با متغیرهای مورد نظرشان مطابقت داشت مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که AH میزان حاملگی، جایگزینی و تداوم حاملگی را در کسانی که پیش‌آگهی ضعیف دارند و به خصوص کسانی که چندین IVF شکست خورده داشتند افزایش می‌دهد [۳٤]. Petersen و همکارانش در سال ۲۰۰٥ در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر تصادفی که با روش کوارترلیزر

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

A.H انجام دادند گزارش نمودند که در بیمارانی که بیش از یک بار شکست سیکل IVF داشتند افزایش معنی‌داری در حاملگی مشاهده شد. در حالی که در بیمارانی که فقط یک بار تجربه شکست سیکل IVF قبلی داشتند تفاوت معنی‌داری بین دو گروه شاهد و مورد مشاهده نشد [۳۱]. Seif و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در متا آنالیز ۲۳ مطالعه کنترل شده تصادفی که بر روی ۲٦٦۸ خانم انجام شد گزارش نمودند که A.H باعث بهبود معنی‌دار در حاملگی می‌شود [۳۵]. نتایج مطالعات فوق با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی ندارد که شاید این عدم تطابق به علت تفاوت در طراحی مطالعه و نحوه‌ی انتخاب نمونه‌ها [۲، ۱۸، ۲۰، ۳۳]، نوع شیوه‌ی به کار رفته [۱۵، ۲۵، ۳۱]، زمان انتقال جنین و تفاوت در درمان و آماده‌سازی بیماران [۹، ۲۷]، تفاوت در سن بیماران [۳۲] و تعداد نمونه‌ها در دو گروه باشد. Cohen و همکارانش در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۱۹۹۲ بر روی ۱۳۷ بیمار زن که میزان FSH پایه‌ی آنها در حد طبیعی بود انجام دادند و سپس جنین‌های آنها را به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد طبقه‌بندی نمودند هیچ اختلاف معنی‌داری را در میزان حاملگی و یا جایگزینی جنین در بین دو گروه مشاهده نکرد. هر چند میزان جایگزینی در گروه A.H مثبت بهبود یافته بود [۵]. در مطالعه‌ی Hellebaut و همکارانش در سال ۱۹۹٦ که به طور آینده‌نگر و با استفاده از تکنیک پارشیال زونا هچینگ انجام شد هیچ اختلاف معنی‌داری در میزان جایگزینی مشاهده نشد [۳۷]. در مطالعه‌ی مشابه دیگری که Bider و همکارانش در سال ۱۹۹۷ به طور غیر تصادفی و در افراد بالای ۳۸ سال انجام دادند هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان جایگزینی بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نکردند [۱۱]. در سال ۱۹۹۸ Lanzendorf و همکارانش نیز چنین مطالعه‌ای را در بیماران بالای ۳٦ سال انجام دادند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نکردند [۱۰]. Rufas-Sapir و همکارانش در سال ۲۰۰٤ در یک مطالعه آینده‌نگر تصادفی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد و مورد گزارش نکردند و عنوان نمودند که شکست‌های متعدد در جایگزینی قبلی نمی‌تواند به تنهایی دلیلی برای انجام A.H باشد و حتی A.H در بیماران جوان‌تر ممکن است اثر معکوس در میزان جایگزینی داشته باشد و پیشنهاد دادند که در افراد جوان این شیوه انجام نشود [۳۸]. نتایج مطالعات فوق با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد که احتمالا به دلیل دقت بیشتر در طراحی مطالعه [۳۷، ۳۸] و مطابقت دادن عوامل تاثیرگذار از جمله میزان FSH پایه [۵] و سن بیمار [۱۰، ۱۱، ۳۸] باشد.

نتیجه‌گیری

میزان موفقیت A.H به عوامل متعددی از جمله سن مادر، میزان FSH پایه، تعداد شکست‌های سیکل‌های IVF قبلی، میزان ضخامت زونا پلاسیدا، مورفولوژی جنین‌ها، میزان فراگمانتاسیون در سیتوپلاسم، نوع روش مطالعه و شیوه A.H به کار رفته بستگی دارد. تفاوت بین گروه مورد و شاهد و معنی‌دار نبودن در مطالعه‌ی حاضر شاید به دلیل نوع طراحی این تحقیق و مطابقت دادن اکثر متغیرهای موثر در دو گروه باشد. لذا می‌توان نتیجه گرفت که انجام شیوه A.H بر روی جنین‌های تمام افراد داوطلب IVF ضرورت ندارد و انجام این شیوه برای افراد با پیش‌آگهی ضعیف در حامله شدن توصیه می‌گردد.

References:

[1] Antinori S. Selman HA. Caffa B. Panci C. Dani GL. Versaci C. Zona opening of human embryos using a non-contact UV laser for assisted hatching in patients with poor prognosis of pregnancy. ***Hum Reprod*** 1996; 11: 2488-2492.

[2] Cohen J. Elsner C. Kort H. Malter H. Massey J. Mayer MP. et al. Impairment of the hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation. ***Hum Reprod*** 1990; 5: 7-13.

[3] Cohen J. Assisted hatching of human embryos. ***J In Vitro Fert Embryo Transf*** 1991; 8: 179-190.

[4] Tucker MJ. Cohen J. Massey JB. Mayer MP. Wiker SR. Wright G. Partial dissection of the zona pellucida of frozen-thawed human embryos may enhance blastocyst hatching, implantation, and pregnancy rates. ***Am J Obstet Gynecol*** 1991; 165: 341-344.

[5] Cohen J. Alikani M. Trowbridge J. Rosenwaks Z. Implantation enhancement by selective assisted hatching using zona drilling of human embryos with poor prognosis. ***Hum Reprod*** 1992; 7: 685-691.

[6] Khalifa EA. Tucker MJ. Hunt PP. Hamidi J. Improved hatching in mouse embryos brought about by combined partial zona dissection and co-culture. ***Hum Reprod*** 1993; 8: 599-603.

[7] Schiewe MC. Hazeleger NL. Sclimenti C. Balmaceda JP. Physiological characterization of blastocyst hatching mechanisms by use of a mouse antihatching model. ***Fertil Steril*** 1995; 63: 288-294.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

[8] Battaglia DE. Goodwin P. Klein NA. Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. ***Hum Reprod*** 1996; 11: 2217-2222.
[9] Schoolcraft WB. Schlenker T. Jones GS. Jones HW Jr. In vitro fertilization in women age 40 and older: the impact of assisted hatching. ***J Assist Reprod Genet*** 1995; 12: 581-584.
[10] Lanzendorf SE. Nehchiri F. Mayer JF. Oehninger S. Muasher SJ. A prospective, randomized, double-blind study for the evaluation of assisted hatching in patients with advanced maternal age. ***Hum Reprod*** 1998; 13: 409-413.
[11] Bider D. Livshits A. Yonish M. Yemini Z. Mashiach S. Dor J. Assisted hatching by zona drilling of human embryos in women of advanced age. ***Hum Reprod*** 1997; 12: 317-320.
[12] Loret De Mola JR. Garside WT. Bucci J. Tureck RW. Heyner S. Analysis of the human zona pellucida during culture: correlation with diagnosis and the preovulatory hormonal environment. ***J Assist Reprod Genet*** 1997; 14: 332-336.
[13] De Felici M. Siracusa G. (1982) Spontaneous hardening of the zona pellucida on mouse oocytes during in vitro culture. Gamete. Res, 6, 107–113.
[14] Carroll J. Depypere H. Mathews CD. Freeze-thaw-induced changes of the zona pellucida explains decreased rates of fertilization in frozen-thawed mouse oocytes. ***J Reprod Fertil*** 1990: 547-553.
[15] Check JH. Hoover L. Nazari A. O'Shaughnessy A. Summers D. The effect of assisted hatching on pregnancy rates after frozen embryo transfer. ***Fertil Steril*** 1996; 65: 254-257.
[16] Tao J. Tamis R. Application of assisted hatching for 2-day-old, frozen-thawed embryo transfer in a poor-prognosis population. ***J Assist Reprod Genet*** 1997; 14: 128-130.
[17] Mandelbaum J. Embryo and oocyte cryopreservation. ***Hum Reprod*** 2000; 15 Suppl; 4: 43-47.
[18] Magli MC. Gianaroli L. Ferraretti AP. Fortini D. Aicardi G. Montanaro N. Rescue of implantation potential in embryos with poor prognosis by assisted zona hatching. ***Hum Reprod*** 1998; 13: 1331-1335.
[19] Cem Demirel L. Evirgen O. Al-Hasani S. The role of assisted hatching in human IVF. ***MEFS Journal*** 2002; 7: 6-12.
[20] Chao KH. Chen SU. Chen HF. Wu MY. Yang YS. Ho HN. Assisted hatching increases the implantation and pregnancy rate of in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer (ET), but not that of IVF-tubal ET in patients with repeated IVF failures. ***Fertil Steril*** 1997; 67: 904-908.
[21] Castellotti DS. da Motta EL. Alegretti JR. Tran C. Serafini P. Successful birth after intrafallopian transfer of microhatched embryos. ***Fertil Steril*** 1997; 68: 367-369.
[22] Alikani M. Cohen J. Advances in clinical micromanipulation of gametes and embryos. Assisted fertilization and hatching. ***Arch Pathol Lab Med*** 1992; 116: 373-378.
[23] Hsieh YY. Huang CC. Cheng TC. Chang CC. Tsai HD. Lee MS. Laser-assisted hatching of embryos is better than the chemical method for enhancing the pregnancy rate in women with advanced age. ***Fertil Steril*** 2002; 78: 179-182.
[24] Mantoudis E. Podsiadly BT. Gorgy A. Venkat G. Craft IL. A comparison between quarter, partial and total laser assisted hatching in selected infertility patients. ***Hum Reprod*** 2001; 16: 2182-2186.
[25] Nakayama T. Fujiwara H. Yamada S. Tastumi K. Honda T. Fujii S. Clinical application of a new assisted hatching method using a piezo-micromanipulator for morphologically low-quality embryos in poor-prognosis infertile patients. ***Fertil Steril*** 1999; 71: 1014-1018.
[26] Cohen J. Inge KL. Suzman M. Wiker SR. Wright G. Videocinematography of fresh and cryopreserved embryos: a retrospective analysis of embryonic morphology and implantation. ***Fertil Steril*** 1989; 51: 820-827.
[27] Schoolcraft WB. Schlenker T. Gee M. Jones GS. Jones HW Jr. Assisted hatching in the treatment of poor prognosis in vitro fertilization candidates. ***Fertil Steril*** 1994; 62: 551-554.
[28] Tucker MJ. Ingargiola PE. Massey JB. Morton PC. Wiemer KE. Wiker SR. et al. Assisted hatching with or without bovine oviductal epithelial cell co-culture for poor prognosis in-vitro fertilization patients. ***Hum Reprod*** 1994; 9: 1528-1531.
[29] Stein A. Rufas O. Amit S. Avrech O. Pinkas H. Ovadia J. et al. Assisted hatching by partial zona dissection of human pre-embryos in patients with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. ***Fertil Steril*** 1995; 63: 838-8341.
[30] Tucker MJ. Morton PC. Wright G. Ingargiola PE. Sweitzer CL. Elsner CW. Mitchell-Leef DE. Massey JB. Enhancement of outcome from intracytoplasmic sperm injection: does co-culture or assisted hatching improve implantation rates? ***Hum Reprod*** 1996; 11: 2434-2437.
[31] Petersen CG. Mauri AL. Baruffi RL. Oliveira JB. Massaro FC. Elder K. et al. Implantation failures: success of assisted hatching with quarter-laser zona thinning. ***Reprod Biomed Online*** 2005; 10: 224-229.
[32] Meldrum DR. Wisot A. Yee B. Garzo G. Yeo L. Hamilton F. Assisted hatching reduces the age-related decline in IVF outcome in women younger than age 43 without increasing miscarriage or monozygotic twinning. ***J Assist Reprod Genet*** 1998; 15: 418-421.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

[33] Mansour RT. Rhodes CA. Aboulghar MA. Serour GI. Kamal A. Transfer of zona-free embryos improves outcome in poor prognosis patients: a prospective randomized controlled study. ***Hum Reprod*** 2000; 15: 1061-1064.

[34] Sallam HN. Sadek SS. Agameya AF. Assisted hatching: a meta-analysis of randomized controlled trials. ***J Assist Reprod Genet*** 2003; 20: 332-342.

[35] Seif M. Edi-Osagie E. Farquhar C. Hooper L. Blake D. McGinlay P. et al. Assisted hatching on assisted conception (IVF & ICSI). ***Cochrane Database Syst Rev*** 2005; 19: CD001894.

[۳٦] افلاطونیان عباس، کریم‌زاده محمدعلی، امیر ارجمند محمدحسین. اثر تکنیک Zona Hatching بر میزان حاملگی و چندقلویی در ۱۲۵ سیکل ART.. ***مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد*** ۱۳۷۸: سال هفتم، ضمیمه شماره ۲: صفحه ۷۱.

[37] Hellebaut S. De Sutter P. Dozortsev D. Onghena A. Qian C. Dhont M. Does assisted hatching improve implantation rates after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in all patients? A prospective randomized study. ***J Assist Reprod Genet*** 1996; 13: 19-22.

[38] Rufas-Sapir O. Stein A. Orvieto R. Avrech OM. Kotler N. Pinkas H. et al. Is assisted hatching beneficial in patients with recurrent implantation failures?. ***Clin Exp Obstet Gynecol*** 2004; 31: 110-112.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]