

Gradu Amaierako Lana
Medikuntza Gradua

Lagundutako ugalketa-prozeduretan fase luteoa babestea

Administrazio-bide desberdinak alderatzea eta arrakasta-parametro iragarleak
aztertzea

Egilea:

OLAIA PREGO ERAUSKIN

Zuzendaria:

GORKA BARRENETXEA ZIARRUSTA

© 2022, Olaia Prego Erauskin

Leioa, 2022ko apirilaren 26a

LABURPENA

Ikerketa honetan IVF prozeduretan enbrioi bitrifikatuen transferentzia osteko fase luteoaren babeserako progesteronaren suplementazioa gauzatzeko 2 eredu desberdin konparatu dira, bide baginala eta larruazalpekoa. Horretarako, 60 paziente aztertu dira, adinaren arabera bloke bidezko aleatorizazio bidez 2 taldetan sailkatuta: erdia I. taldean, soilik bide baginaleko progesterona administratuta eta beste erdia II. taldean, bide baginaleko eta larruazalpeko progesterona administratuta. Kasu guztietan enbrioi (blastozistoa) bitrifikatu euploide bakarra transferitu eta transferentziaren aurreko PGT-A bidezko analisi genetikoa egin da, akats genetikoek eragindako sesgoak baztertzeko. Emaitzen arabera ez da bi ereduen arteko desberdintasun esanguratsurik aurkitu, ez ezarpen-tasari, ezta haurdunaldi ebolutiboen tasari dagokionez ere, bi ereduek antzeko eraginkortasuna adierazi baitute. Enbrioen ezarpenean eta haurdunaldi ebolutiboen garapenean eragina izan ditzaketen beste aldagai batzuk ere aztertu dira eta esanguratsua izan den bakarra haurdunaldi ebolutiboarekiko transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoa izan da. Beraz, transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmatico altuekin haurdunaldiaren eboluzioa hobea da. Hala ere, horrek ez du erlazioirik guk aztertutako transferentzia osteko suplementazioarekin, maila horiek aztertutako suplementazioaren administrazio aurrekoak direlako. Bestalde, esanguratsua izan da administrazio-bidearen arabera lortutako progesteronaren maila plasmaticoa, larruazalpeko bidetik maila altuagoak lortu baitira, horrek ezarpen eta haurdunaldi ebolutiboen tasekin eraginik erakutsi ez duen arren.

ABSTRACT

SARRERA: Azken urteotan lagundutako ugalketa prozeduren arrakasta-tasa nabarmen igo da, oraindik ere portzentai batean enbrioiaren ezarpena lortzen ez den arren. Haurdunaldi-tasa arrakastatsukoak lortzeko nahian, prozesuan eragina izan dezaketen hainbat faktore ikertu dira, horien artean endometrioaren prestaketa eta progesteronaren suplementazioa. Progesterona enbrioiaren ezarpena eta haurdunaldia gertatzeko ezinbesteko hormona da. In vitro ernalkuntzan, ordea, progesteronaren ekoizpena normalean ez da egokia. Ondorioz, horren administrazio exogenoa ezinbestekoa da. Hala ere, suplementaziorako ereduak metodorik ez dago. Beraz, interesgarria litzateke suplementazio metodo ezberdinen eragina konparatzea, haurdunaldi ebolutiboan eta hauen arteko eraginik dagoen ikusteko eta prozedura hobetzeko.

HELBURUAK: In-vitro prozedura gauzatzeko enbrioi bitrifikatuen transferentzia osteko estaldura gestagenikoa egiteko bi adminstrazio-eredu desberdin konparatzea. Bestalde, progesteronaren maila plasmatikoen eta haurdunaldi ebolutiboaren arteko erlazioaren balorazioa gauzatzeko transferentziaren eguneko eta haurdunaldi probaren eguneko neurketetan eta lagundutako ugalketaren etorkizunera begira estaldura hormonalak gauzatzeko irizpide diagnostiko eta pronostikodun protokoloa ezartzea.

METODOAK: Ikerketa prospektiboa, randomizatu eta zentro bakarrekoa diseinatu da, in vitro ernalkuntzarako enbrioi bitrifikatuen transferentzia osteko estaldura hormonalak egiteko 2 eredu konparatzeko helburuarekin. Horretarako, 60 paziente aztertu dira, 30 eredu bakoitzean: I. taldean, soilik bide baginaleko progesterona administratua eta II. taldean, bide baginaleko progesterona eta larruazalpekoa administratuta. Pazienteen bilketa 2021eko uztailetik 2021eko urrira bitartekoa izan da, baimen-informatua sinatu eta berehala prozedura hasita. Jarraipena haurdunaldiaren 12. astera arte gauzatu da. Kasu guztietan transferentziaren aurreko screening genetiko (PGT-A) bidez hautatutako blastozistoaren transferentzia diferitua egin da, akats genetikoaren eragindako sesgoak baztertzeko. Azterketa estatistikorako neurtutako aldagai kualitatiboak hurrengoak izan dira: haurdunaldi-proba positiboak, ezarpenak eta haurdunaldi ebolutiboak. Aztertutako aldagai jarraiak, ordea,

hurrengoak: adina, progesterona plasmatikoa enbrioaren transferentziaren momentuan (PP1) eta haurdunaldi-proba gauzatzeko momentuan (PP2), endometrioaren lodiera enbrioi transferentziaren egunean, β -hCG neurketa transferentzia ostean (haurdunaldi-proba) eta GMI. Aldagai jarraien batuz besteko konparaketarako T-Student testa erabili da. Aldagai kualitatiboen kasuan, ordea, Pearson-en Chi karratu testa erabili da, eta beharrezkoa izan denean Fisher test zehatza. Emaitzak estatistikoki esanguratsuak izateko $p < 0,05$ ezarri da. Aldagaien arteko erlazioa eta horren indarra aztertzeko Erregresio Logistikoa erabili da. Bukatzeko, zenbait aldagaien enbrioi-ezarpenarekiko edo haurdunaldi ebolutiboekiko balio prediktiboa edo horien arrakasta aurreikusteko gaitasuna aztertzeko ROC Kurbak gauzatu dira.

EMAITZAK: Ez da administrazio-eredu desberdinen arteko desberdintasun esanguratsurik ikusi ezarpen eta haurdunaldi ebolutiboen tasan. Aitzitik, progesterona maila plasmatikokiko, larruazalpeko bideak maila plasmatico esanguratsuki altuagoak adierazi zituen ($p = < 0,001$). Haurdunaldi ebolutiboekiko dagokionez, ordea, transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoak ($p = 0,028$) eta β -hCG mailak ($p = 0,005$) desberdintasun esanguratsuak adierazi zituzten. Gainerako aztertutako aldagaiek ez dute desberdintasun esanguratsurik adierazi ez ezarpenari, ezta haurdunaldi ebolutiboekiko dagokionez ere. Erregresio logistikoaren emaitzak, aztertutako aldagaiek enbrioien ezarpenarekiko eraginik edo asoziaziorik ez dutela erakutsi zuen. Haurdunaldi ebolutiboekiko, ordea, transferentziaren momentuko progesteronaren neurketa soilik izan zen eragin esanguratsua duena. ROC kurben analisiaren arabera, ez zen haurdunaldi ebolutiboen edo ezarpenaren arrakasta aurreikusteko moduko faktorerik ikusi.

ONDORIOAK: Ikerketak ez du transferentzia osteko fase luteoaren babeserako bi ereduen arteko desberdintasun esanguratsurik aurkitu ez enbrioi-ezarpenari, ezta haurdunaldi ebolutiboekiko dagokionez ere. Bestalde, administrazio-bidearen arabera lortutako progesteronaren maila plasmatico esanguratsua izan da, larruazalpeko bidetik maila altuagoak dira eta, horrek ezarpen eta haurdunaldi ebolutiboen tasekin eraginik erakutsi ez duen arren. Horrez gain, soilik transferentziaren momentuko β -hCG mailak eta progesteronaren maila plasmaticoak erakutsi dituzte haurdunaldi

ebolutiboekiko lotura, beraz, eraginkorragoa litzateke progesteronaren mailak hor neurtzea. Gainera, momentu horretako progesteronaren maila altuak haurdunaldiaren eboluzio positiboarekin erlazioa daitezke. Hala ere, horrek ez du erlazorik guk aztertutako transferentzia osteko suplementazioarekin, maila horiek aztertutako suplementazioaren administrazio aurrekoak direlako. Aztertutako gainerako aldagaiek ez dute eragin esanguratsurik erakutsi ezarpen zein haurdunaldi ebolutiboekiko.

HITZ GAKOAK

Fase luteoaren babesak, Progesterona plasmatikoaren neurketa, Haurdunaldi ebolutiboa, Transferentzia diferitua, ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection/ Espermatzoideen Injekzio Intrazitoplasmatikoa), IVF (In Vitro Fertilization/In Vitro Ernalkuntza), EOC (Estimulación ovárica controlada/Obulutegi Estimulazio Kontrolatua), PGT-A (Preimplantational Genetic Screening for aneuploidies/ Ezarpen aurreko Baheketa Genetikoa)

AURKIBIDEA	
LABURPENA	i
ABSTRACT	ii
HITZ GAKOAK	v
1. SARRERA	1
1.1. PROGESTERONAREN SUPLEMENTAZIOA	1
1.2. IN VITRO ERNALKUNTZA ETA TRANSFERENTZIA DIFERITUA	3
1.3. AURREKARIAK	8
2. HELBURUAK	14
2.1. HELBURU NAGUSIA	14
2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK	14
3. METODOAK	14
3.1. LAN-HIPOTESIA	15
3.2. IKERKETAREN DISEINUA	16
3.2.1. I. Fasea: Entseguren diseinua eta pazienteak biltzea.	16
3.2.2. II. Fasea: EOC, puntzioa, ICSI, enbrioi garapena eta biopsia.	17
3.2.3. III. Fasea: Endometrio prestaketa eta transferentzia	18
3.2.4. IV. Fasea: Haurdunaldien jarraipena eta datuen analisisa.	19
4. EMAITZAK	20
5. EZTABAIDA	37
6. ONDORIOAK	43
7. BIBLIOGRAFIA	44

1. SARRERA

1.1. PROGESTERONAREN SUPLEMENTAZIOA

Progesterona enbrioiaren ezarpena eta haurdunaldia gertatzeko ezinbesteko hormona da. Izan ere, hormona horren zeregina estrogenoen eraginaren ondorioz garatutako obulazio aurreko garaiko endometrio proliferatiboa, endometrio jariatzaile bihurtzea da, enbrioi ezartzeko moduko zoru egokia izango dena.

Hilero obulutegietan folikulu bat garatzen da; horrek, besteak beste, estradiola ekoiztu eta askatzen du. Ondoren, folikulu horren garapena gauzatzen denean, obulazioa gertatzen da LH edo hormona luteinizatzaile izeneko hormona gonadotropikoaren gehikuntzari esker. Gehikuntza horren helburua folikulua hautsi eta obulua askatzeaz gain, I. zatiketa meiotikoan geldituta zegoen obuluaren zatiketa meiotikoa berrabiaraztea da. Behin obulazioa gertatuta, folikulu horren aztarnetatik gorputz luteoa sortzen da, hormonien ekoizpen hirukoitza izango duen egitura: estradiola, progesterona eta androgenoak. Haurdunaldirik egon ezean gorputz luteoaren bizi iraupena 10-12 egunekoa da; ondorioz, horren endekapenarekin batera, gorputz luteoak ekoiztutako hormonien askapena eteten da, hilerokoa eraginez, supresio motako odol-jarioa dena. Haurdunaldia edo zehatzago esanda enbrioiaren ezarpena gertatzen denean, ordea, enbrioiaren garapeneko egitura batek, trofoblastoak, hain zuzen, β -hCG (Hormona Gonadotropiko Korionikoa) izeneko glikoproteina ekoizten du eta glikoproteina horrek gorputz luteoa "bizirik" mantentzen du, bere progesterona ekoizpena mantenduz. Azkenik, haurdunaldia aurrera joan ahala trofoblastoak gorputz luteoa ordezkatu eta progesteronaren ekoizpenaren eta askapenaren funtzioa betetzen du.

In vitro ernalkuntzan, ordea, progesteronaren ekoizpena normalean ez da egokia prozedurarako erabilitako medikamentuen eta, batez ere, folikuluak eskuratzeko puntzioa egiterakoan honek sortarazten duen "agresio folikularren" ondorioz. In vitro ernalkuntzan gurasoen gametoetatik abiatuta laborategian enbrioiak sortzen dira, geroago emakumearen umetokiak enbrioi transferentzia bidez kokatzeko. Enbrioi hauek endometrioan ezarri daitezten ernalkuntza umetokian eman balitz bezalako baldintzak eman behar dira, hau da, endometrioa ziklo naturalean ematen diren

baldintza hormonaletan jarri behar da, transferitzen den enbrioia bertan ezartzeko giro egokia aurkitu dezan, izan ere, ez da posible ziklo fisiologikoa kopiatzea, baina bai endometrioia modu egokian prestatzea, fisiologikoaren ahalik eta antzekoena izan dadin.

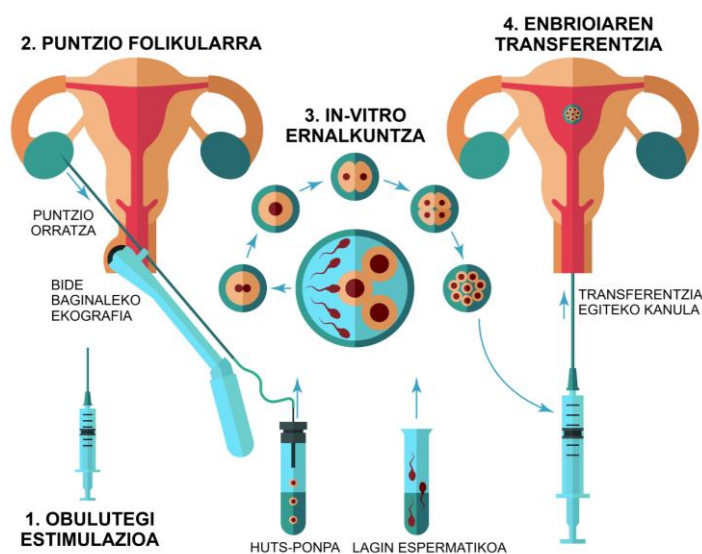
Progesterona exogenoaren administrazio bideari dagokionez, bide baginala, muskulu barnekoa, aho bidekoa edo azal azpikoa izan daiteke. Bide baginaren osotasun, kostu baxu eta eraginkortasuna dela eta administrazio bide ohikoena da European (AEBn muskulu barnekoa), obulu baginalen bidez administratu ohi da. Gainera, aho bidekoak baino xurgapen eta tolerantzia hobea du, gibeletik igarotzen ez denez eragin desiragaitz gutxiago dituelako (zorabio, goragale, logura... gutxiago). Aukera hau hartu ezin dutenek (fruitu lehorrei alergia dietenek adibidez, obulu baginalek kakahuete olioia dutelako) bide baginaleko gel gisa ere hartu dezakete, eraginkortasun bera baitu. Administrazio bide injektagarriari dagokionez, tradizionalki muskulu barneko bidetik administratzen zen, baina bide honen eragin desiragaitz lokalek gutxiago erabiltzea eragin dute. Azal azpiko progesterona ere komertzializatu da, askoz errazagoa dena eta oso xurgapen ona ere duena. Oro har, progesterona injektagarria erabilgarria da bide baginaleko xurgapenean arazoak egon daitezkeenean (aurreko IVF zikloetan hemorragia baginalak egon direnean edo transferentzia enbrionarioaren aurretik odoleko progesterona maila egokiak lortzen ez direnean).

Suplementazioaren iraupenari dagokionez iritzi ezberdinak daude: batzuk haurdunaldia dagoela konfirmatzean bertan behera uztearen aldekoak dira; gehiengoa, ordea, haurdunaldiaren 6. edo 8. astera arte mantentzearen aldekoak da. Behin haurdunaldia gertatuta, plazentaren progesterona ekoizpena berezko haurdunaldiaren berdina da. IVF freskoko zikloetan fase luteoko progesteronaren suplementazio labur eta luzatua konparatzen zituen ikerketa batean (1), ordea, neurtutako aldagaiak bizirik jaiotzearen, abortuen eta haurdunaldiak jarraitzearen tasak izanik, ondorioztatu zen suplementazio luzea balitekeela beharreak ez izatea enbrioia transferentzia freskoa egiterakoan, β -HCG test positiboa lortzerakoan suplementazioa moztean suplementazioa luzatzen zuten taldearekin konparatuz lortzen den haurdunaldi ebolutiboaren tasa oso antzekoa delako (%95 bietan). Enbrioia bitrifikatuen transferentzia egiten denean (transferentzia diferitua, hain zuzen, hurrengo puntuan azaltzen den

prozedura eta ikerketa honetan erabiliko dena), ordea, haurdunaldi tasa baxuagoa izan ohi da, protokolo eta kriopresenbazio teknologia berriarekin, ordea, hobetu daiteke (2).

1.2. IN VITRO ERNALKUNTZA ETA TRANSFERENTZIA DIFERITUA

In vitro ernalkuntzarako prozedura osoak 4 fase ditu: 1. Obulutegi estimulazioa, 2. Puntzio folikularra, 3. In Vitro ernalkuntza eta 4. Enbrioiaren transferentzia., **1. Irudian** grafikoki adierazten dira 4 fase horiek.



1. Irudia. IVF prozedura urratsez urrats. 4 pausu nagusi dira: 1. Obulutegi estimulazioa, 2. Puntzio folikularra, 3. In-Vitro ernalkuntza eta 4. Enbrioiaren transferentzia. Lehenengorako Obulutegi Estimulazio Kontrolatua (EOC) gauzatuko da. Bigarreneko ebakuntza-gelan bide baginaleko ekografia bidez gidatutako puntzio folikularra gauzatuko da, puntzio-orratza folikuluen barnean dagoenean hutsa eraginez ; obozitoak huts-ponpak batuko ditu. Ondoren, lagin espermaticoa aztertu eta gaitu ostean, hirugarrena: in-vitro ernalkuntza ICSI teknika bidez. Azkenik, enbrioiak bitrifikatu eta azterketak egin ostean (ikerketa honetan kasu guztietan PGT-A), hautatutako enbrioia amaren umetokira transferitzeko kanula batean kargatu eta bide baginaleko ekografia bidez gidatuta transferentzia gauzatuko da. Jatorrizko irudiaren iturria:

<https://www.shutterstock.com/es/image-vector/vitro-fertilization-infographic-chart-flat-style-473706466>

Ikerketa honetan, azken fase hori “diferitu” edo “atzeratu” egingo da, ikerketaren egoitza den zentroan egin ohi den bezala (3). Izan ere, enbrioiaren transferentzia diferitua egiteak aurreko 3 faseen ostean gero azalduko den enbrioiaren azterketa egitea ahalbidetzen du, erabateko garrantzia duen enbrioiaren biopsia, esate baterako.

Azpimarratzekoa da bereziki enbrioi edo blastozistoen biopsia egiteak duen garrantzia, izan ere, pausu horrek transferentziarako enbrioi egokiena hautatzea posible egiten du. Hori da, hain zuzen, diferitutako transferentzia egiteko arrazoi nagusia eta ikerketa honen berezitasuna: enbrioiaren hautaketari esker, progesteronaren suplementazioa izatea prozeduraren akatsa zein arrakasta baldintzatuko duen aldagai bakarra.

Horretarako, jasotako enbrioiak bitrifikatuak izango dira, modu egokian mantendu daitezzen beharrezko azterketak egin bitartean. Horri deritzogu, beraz, transferentzia diferitua. Prozedura osoari buruz ari garenean, ordea, prozedura edo tratamendu segmentatua dela esango dugu, aipatu bezala 2 segmentu bereizi daitezkeelako: lehenengoa, Enbrioiaren garapena (Estimulazioa, Puntzioa eta In-Vitroa barne hartzen dituena) eta bigarrena, Enbrioiaren transferentzia. Jarraian, gure ikerketan 4 fase horiek oinarritzat ernalkuntza eta transferentzia gauzatzeko prozedura osoa azaltzera noa.

Hasteko, ikerketan parte hartuko duten pazienteetan suplementazio hormonal bidezko Obulutegi Estimulazio Kontrolatua (EOC) gauzatzeko da ekografia bidezko kontrolen bidez. Helburua erantzun suprafisiologikoa lortzea da, xurgatzeko eskuragarri dauden obozitoen kopurua handituz, LH gorakada bat-bateko eta goiztiarrak ekidinez eta heltze folikularra behar bezala eman dadin beharrezko denbora-tartean gertatzeko gonadotropina birkonbinatzaileak (FSHr) eta GnRHren agonistak koadjubantzia gisa erabiliz.

Obulutegi estimulazio kontrolatuaren ohiko protokoloak 8-14 eguneko iraupena izaten du, pazientearen erantzunaren eta prozeduraren eboluzioaren arabera. Obulutegien estimulazioa gauzatzeko hormonon administrazioa hilerokoaren bigarren edo hirugarren egunean hasten da. Gainera, puntzio folikularra gauzatzeko momentu egokiena zehazteko ekografia eta hormona bidezko kontrola gauzatzeko plangintza egiten da.

Folikuluak 20 mm dituenean, 2. faserako prest dago, puntzio folikularrerako, hain zuzen. Obozitoak eskuratzeko puntzio folikularra ebakuntza-gelan egingo da, GnRHren agonistak (obulaziorako “trigger”-a) eman eta 35-37 ordu igaro ostean, obulazioaren aurreko momentuan, hain zuzen (36 ordutik aurrera obozitoa aske eta galduta egoteko aukera dago eta). Puntzio folikularra bide baginaleko ekografia bidez

gidatuta ebakuntza-gelan egiten den eta bide baginaleko folikulu obarikoen xurgapen bidezko obozitoen berreskurapenean datzan prozedura da. Era horretan, hutsa eraginez, folikuluen puntzioa gauzatuko da, puntzio orratza folikuluen barnean dagoenean. Horrela, likido folikularrez betetako xurgapen tutuak bilduko dira, 37°C-ko tenperaturan mantenduko direnak, laborategira eraman eta baldintza egokietan obozitoen berreskurapena gauzatzeko.

Behin obozitoak berreskuratuta, horietako bakoitzaren heltze mailaren ebaluaketa egingo da. Obozito heldutzat hartzen dira II. Metafasean daudenak. Horrez gain, azterketa morfologikoa ere gauzatuko da, hurrengoak bezalako parametroak kontuan hartuta: obozitoaren erdiadean antolatutako organela edo granulosite multzoa, erretikulu plasmatico leunaren agregazioa, bakuolak, inklusio zitoplasmaticoak, espazio peribitelinoko exudatuak eta abar. Bukatzeko, pausu honetan zehar eskuratutako obozito guztiak modu egokian etiketatu eta erregistratuak izango dira, prozesu osoaren trazabilitatea kontrolatu ahal izateko, zein estimulazio ziklotan lortu diren kontuan izanda tratamendu osteko ziklo desberdinetan desberdintasunak dauden aztertzeke helburuarekin.

Behin momentu honetara iritsita, 3. fasera joko dugu, In Vitro Ernalkuntzara, hain zuzen. Beraz, ICSI edo Espermatozoideen Injekzio Intrazitoplasmatico bidez obozito bitrifikatuen ernalkuntza gauzatuko da. Horretarako, semen laginak jasoko dira eta kalitate espermaticoa aztertuko da. Lagin espermaticoen lorpena masturbazio bidezkoa izango da eta flasko esteril batean jasoko da. Ondoren, laginen azterketa makroskopiko (pHa, bolumena, likuefakzioa, kolorea, itxura) eta mikroskopikoa (kontzentrazio espermaticoa, mugikortasuna, morfologia eta beste elementu zelularren presentzia) gauzatuko da, Osasunaren Mundu Erakundeak (OMS, 2010) agindutako irizpideen arabera. Horren ostean, lagina prozesatu eta espermatozoideak gaituko dira zenbait prozeduren bidez, obozitoa ernaltzeko gai izan daitezen. Bestalde, obozitoak isolatuko dira, kumulu ooforoa osatzen duten granuloso zeluletatik askatuz. Azkenik, espermaren gaitzea gauzatu ostean, ICSiA burutzen da. Obozito guztiak isolatu ostean, II. metafasean daudenak injektatuko dira, obozito bakoitzeko espermatozoide bana injektatuz injekziorako mikropipeta bidez. Horretarako, behin espermatozoidea harrapatuta, Holding-en mikropipeta bidez obozitoa xurgapen bidez eusten da eta ondo eutsita dagoenean espermatozoidearen mikroinjekzioari ekiten

zaio. Injekziorako mikropipeta bidez obozitoaren zona peluzida zeharkatu eta zitoplasmarekin kontaktuan jartzen da, zelularen zentrorra iritsi arte. Obozitoa immobilizatuta eta espermatozoidea injekziorako pipetan mikroinjekziorako prest, modu zuzenean fokuratuta eta kokatuta ditugunean:

- Injekziorako pipetarekin zona peluzida modu leun eta gradualean bultzatzen da. Behin zona peluzida gaindituta, obozitoaren mintza bultzatzen jarraitzen da, gora eta behera mugituz, pipetaren inguruan kono bat antzematea ahalegintzeko. Pipetaren obozito barneko sarrera zona peluzidaren, mintz plasmaticoaren eta obozitoaren zitoplasmaren ezaugarrien araberakoa da. Obozitoaren mintz plasmaticoaren apurketa mota horren ezaugarrien araberakoa da eta horren geroko garapena baldintzatzen du.
- Behin mintza apurtuta, ooplasmaren xurgapenera jotzen da, mintza apurtuta dagoela ziurtatu eta espermatozoidearekin kontaktuan jartzeko.
- Espermatozoidea emeki sartzen da eta sartutako lekua idazten da.

Prozesu hori da aurretik aipatutako ICSI. **2. Irudian** prozedura honen urratsetako bat ikus daiteke. Jarraian, jada ernaldutako obozitoak inkubagailuetan kokatzen dira enbrioien jarraipena hasteko.



2. Irudia. ICSI prozedura barneko urratsa. Ezkerrean Holding-en mikropipeta, obozitoa xurgapen bidez eusten duena. Erdian obozitoa, eskuinetik barnean espermatozoidea duen injekziorako mikropipetak ziztatua. Irudiaren Iturria: ikerketaren zentroko laborategia.

Enbrioien eboluzioaren ebaluaketarako Embryoscope plus® sistema erabiliko da, enbrioien eboluziorako kontrol sistema bat, hain zuzen ere. Sistema horrek “video time-lapse” sistema baten bitartez enbrioien garapenaren transferentzia momenturainoko gertaera guztien erregistroa burutzen du, horrela, garapen morfozinetikoaren analisi oso zehatza gauzatzea ahalbidetzen du. Ernalkuntza ICSI egin ostean 24 ordutara aztertuko da eta ernaldutzat hartuko dira prozedura osteko 17-20 ordutan pronukleo bi eta bi korpuskulu polar dituzten obozitoak.

Transferentzia baino lehen, aurreko atalean azaldu bezala, bideragarritzat hartzen diren enbrioien trofoektodermo biopsia burutzen da, **3. Irudian** adierazitako prozedura, enbrioi hautaketarako ezinbesteko prozedura dena. Horretarako, trofoektodermoko zelula talde bat isolatzen da ploidiak aztertzeko analisi genetikoa egiteko Ezarpen aurreko Baheketa Genetikoa (PGT-A, Preimplantational Genetic Screening for aneuploidies) azterketa bidez. Horren bidez, enbrioien egitura genetikoa aztertu eta egokienak aukeratuko dira (ikerketa honetan soilik euploideak direna, aurrerago azalduko den bezala). PGT-A azterketaren emaitza lortu bitartean enbrioiak bitrifikatuko dira. Emaitzak ikusita erabakiko da zein enbrioi izango den transferituko dena.



3. Irudia. Trofoektodermo biopsia. Ezkerrean Holding-en mikropipeta, obozitoa xurgapen bidez eusten duena. Erdian blastozistoa, zelula talde desberdinez osatua: periferian trofoektodermoa osatzen duten zelulak eta ezkerrean gune batean pilatutakoak barne zelula masa osatzen duten zelulak. Eskuinetik pipeta baten bidez trofoektodermoa osatzen duten zelulak biopsiatzen dira, ostean PGT-A azterketa gauzatzeko. Iturria: ikerketaren zentroko laborategia.

Azkenik, prozedura osoaren 4. fasea gauzatuko da, Enbrioi transferentzia. Momentu horretan, hautatutako enbrioia amaren umetokira transferitzeko kanula batean kargatuko da. Teknika hautatutako enbrioia (paziente bakoitzeko enbrioi bakarra) umetoki barneko kateter mehe eta malgu baten bidez amaren umetokian barneratzean datza. Prozedura hau ekografia bidez gidatuta egiten da, enbrioia umetoki barrunbean leku egokiak kokatzen dela bermatzeko.

Saiakuntza horiek guztiak aurrera doazen bitartean lortutako datu guztiak erregistratuak izango dira, ikerketaren diseinuan ezarritako aldagaiak zehazteko. Modu horretan ikerketako paziente taldeen arteko konparaziozko analisia gauzatu ahal izateko.

1.3. AURREKARIAK

Azken urteotan lagundutako ugalketa prozeduren bidezko arrakasta tasak gorakada nabarmena izan du, are gehiago, arrakasta tasa konstante mantentzea lortu da; hala ere, oraindik ere portzentai batean ez da enbrioia ezarpena lortzen. Izan ere, zenbait autorek (4) eta praktika klinikoak frogatu bezala, enbrioia blastozisto estadiorainoko garapena eta irizpide morfozinetikoen (“video-time-lapse” inkubagailuen erabilera) eta genetikoen (aneuploidien identifikaziorako enbrioien screening genetiko, PGT-A) konbinazioari esker egindako enbrioia hautaketak ez ditu erabateko ezarpen-tasak ziurtatzen, hein batean lagundutako ugalketaren azken urteotako arrakastaren arrazoi diren arren.

Pentsa daiteke IVF prozeduren arrakasta-tasa hobetzeko beste aukera bat, enbrioi bakar bat baino gehiago transferitzea izan daitekeela, baina horrek haurdunaldi anizkoitza gertatzeko arriskua nabarmen areagotuko luke, horrek dakartzan haurdunaldiko, jaiotinguruko eta orokorrean epe labur zein luzerako fetuaren zein amarengan eman daitezkeen konplikazioekin. Are gehiago, arrisku horien ondorioz, legeak IVF prozeduretan transferitutako enbrioi kopurua murrizten du. Beraz, enbrioi bakarreko transferentzia prozedurak etikoki egokiak izanik, horren hautaketa egokiena egin eta transferentziarako momentu egokiena bilatzean oinarritutako prozesua izango litzateke ustez prozedura arrakastatsuen. Hala ere, aurretik esan bezala, akats genetikoen eta garapen estadioaren arabera enbrioi egokiena hautatu arren, ikusi da arrakasta ez dela erabatekoa, beste faktore batzuek ere parte hartzen

dutelako. Patel JA et al.-ek (5) adierazten duten bezala, “successful implantation requires receptive endometrium, a functional embryo at the blastocyst developmental stage, and a synchronized dialog between maternal and embryonic tissues”, hau da, ezarpen arrakatsua lortzeko beharrezkoak direla endometrio harkorra, blastozisto garaiko enbrioi funtzionala eta amaren eta enbrioiaren ehunen arteko elkarrekintza sinkronizatua.

Esan daiteke lagundutako ugalketaren arrakasta bereziki enbrioiaren kalitateari zor zaiola; edonola ere, endometrioaren harkortasunak ere funtsezko papera jotzen du, eta hala adierazi da azken urteotan argitaratutako zenbait ikerketatan (5, 6, 7) endometrioaren ezaugarri ezberdinak konparatu arren (lehenengoan endometrioaren ezaugarrien arabera ezarpen-leihoa indibidualizatzea ERA -Endometrial receptivity array- bidez eta azken bietan endometrioaren loditasunaren bidez). Are gehiago, azken urteotan endometrioaren harkortasunaren ebaluazioa lagundutako ugalketarako prozeduren arrakasta areagotzea helburu duten zenbait azterlanen arrazoi nagusi bihurtu da (8). Ebaluazio hori tradizionalki ekografia bidez gauzatu izan da, baita inbaditzaileagoak diren beste metodo batzuen bidez ere, esate baterako, gaur egun jada erabiltzen ez den endometrioaren analisi histologikoa, edo endometrioaren analisi genomikoa. Metodo hauen eraginkortasuna zenbait ikerketatan aztertu izan da (9, 10, 11) eta horietan adierazten da azken emaitza gisa haurdunaldi-tasa eta enbrioiaren ezarpen-tasa igotzen dituela. Hala ere, metodo inbasiboen kontura. Analisi genomikoaren kasuan, esate baterako, endometrio biopsia bidezko azterketa genomikoa egiten zen, azterketa horrek endometrio hartzailea zen edo ez (blastozistoa onartzeko gai zen edo ez) adierazten zuelarik. Gauzak horrela, biopsiaren emaitzaren arabera, endometrio harkorra edo harkor aurrekoa izateak, ezarpen-leihoaren iraupena definitzen laguntzen zuen; baina, aurretik esan bezala, metodo inbasiboek izatearen ondorioz gaur egun ez dira lehen aukerakoak. Hala ere, enbrioiaren ezarpen-leihoa zehaztearen inguruan azterketa ugari ari dira martxan metodologia “omiko” desberdinen bidez (8, 10, 12, 13, 14), lagundutako ugalketaren prozeduraren arrakasta portzentai handiagoa bilatu nahian. Tresna “omiko” horien artean endometrioaren harkortasunarekin erlazionatutako zenbait gene eta proteinen adierazpena aztertuz, endometrioaren harkortasun maila ezagutzeko biomarkatzaileak ezagutu daitezkeela

proposatzen da, baita enbrioi transferentzia gauzatzeko momentu egokiena ezagutu daitekeela ere, ikerketa ezberdinen arteko zenbait desadostasun ere ageri diren arren.

Bestalde, enbrioien izozte ultra-azkarraren bidezko bitrifikazio prozesuaren hobekuntzak enbrioi transferentzia atzeratua gauzatutako tratamenduak orokortzea ahalbidetu du, zenbait pazientetan hiperestimulazio obarikoaren sindromea gertatzeko arriskua murrizteko edo enbrioien analisi genetikoen emaitzak aztertzea ahalbidetzeko, horien hautaketa eta osteko transferentziarako, enbrioien hautaketa arrakastatsua lortuz. Prozesu horri tratamenduaren segmentazioa deritzo (aurreko atalean azaldu bezala). Autore eta ikerketa desberdinek (2, 15, 16) atzeratutako enbrioi transferentziaren emaitza gestazionalen hobekuntza frogatu dute. Are gehiago, gaur egun, enbrioi bitrifikatuak transferentzia IVF tratamenduen artean prozedura erabiliena da.

Horrez gain, aurretik esan bezala, endometrioaren prestaketa funtsezkoa da. Prestaketa hori estrogeno eta progesterona exogenoen administrazio bidezko ziklo artifizialen bidez gauzatu ohi da. Are gehiago, enbrioi bitrifikatuen transferentziarako prestaketa endometrialerako progesterona exogenoaren bidezko suplementazioaren zikloen beharra unibertseki onartuta dago, hala adierazten dute Kofinas et al. (17)-ek: “in programmed frozen embryo transfer cycles using exogenous progesterone is necessary, as the endogenous production of progesterone requires a functioning corpus luteum that is not present in programmed cycles”, hau da, bitrifikatutako enbrioien transferentzietan progesterona exogenoaren erabilera beharrezkoa dela, ekoizpen endogenoak prozedura horietan ez dagoen gorputz luteo eraginkorra behar duelako. Izan ere, bertan aipatzen den bezala estrogenoen administrazio exogenorik gabe haurdunaldia gauzatea posible den bitartean, ez da posible behar bezalako progesteronaren produkzio endogeno edo administrazio exogenorik gabe. Eta ez hori bakarrik, enbrioi bitrifikatuekin lanean ari garenean endometrioaren prestaketa egokiak are garrantzia handiagoa izango du, endometrioari behar bezala heldu dakion. Hala ere, suplementazioa gauzatzeko ereduak metodo baten (administrazio bide, iraupen eta dosia) inguruko adostasunik ez dago, eta hala aditu daiteke prestaketa horretarako protokolo desberdinak erabiltzen dituzten ikerketetan (16,17). Aipatu bezala, adostasun bakarra progesterona exogenoaren administrazioaren behararen ingurukoa da. Veleva et al.-ek (18) bitrifikatutako enbrioien transferentzia eragina

duten faktoreak aztertzen dituen ikerketan hurrengo adierazten dute: “progesterone supplementation after a spontaneous ovulation doubled the odds of a live birth, compared with purely spontaneous or hormonally substituted cycles”, hau da, progesteronaren suplementazioa egiten den prozeduretan bizirik jaiotzeko aukera bikoizten dela suplementazio hori gabekoekin konparatuta. Ikerketa ugarik fase luteoaren progesterona bidezko suplementazioa ezarpen-tasen igoerarekin eta ondoriozko lagundutako ugalketa prozeduren bidezko jaiotza-tasen igoerarekin lotzen dela adierazi dute, baita haurdunaldia lortu osteko lehenengo hiruhileko estaldurarekin lotutako abortu-tasen gutxitzearekin ere, azken hau eztabaidan dagoen arren (19). Bestalde, suplementazioa egiteko metodo egokiena (hasierari, administrazio bide egokienari, iraupenari... dagokionez) beste hainbaten aztergai nagusia da (20).

Behin mota horietako prozeduretan progesterona bidezko suplementazioaren beharra ezarrita, eztabaida nagusia suplementazioa gauzatzeko administrazio bide eta suplementazio horren efektua balioztatzeke metodo egokiena hautatzean ezartzen da. Progesterona exogenoa administratzeko 4 bide daude: muskulu barnekoa, baginala, larruazalpekoa eta aho bidezkoa. Administrazio bideen arteko eraginkortasunari dagokionez, historikoki muskulu barnekoa izan da nabarmenki erabiliena lagundutako ugalketarako Ameriketako zentroetan; Europako zentroetan, ordea, bide baginala izan ohi da lehen aukera, aurreko progesteronaren suplementazioari buruzko atalean esan bezala. Duela gutxi larruazalpeko administrazio biderako prestakinen agerpenarekin, progesterona exogenoaren suplementazioa gauzatzeko eskuragarri dauden aukerak zabaldu dira.

Aho bideko progesteronari dagokionez, pazienteentzat erosoena den arren, gibelko lehenengo pasua jasaten duenez, bioerabilgarritasun baxua du eta bide baginala edo muskulu barnekoa baino eraginkortasun txikiagoa duela frogatu da (20,21). Hala ere, ikerketa batzuek adierazi dute markatzaile transkriptomiko bidezko ezarpen-leihoaren analisiak endometrio harkorragoa adierazten zuela transferentzia aurreko aho bidezko progesteronaren administrazio ostean (8).

Administrazio bide ezberdinen eraginkortasunen arteko desberdintasunei dagokienez, momentu batean enbrioien transferentzia atzeratuan (enbrioi bitrifikatuen bidezkoan) muskulu barneko progesteronaren administrazioak bizirik jaiotako jaioberrien tasak

hobekuntza ekar zezakeela pentsatu zen. Hala eta guztiz ere, egoera hau aztertu zuen berrikuspen erretrospektibo batek (22) ez zuen desberdintasun esanguratsurik aurkitu haurdunaldi klinikoaren tasaren eta enbrioi transferentzia baino lehenagoko 5 egunetan hasitako bide baginaletik (90 mg gel egunean birritan) zein muskulu barnetik (50 mg/egun) administratutako progesteronaren artean (34% vs. 35%). Bestalde, beste ikerketa prospektibo batek ere bide baginal bidezko zein muskulu barneko progesteronaren administrazioa eta hauen bidez lortutako bizirik jaiotako tasa konparatu ostean desberdintasun esanguratsurik ez zegoela adierazi zuen (49.1 versus 48.9%, OR 0.99, CI 0.73–1.35; $P > 0.99$) (23).

Progesteronaren suplementaziorako muskulu barneko bidea eta bide baginala konparatzen zituzten ikerketa erretrospektibo ezberdinetan (24,25) emaitza kontrajarriak lortu ziren hobesten zen bideari dagokionez: Ho et al.-ek (25) adierazten dute progesterona baginala egunean birritan aplikatuz ezarpen eta haurdunaldi-tasa altuagoak lortu zirela muskulu barnekoarekin konparatuz, kontzentrazio lokal altuagoa izateari esker; Papaleo et al.-ek (24), ordea, haurdunaldien jarraipen edo mantentze tasari dagokionez, muskulu barneko bideak bide baginalak baino onura handiagoa adierazi zuela adierazten dute, beraz, fase luteoaren suplementaziorako muskulu barneko bidea hobesten dute. Casper et al.-ek (2) egin zuten berrikuspenean IVF zikloetan bi bide horiek konparatuz antzeko eraginkortasuna dutela aipatzen dute, baina pazienteek bide baginala nahiago dutela besteak beste erosotasunagatik, eragin desiragaitz gutxiago izateagatik eta abar.

Azken urteetako beste ikerketa batzuetan aho bidezko dydrogesterona bide baginaleko progesteronaren administrazioa konparatzen da, izan ere, uste da bide baginala gaur egungo protokolo estandarra den arren aho bideko progesteronaren eraginkortasun eta segurtasuna hobetzen bada etorkizuneko oinarrizko bidea izan daitekeela. Gauzak horrela, Griesinger et al. 2018-ek (26) euren ikerketan bi bideak konparatu zituzten, bide baginalarekiko ahozko dydrogesteronaren “non-inferiority” edo gutxiagotasun eza frogatuz; tolerantzia ona, segurtasun profil antzekoa eta antzeko haurdunaldiko 12. asteko bihotz-taupaden presentzia eta bizirik jaiotakoen tasa adieraziz. Griesinger et al. 2020-ek (27) egin zuten berrikuspen eta meta-analisan bi administrazio-bide desberdinen haurdunaldi eta bizirik jaiotakoen tasak konparatuz ondorioztatu zuten segurtasun parametroak berdinak izanik haurdunaldien eta bizirik jaiotakoen tasa

esanguratsuki altuagoa zela aho bidezko dydrogesterona administratzen zenean. Beraz, etorkizunean hau izan daiteke hobesten den administrazio bidea.

Bestalde, suplemetazioan emandako progesteronaren maila plasmatikoen determinazioa ernalkuntza arrakastatsua lortzeko beste adierazle garrantzitsu gisa proposatu da, nahiz eta ikerketa desberdinen emaitzak gatazkatsuak izan diren (28,29,30). Abortuen iragarpen-faktore gisa duen eraginkortasunaren inguruan ere ez dago ziurtasunik. Horrez gain, ikerketa erretrospektibo batek (31) progesteronaren maila plasmatico baxuen eta haurdunaldiaren lehenengo hiruhilekoaren garapen gaitasunaren arteko erlazio negatiboa aditzera eman zuten, nahiz eta progesteronaren maila baxu horiek haurdunaldiaren galeraren arrazoi zein ondorio zirenaren zalantzak zeuden. Beste autore batzuek ez zuten erlazorik aurkitu progesteronaren maila plasmatico eta endometrio harkortasunaren artean, haurdunaldi klinikoen arabera (32) zein analisi genomikoen arabera ebaluatuta (8).

Onartzen da progesteronaren maila plasmatico altuagoak direla muskulu barneko bidetik edo larruazalpekotik administratzen denean eta maila horiek endometrioan eragin onuragarria izan dezaketela proposatu da. Hala ere, Shapiro et al.-ek (15) gaiaren inguruko eskura dagoen ebidentziaren azterketa egin ostean adierazten duten bezala “subsequent studies noted the lack of a linear relationship between serum levels and histological findings”, hau da, ez dute maila plasmatikoen eta endometrioaren aldaketa histologikoen arteko erlazio linealik adierazi. Aztertzen den administrazio-bidearen arabera lortutako maila plasmaticoak desberdinak dira (administrazio-bide desberdinen ondorioz), baina gehienetan progesteronaren maila plasmatikoen eta progesteronaren endometriko eraginaren arteko loturarik ez dagoela uler daiteke. Izan ere, administrazio-bide desberdinak aztergai dituzten ikerketa desberdinetan (33, 34, 35, 36, 37), suplemetazio-eredu desberdinak eta lortutako haurdunaldi-tasak aztertuta, adiministrazio-bideen arabera lortutako maila plasmaticoek haurdunaldiekin lotura izan dezaketela ematen duen arren, ez du ematen arrazoa progesterona mailek eragindako eraldaketa endometrialak denik.

2. HELBURUAK

2.1. HELBURU NAGUSIA

Ikerketa honen helburu nagusia in vitro prozedura gauzatzeko estaldura gestagenikoa egiteko bi eredu desberdin konparatzea da.

Enbrioak genetikoki hautatuak direnez, haurduntzeko akatsik egongo balitz, akats horiek enbrioi horiek hartzeko endometrioa prestatzeko protokoloarenak izango lirateke. Beraz, ikerketa honen bidez endometrioa blastozisto edo enbrioia hartzeko prestatzeko bi suplementazio protokolo konparatu nahi ditugu, bata bestea baino hobea den edo esanguratsuki berdinak diren argitzeko. Eraginkortasun hori haurdunaldi ebolutiboan tasak neurtuz aztertuko da, hau da, ez da ez test positiboa izatea ezta ere zaku gestazionala ikustea baloratuko, baizik eta 12 asteko haurdunaldia lotzea.

2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK

- Progesteronaren maila plasmatikoen eta haurdunaldi ebolutiboaren arteko erlazioaren balorazioa gauzatzea transferentziaren eguneko eta haurdunaldi probaren eguneko neurketetan.
- Lagundutako ugalketaren etorkizunera begira estaldura hormonal gaizatzeko irizpide diagnostiko eta pronostikodun protokoloa ezartzea.

3. METODOAK

Proiektu honen proposamena genetikoki hautatutako blastozistoen in vitro ernalkuntza (IVF) eta transferentzia diferituko prozeduretan gestagenoen suplementazioa gauzatzeko eredu desberdinak konparatzen dituen ikerketa prospektiboa da. Horretarako, IVF prozeduraren testuinguruan, obulutegiaren estimulazio, horren osteko indukzio eta obozitoen eskuratzea gauzatuko dira. Behin ICSI edo espermatozoideen injekzio intrazitoplasmatiko bidez IVFa gauzatuta, enbrioak video-time-lapse inkubagailuan (Embryoscope+) kultibatuko dira.

Azkenik, blastozisto arora iristean trofoektodermoaren biopsia jasoko da aneuploidien azterketarako Ezarpen aurreko Baheketa Genetikoa edo PGT-A gauzatzeko (proiektua gauzatzen duen zentroan ohiko moduan egiten den bezala). Azterketa genetiko honen

bidez lortu daitezkeen emaitzak hurrengoak dira: blastozisto euploidea, aneuploidea, mosaiko potentziala edo diagnostiko gabekoa. Ikerketa honetan soilik blastozisto euploideak hartu dira baliozkotzat, izan ere, aneuploideak eta diagnostiko gabekoak baztertzear gain, normalean prozedura honetan baliozkotzat hartzen diren mosaiko potentzialak diren blastozistoak ere baztertu dira. Horrekin ikerketan aztertutako blastozistoen akats genetikoaren faktorea guztiz ekiditea bilatzen da, hau baita ikerketa honen ezaugarri nagusia aurretik aipatu den bezala.

Ondoren, blastozisto transferigarriak egotekotan, endometrioaren prestaketa hasiko da estradiol valerianoaren administrazio exogenoaren bidez (4 mg/egun aho bidez). Prestaketaren 8. eta 10. egunen artean, endometrioaren lodieraren eta patroia endometrialaren ekografia bidezko kontrola egingo da eta transferentzia aurreko tratamendu gestagenikoa (mikronizatutako progesterona naturala, 200mg/8h aho bidetik) gehitzea adieraziko da, baita transferentziaren data ere. Momentu honetarako prestaketa unibertsala da, hau da, paziente guztietan ezarri da.

Transferentzia osteko estaldura gestageniko hori pazienteari esleitutako taldearen arabera izango da, I. taldea edo II. taldea. I. taldean transferentzia osteko estaldura hormonal egiteko bide baginaleko 12 orduko 400 mg mikronizatutako progesterona naturala emango da, aurrez ezarritako tratamendu estrogenikoarekin batera. II. taldean, ordea, transferentzia osteko estaldura hormonal egiteko goizez larruazalpeko 25 mg progesterona eta gauz bide baginaleko 400 mg mikronizatutako progesterona naturala, aurrez ezarritako tratamendu estrogenikoarekin batera.

3.1. LAN-HIPOTESIA

Proiektu honek oinarritzat hartzen duen hipotesiak larruazalpeko bidetik emandako progesteronaren bidezko suplementazio hormonalak haurdunaldi ebolutiboaren tasak hobetu eta azterketa genetiko osteko blastozisto estadioko enbrio bakarreko transferentziadun in vitro ernalkuntza prozeduretan parte hartzen duten emakumeen abortu tasak gutxitu ditzakeela dio.

3.2. IKERKETAREN DISEINUA

Azterketa prospektiboa, randomizatua eta zentro bakarrekoa diseinatu da, in vitro ernalkuntzarako fase luteoa babesteko prozedura hobetzeko balorazioa egitea helburu duena. Esku-hartzea transferentzia osteko estaldura edo suplementazio hormonalak protokolo desberdineko bi taldetan gauzatuko da, bien arteko eraginkortasuna konparatuz. Ikerketa proiektu osoa fase ezberdinetan banatuta dago, bakoitzean zeregin ezberdinak banatu direlarik.

3.2.1. I. Fasea: Entseguaren diseinua eta pazienteak biltzea.

Behin ikerketaren diseinua definituta, pazienteen bilketa hasi zen, barne-hartze irizpideak eta baztertze irizpideak betetzen zituzten pazienteak hautatuz. Hurrengoak dira erabilitako irizpideak:

Inklusio-irizpideak:

- 18 eta 42 urte arteko emakumeak, ezarpen aurreko screening genetiko (PGT-A) bidez hautatutako blastozistoaren geroratutako transferentzia eta IVF zikloa gauzatzeko programatutakoak.
- Gutxienez, enbrioi (blastozisto) euploide transferigarri baten presentzia (mosaikoak izan daitezkeen edo mosaiko gisa sailkatutako enbrioiak ez dira halakotzat hartzen).
- IVF zikloaren puntzio folikularra egiteko kontraindikazio mediko-kirurgiko gabezia.
- Umetokiko mioma gabezia.
- Ikerketaren helburuak betetzeko adostasuna.
- Baimen informatuaren onartu eta sinatzea.

Baztertze-irizpideak:

- Umetokiko miomen presentzia.
- Haurdunaldi galera goiztiarren aurrekariak.
- Umetokiko kirurgia aurrekariak.

- Estrogenoen, Progesteronaren edo eszipienteen arteko edozein sustantziaren administrazioari hipersentikortasun edo intolerantzia.
- Estrogeno edo Progesterona exogenoak administratzeko kontraindikazioa.
- Baimen informatua ezeztatzea.

Ezaugarri horiek betetzen zituen paziente bat identifikatzean, entseguaren inguruan informazioa eman eta parte hartzeko aukera eman zitzaion. Parte hartzaile posibleen historia klinikoa aztertu zen ikerketan sartu zitezkeen baieztatzeko. Ikerketaren egoitza den zentroko talde medikuaren partaideak pazienteekin bildu ziren euren parte hartzeari begira ikerketaren inguruan hitz egiteko eta adostasuna eskatzeko (dagokion baimen informatuaren sinaduraren bidez). Pazienteen bilketaren iraupena 2021eko uztailetik, 2021eko urrira bitartekoa izan da.

Laginaren tamaina 60 pazientekoa izan da 2 taldetan banatuta:

- I. taldea: Bide baginaleko progesterona jasotako 30 pazientek osatuta.
- II. taldea: Bide baginaleko eta larruazalpeko progesterona jasotako 30 pazientek osatuta.

2 talde horietako pazienteen banaketa ausaz egin da. Zehazki, bloke bidezko ausazkotzea (aleatorización por bloques), adinaren arabera randomizazioa egiteko. Baloraziorako aldebakarreko kontrastea ezarri zen, %95eko segurtasun portzentaiarekin (α), %90eko potentziarekin ($1-\beta$) eta %10etik beherako jarraipeneko galerarekin.

Fase honen garapenerako mediku, biologo eta erizainen parte hartzea beharrezkoa izan da. Alde batetik, mediku eta biologoek proiektuaren garapenerako ezaugarriak egokitu eta entsegurako pazienteak bildu zituzten. Bestetik, pazienteen hautaketa, euren historia medikoen berrikuspina eta inklusio eta baztertze irizpideen baieztapena egiteko mediku eta erizainek parte hartu zuten.

3.2.2. II. Fasea: EOC, puntzioa, ICSI, enbrioi garapena eta biopsia.

Fase honetan obulutegi estimulazioa kontrolatua (EOC), obulazioaren indukzioa, puntzio folikularra, ICSI, garapen enbrionarioaren ebaluazioa, trofoektodermoaren biopsia eta PGT-A gauzatu ziren, soilik blastozisto euploideak hautatuz. Horretarako

sarreran azaldutako prozedura jarraitu da. Hortaz, ikerketa honetan enbrioiei buruz aritzean (transferentzian, ezarpenean...) blastozisto estadioko enbrioi euploideei buruz ariko gara beti.

Saiakuntza horiek guztiak aurrera zihoazen bitartean lortutako datu guztiak erregistratuak izan ziren, ikerketaren diseinuan ezarritako aldagaiak zehazteko eta horri esker ikerketako paziente taldeen arteko konparaziozko analisia gauzatu ahal izateko.

Fase hau burutzeko mediku, biologo eta erizainen parte hartzea beharrezkoa izan da. Obulutegi estimulazio kontrolatua, puntzio folikularra eta hazkuntza faktoreen ziztatzea medikuek gauzatu zituzuten, erizainen laguntzarekin. Obozitoen dekumulazioaz, semenaren gaikuntza eta prestakuntzaz, ICSI prozedurez, enbrioien biopsiaz eta enbrioien garapenaren ebaluazioaz, ordea, taldeko biologo eta biokimikoak arduratu ziren.

3.2.3. III. Fasea: Endometrio prestaketa eta transferentzia

Ikerketarako fase garrantzitsuena. Análisi genético enbrionarioa burututa eta blastozisto euploideak transferitzeko prest izanda, prestaketa endometrialia gauzatu zen. Horretarako, aho bideko estrogenoen (valerianato de estradiol 4 mg/egun) administrazioa hasi zen. Ondoren, zikloaren 8.-10. egunean ekografia bidezko kontrola egin eta baldintza egokietan egotekotan tratamendu gestagenoa gehitu zen (mikronizatutako progesterona naturala, 200 mg/8 h aho bidetik transferentzia aurreko 5 egunetan zehar). Transferentzia osteko estaldura gestagenikoa, ordea, pazienteari esleitutako taldearen araberakoa gauzatu zen, lehenago aipatu bezala.

Progesterona plasmaticoaren maila zehazteko odol laginak hartu ziren protokoloan zehaztu bezala, 4 momentutan:

- Transferentzia aurreko ekografia bidezko kontrol endometrialeko egunean (soilik datu deskribatzailea dena, transferentzia egiteko maila egokiak dauden ikusteko, baxuak izan behar baitira), datuen analisirako PPO deituko duguna.
- Enbrioien transferentzia egunean (neurketa garrantzitsuena) edo PP1.
- Haurdunaldi-probaren egunean edo PP2.
- Haurdunaldia konfirmatzen den kasuetan edo PP3.

Ondoren, pazienteek transferentziaren ostean beharrezko jarraibideak jaso zituzten, esleitu zitzaizen tratamendu taldearen arabera. Haurdunaldi-proba gisa β -HCG plasmaticoaren neurketa gauzatu zen enbrioi transferentziatik 10 egunera (momentu horretan progesterona plasmaticoaren bigarren neurketa bat egin zen, PP2). Neurketa positiboa izandako kasuetan, berrespen ekografia bat gauzatu zen (β -HCG plasmaticoaren neurketatik 12-14 egunera) eta beste ekografia gehigarri 2 haurdunaldiaren 12. astera arte.

Talde medikua izan da haurdunaldi-tasa, bizirik jaiotako jaioberrien tasa eta ezarpen-tasa aztertzeko pazienteen jarraipena gauzatzearen arduraduna.

3.2.4. IV. Fasea: Haurdunaldien jarraipena eta datuen analisisia.

Haurdunaldiaren jarraipena zentroan gauzatu zen 12. astera arte. Ordutik aurrera pazienteari zentro berdinean edo beste edozeinetan jarraitua izateko aukera eman zitzaion (sare publiko zein pribatuan). Erditzea jarraian adierazitako parametroak kontuan hartuz erregistratu zen: erditzearen data, haurdunaldi asteak, erditze mota, jaioberriaren pisua, jaioberriaren sexua, intzidentzia eta zailtasun posibleak.

Datuen analisiari dagokionez Gorka Barrenetxea eta Olaia Prego izan dira datuen analisiaren, ebaluazioaren eta berrikuspenaren arduradunak. Analisi estatistikoa egiteko Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Statistical Package for the Social Science Inc. Chicago, Illinois USA, version 28.0.1.1(14)) plataforma erabili da.

Jarrian datorren emaitzen azterketaren atalean aldagai kuantitatibo jarraien emaitzak batz bestekoaren eta batz bestekoaren errore estandarren bidez aurkeztu dira. Aldagai kualitatiboen kasuan, ordea, portzentai moduan. Aldagai kuantitatiboen batz besteko konparaketarako hipotesi-kontrasteen test gisa, T-Student testa erabili zen. Aldagai kualitatiboen arteko konparaketarako, ordea, Pearson-en Chi karratu testa, eta beharrezkoa izan denean Fisher test zehatza. Emaitzak estatistikoki esanguratsuak izateko $p < 0,05$ ezarri zen. Aldagaien batek beste faktore edo aldagaien batean edo batzuetan eragina izatekotan eta zenbatekoa den aztertzeko Erregresio Logistikoa erabili zen. Bukatzeko, zenbait aldagaien ezarpenarekiko edo haurdunaldi ebolutiboekiko balio prediktiboa edo horien arrakasta aurreikusteko gaitasuna aztertzeko ROC Kurbak gauzatu ziren.

4. EMAITZAK

Emaitzen azterketarekin hasteko, jarraian ikertutako laginaren deskribapen estatistikoa gauzatu da. Ikerketan 60 pazientek parte hartu zuten, 30 talde bakoitzean. Enbrioien ezarpenaren inguruko datuei dagokienez, ikerketako 60 parte-hartzaileetatik 35 pazientek izan zuten β -hCG neurketa bidezko haurdunaldi-proba positiboa (%58,33) eta horietatik 32 kasutan baieztatu zen ekografia bidezko zaku gestazionalaren behaketaren bidez (%53,3). Azken hori da beraz, ezarpen arrakastatsuen kopurua. Bestetik, haurdunaldi ebolutiboan datuei dagokienez (12 asteko muga gainditu duten haurdunaldiak), ezarritako enbrioien artean (aipatutako 35 kasuetatik) 27 izan dira (%45) haurdunaldi ebolutiboak lortu dituztenak; gainerako kasuen artean, 4 pazientek abortua jasan zuten (%12,5) eta kasu batean haurdunaldi ektopikoa jaso zen (%3,13).

Aldagai kualitatibo horiez gain, laginaren deskribapenarekin jarraitzeko zenbait aldagai jarrai ere aztertu dira, **1. Taulan** adierazten direnak, hain zuzen. Horien artean, metodoetan azaldu bezala progesteronaren maila plasmatikoen neurketa prozesuaren 4 momentutan gauzatu da: transferentzia aurreko kontrol endometrialean (PP0), enbrioaren transferentziaren momentuan (PP1), β -hCG neurketa bidezko haurdunaldi-proba gauzatzeko momentuan (PP2) eta azkenik, haurdunaldi-proba positiboa izan den kasuetan baieztapenerako ekografia bidezko kontrolaren momentuan egindakoa (PP3). Horien artean, transferentzia momentukoa eta haurdunaldi-probakoak dira bereziki interesgarriak (lehenengoa, deskribatzailea da, transferentzia egin daitekeen edo ez adierazteko; azkena, soilik haurdunaldi-proba positiboa dutenetan egiten da). Gainerako aldagaiak, adina, transferentziaren momentuko endometrioaren lodiera, β -hCG maila eta Gorputz Masa Indizea (GMI edo IMC).

1. TAULA. Laginaren zenbait aldagai jarraien azterketa estatistiko deskribatzailea. Ezkerreko zutabeaz aztertutako aldagaiak ageri dira: adina, progesterona plasmatikoa transferentzia aurreko kontrol endometrialean ng/ml-etan neurtuta (PP0), progesteronaren maila plasmatikoa enbrioaren transferentziaren momentuan ng/ml-etan neurtuta (PP1), progesterona plasmatikoa haurdunaldi-proba gauzatzeko momentuan ng/ml-etan neurtuta (PP2), progesterona plasmatikoa haurdunaldi-proba positiboa izan osteko ekografia bidezko kontrolean ng/ml-etan

neurtuta (PP3), endometrioaren lodiera enbrioi transferentziaren egunean mm-tan neurtuta, β -hCG neurketa transferentzia ostean mU/ml-tan neurtuta eta GMI Kg/m²-tan neurtuta. Aztertutako datu estatistikoaren artean, batz besteko estatistikoa (Bb estatistikoa), batz bestekoaren errore estandarra (Bb errore estandarra) eta balioen mugak.

ALDAGAIK	Bb ESTATISTIKOA \pm Bb ERRORE ESTANDARRA	MUGAK (minimoa, maximoa)
ADINA	35,05 \pm 0,41	(26 - 42)
PP0	0,19 \pm 0,03	(0,01 - 1)
PP1	18,62 \pm 2,09	(5,43 - 119)
PP2	20,60 \pm 1,98	(6,54 - 10850)
PP3	20,60 \pm 2,41	(8,31 - 36,71)
ENDOMETRIOA	7,79 \pm 0,14	(4,90 - 1,40)
β -hCG	238,01 \pm 33,79	(12,1 - 655,1)
GMI	22 \pm 0,49	(18,43 - 32,03)

Datu horiek aztertu ostean adierazten da transferentzia aurreko kontrol endometrialean (zikloaren 8.-10. egunean) progesterona plasmaticoaren batz besteko maila 0,19 \pm 0,03 ng/ml-koa zen bitartean, enbrioi transferentziaren egunean progesterona plasmaticoaren batz besteko maila 18,62 \pm 2,09 ng/ml-koa zela. Haurdunaldi-proba egunean, ordea, 20,60 \pm 1,98 ng/ml-koa eta soilik positiboa izan zen kasuetan egindako baieztapen ekografikoaren momentuan, 20,60 \pm 2,41 ng/ml-koa. Azken honetan aztertutako pazienteen kopurua soilik haurdunaldi-proba positiboa izan zutenena da (35 paziente), gainerako kasuetan lagin osoa (60 paziente).

Horrez gain, pazienteen adinari dagokionez adierazten da parte hartzaileen batez besteko adina 35,05 \pm 0,41 urtekoa dela.

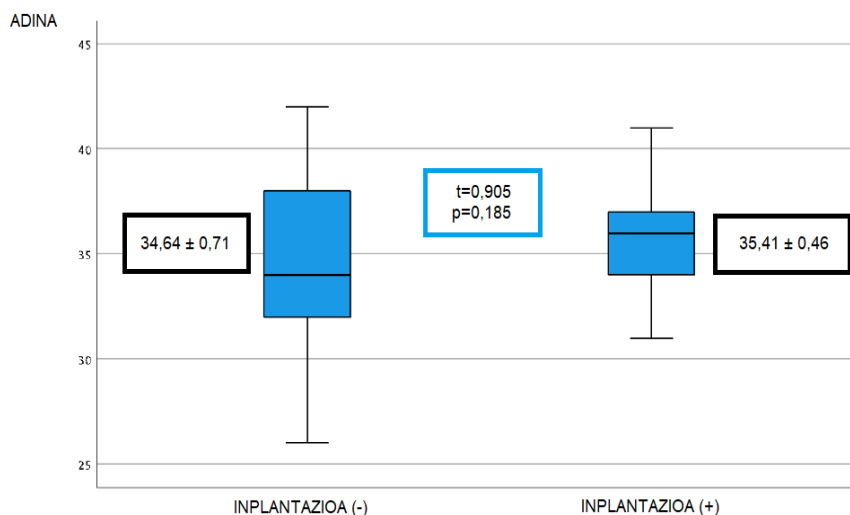
Endometrioaren lodieraren inguruan adierazten da batez besteko lodiera endometrialia enbrioi transferentziaren egunean 7,79 \pm 0,15 mm-koa zela. Horrez gain, β -hCG mailari dagokionez, parte hartzaileen batez bestekoa 238,01 \pm 33,79 mU/ml-koa izan zen. Eta azkenik, Gorputz Masa Indizeari dagokionez batez bestekoa 22 \pm 0,49 Kg/m²-koa izan zen.

Datuen analisiaren metodoaren azalpenean adierazi den bezala, aldagai kuantitatiboen batz bestekoen konparaketarako hipotesi kontrasteen test gisa, T-Student testa erabili da. **2. Taulan** azterketa horren emaitzak adierazten dira aldagai desberdinak ezarpen egokia eman den edo eman ez denaren arabera konparatuz, hau da, aldagaiak zaku gestazionala ekografia bidezko kontrolean behatu denaren arabera konparatu dira.

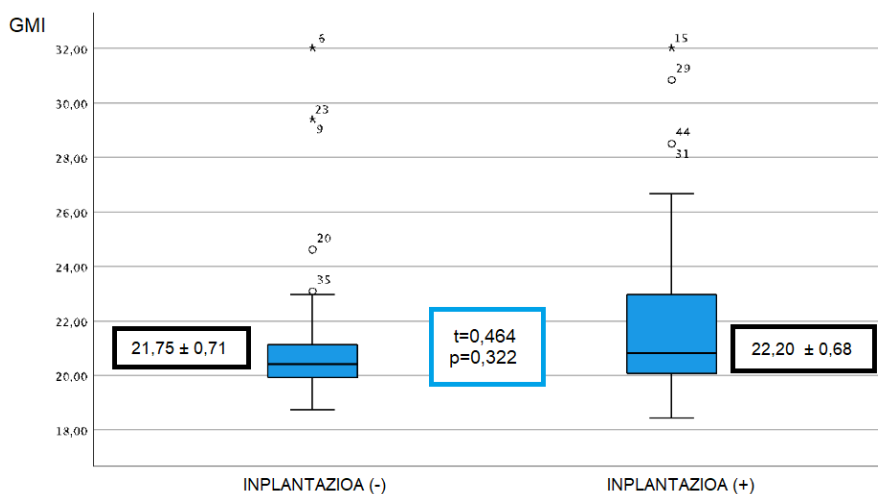
2. Taula. Enbrioi-ezarpenaren arabera batz besteko datu kuantitatibo konparaketa. Ezkerreko zutabeen aztertutako aldagaiak ageri dira: adina, GMI (Gorputz Masa Indizea) Kg/m²-tan neurtuta, progesteronaren maila plasmatikoa enbrioiaren transferentziaren momentuan (PP1 ng/ml-tan neurtuta) eta haurdunaldi-probaren momentuan (PP2 ng/ml-tan neurtuta), endometrioaren lodiera transferentzia egunean mm-tan neurtuta (ENDOMETRIOA) eta β -hCG maila (BETA mU/ml-tan neurtuta) . Aldagai horiek ezarpenaren arabera sailkatu dira horien arteko konparaketa egiteko: ezarpena bai (+), edo ez (-). Estatistiko deskriptiboaren artean batz bestekoa \pm horren errore estandarra eta esangura-mailaren adierazle diren t eta p baloreak.

ALDAGAIK	EZARPENA (-)	EZARPENA (+)	t	p
ADINA	34,64 \pm 0,71	35,41 \pm 0,46	0,905	0,185
GMI	21,75 \pm 0,71	22,20 \pm 0,68	0,464	0,322
PP1	15,67 \pm 0,97	21,20 \pm 3,79	1,416	0,083
PP2	22,58 \pm 4,02	19,04 \pm 1,62	0,885	0,190
ENDOMETRIOA	7,82 \pm 0,28	7,76 \pm 0,14	0,180	0,429
BETA	131,55 \pm 119,45	244,67 \pm 35,18	0,783	0,220

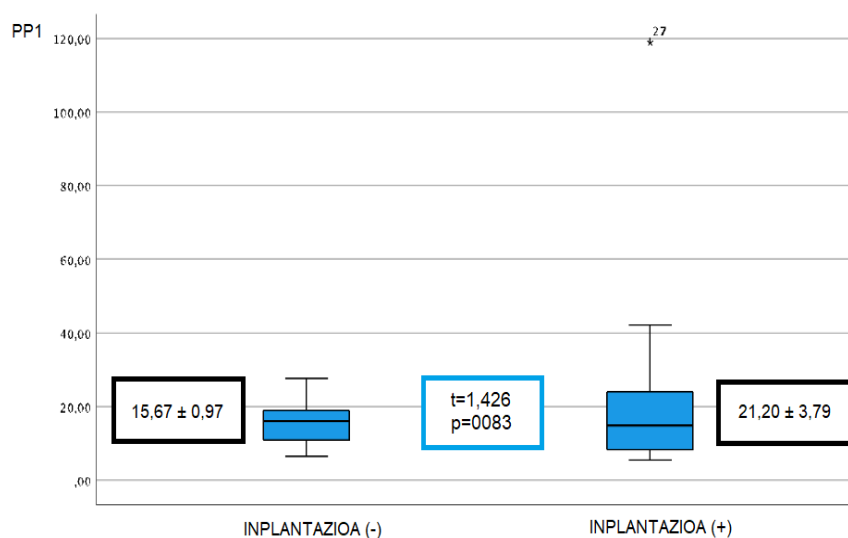
Datu horiek guztiak grafikoki adierazi dira hurrengo kutxa diagrametan:



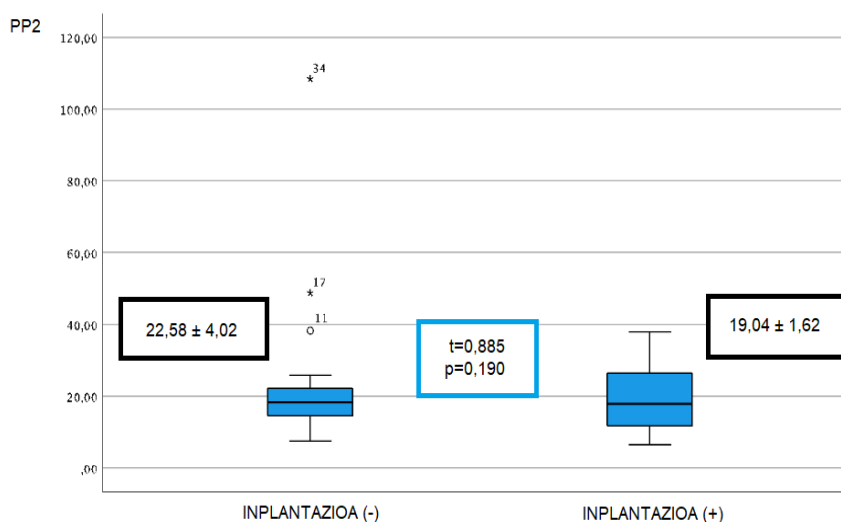
4. Irudia. Enbrioien ezarpenaren araberako pazienteen batz besteko adinaren konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (adina) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, ezarpena eman den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



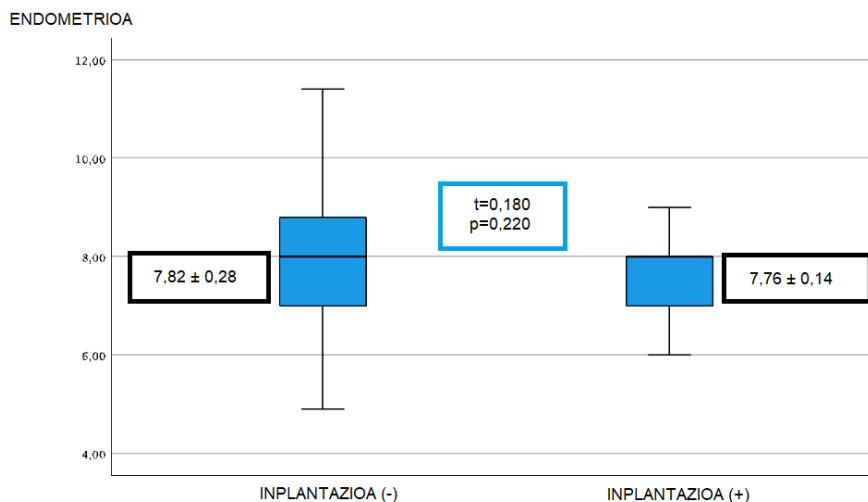
5. Irudia. Enbrioien ezarpenaren araberako pazienteen batz besteko Gorputz Masa Indizearen konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (GMI) Kg/ m²-tan neurtuta eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, ezarpena eman den (+) edo ez (-).Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



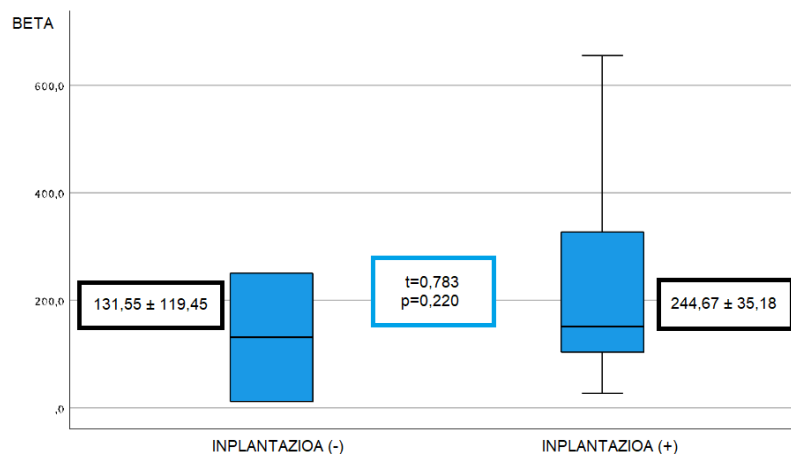
6. Irudia. Enbrioien ezarpenaren araberako pazienteen batz besteko enbrioien transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoaren (PP1) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (PP1 edo enbrioien transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoa ng/ml-tan neurtuta) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, ezarpena eman den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



7. Irudia. Enbrioien ezarpenaren araberako pazienteen batz besteko haurdunaldi probaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoaren (PP2) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (PP2 edo haurdunaldi-probaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoa ng/ml-tan neurtuta) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, ezarpena eman den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



8. Irudia. Enbrioen ezarpenaren araberako pazienteen batz besteko transferentziaren momentuko endometrioaren lodieraren konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (transferentziaren momentuko endometrioaren lodiera mm-tan neurtuta) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, ezarpena eman den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa \pm horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



9. Irudia. Enbrioen ezarpenaren araberako pazienteen batz besteko β -hCG mailaren (haurdunaldi-proba) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (β -hCG maila) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, enbrioi-ezarpena eman den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa \pm horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.

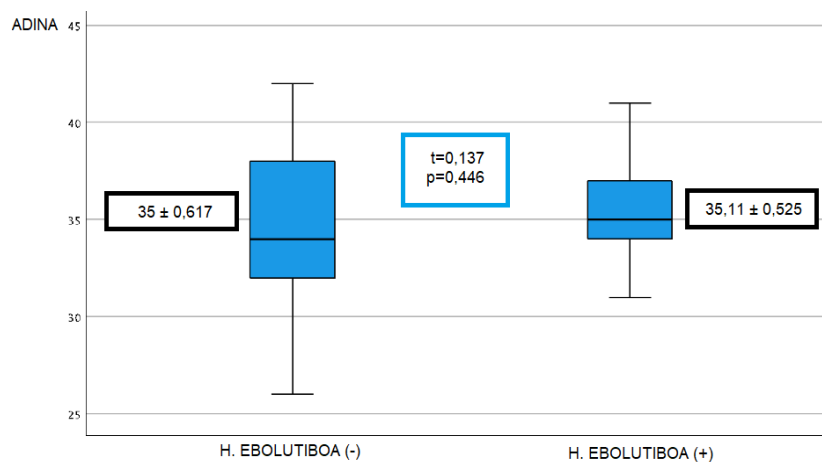
2. Taulako datuak eta ondorioz, horren osteko aldagaien banakako **4. Iruditik 9. Irudirainoko** kutxa-diagramen datuak aztertuz, hurrengoak adieraz ditzakegu. Adinari dagokionez, zaku gestazionala ikusi zen emakumeetan eta ezarpen egokirik izan ez zutenen artean (ez haurdunduetan) ez zen desberdintasun esanguratsurik egon. GMIari dagokionez, hemen ere ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu bi taldeen artean. Progesteronaren maila plasmatikoen kasuan ere, datuei erreparatuta transferentzia egunean egindako neurketan (PP1) enbrioi-ezarpena lortu zutenen kasuan maila plasmatikoen bataz bestekoa pixka bat altuagoa izan zen, nahiz eta esanguratsua ez izan. Haurdunaldi probako neurketaren momentuko maila plasmatikoen neurketan (PP2) ez zen desberdintasunik izan. Endometrioaren lodieraren ere ez zen desberdintasunik adierazi. Azkenik β -hCG mailari dagokionean ezarpena gertatutako azpitaldean maila altuagoak lortu ziren, hemen ere desberdintasun esanguratsuak izan ez diren arren. Beraz, aztertutako aldagai guztietan ez dago desberdintasun esanguratsurik ezarpenari dagokionean.

Jarraian, azterketa bera adierazten da aurretik aipatutako aldagai jarrai berdinekin, kasu honetan, ordea, haurdunaldi ebolutiboa eman den edo eman ez denaren arabera konparatuz. Horren adierazpena **3. Taulan** ageri da.

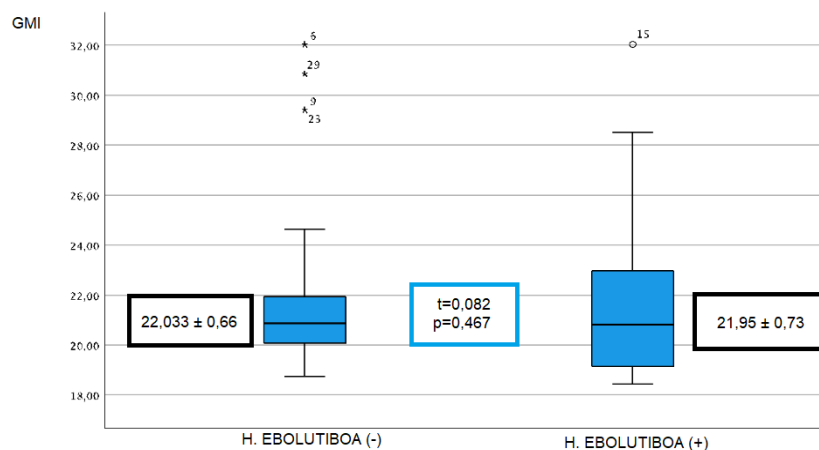
3. Taula. Haurdunaldi ebolutiboen arabeko bataz bestekoen konparaketa. Ezkerreko zutabeen aztertutako aldagai jarraiak ageri dira: adina, GMI (Gorputz Masa Indizea) progesteronaren maila plasmatikoa enbrioiaren transferentziaren momentuan (PP1) ng/ml-tan neurtuta eta haurdunaldi-probaren momentuan (PP2) ng/ml-tan neurtuta, endometrioaren lodiera transferentzia egunean eta β -hCG maila (haurdunaldi-proba). Aldagai horiek haurdunaldi ebolutiboa lortu denaren arabera sailkatu dira horien arteko konparaketa egiteko: H. Ebolutiboa bai (+), edo ez (-). Estatistiko deskriptiboen artean bataz bestekoa eta horren errore estandarra eta t eta p baloreak (esangura-mailaren adierazle).

ALDAGAIK	H. EBOLUTIBOA (-)	H.EBOLUTIBOA (+)	t	p
ADINA	35 ± 0,617	35,11 ± 0,525	0,137	0,446
GMI	22,033 ± 0,66	21,95 ± 0,73	0,082	0,467
PP1	14,63 ± 0,97	23,50 ± 4,34	1,991	<u>0,028</u>
PP2	22,23 ± 3,41	18,77 ± 1,77	0,871	0,194
ENDOMETRIOA	7,85 ± 0,25	7,71 ± 0,12	0,468	0,321
BETA	129, 11 ± 28,23	266, 24 ± 40,34	2,785	<u>0,005</u>

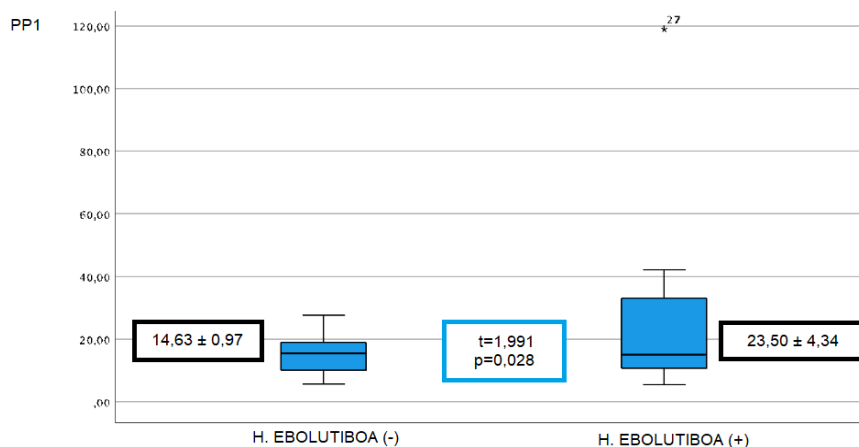
Datu horiek guztiak grafikoki adierazi dira hurrengo kutxa diagrametan:



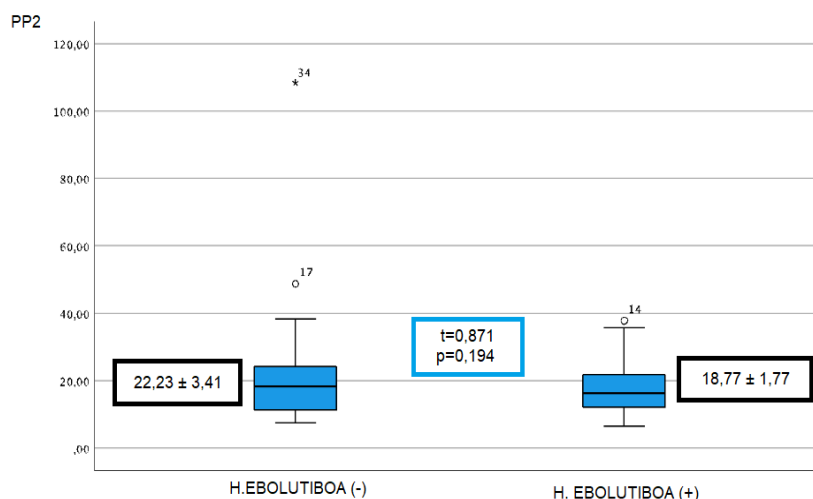
10. Irudia. Haurdunaldi ebolutiboen araberako pazienteen batz besteko adinaren konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (adina) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, haurdunaldi ebolutiboa lortu den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



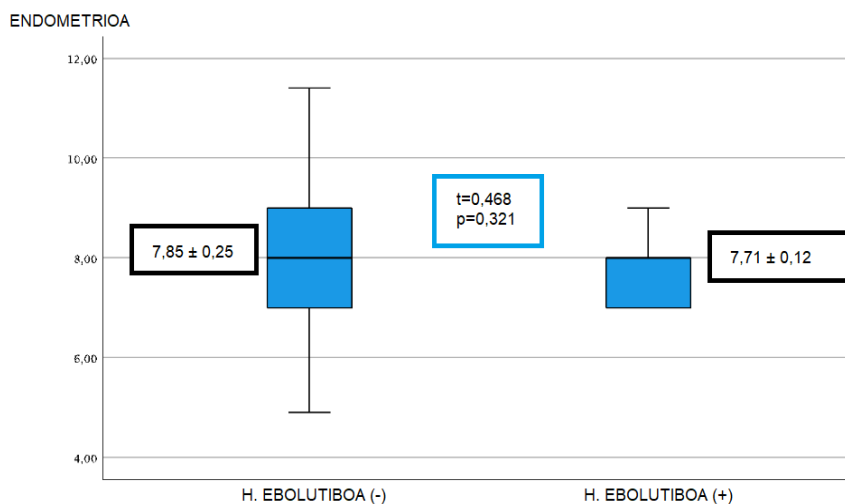
11. Irudia. Haurdunaldi ebolutiboen araberako pazienteen batz besteko Gorputz Masa Indizearen (GMI) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (GMI) Kg/m²-tan neurtuta eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, haurdunaldi ebolutiboa lortu den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



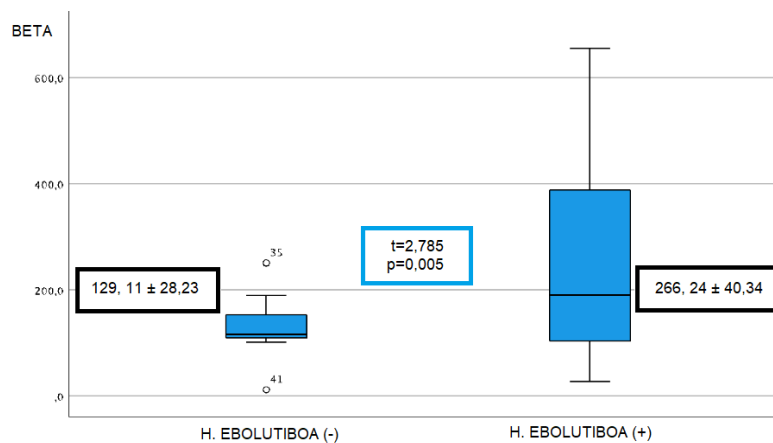
12. Irudia. Haurdunaldi ebolutiboen araberako pazienteen batz besteko enbrioiaren transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoaren (PP1) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (PP1 edo enbrioiaren transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoa ng/ml-tan neurtuta) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, haurdunaldi ebolutiboa lortu den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



13. Irudia. Haurdunaldi ebolutiboen araberako pazienteen batz besteko haurdunaldi probaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoaren (PP2) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (PP2 edo haurdunaldi-probaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoa ng/ml-tan neurtuta) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, haurdunaldi ebolutiboa lortu den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



14. Irudia. Haurdunaldi ebolutiboen araberako pazienteen batz besteko transferentziaren momentuko endometrio lodieraren konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (transferentziaren momentuko endometrio lodiera mm-tan neurtuta) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, haurdunaldi ebolutiboa lortu den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.



15. Irudia. Haurdunaldi ebolutiboen araberako pazienteen batz besteko β -hCG mailaren (haurdunaldi-proba) konparaketa adierazteko kutxa-diagrama. Y ardatzean aztertutako aldagaiaren eskala ageri da (β -hCG maila) eta X ardatzean konparaketarako erabilitako irizpidea, haurdunaldi ebolutiboa lortu den (+) edo ez (-). Kutxa bakoitzari lotutako datu estatistikoak (alboetako kutxa beltzetan batz bestekoa ± horren errore estandarra, erdiko kutxa urdinean t eta p baloreak) inguruko koadroetan adierazi dira.

3. Taulako datuak eta ondorioz, horren osteko aldagaien banakako **10. Iruditik 15. Irudirainoko** kutxa-diagramen datuak aztertuz, hurrengoak adieraz ditzakegu. Adinari dagokionez, haurdunaldi ebolutiboa lortu zuten pazienteen taldearen eta lortu ez zutenen artean ez zen desberdintasun esanguratsurik egon. Ezta GMIari dagokionean ere. Progesteronaren maila plasmaticoen kasuan, ordea, transferentzia egunean desberdintasun esanguratsuak adierazi ziren haurdunaldi ebolutiboa lortu zutenen eta lortu ez zutenen artean (**p=0,028**), haurdunaldi ebolutiboen taldean nabarmenki altuagoa izanik. Haurdunaldi-proba eguneko neurketan, ordea, ez zen desberdintasun esanguratsurik izan 2 taldeen artean. Endometrioaren lodierari dagokionean ere, ez zen bi taldeen arteko desberdintasun esanguratsurik izan. Bukatzeko, β -hCG mailari dagokionean haurdunaldi ebolutiboa izandako pazienteetan batz besteko datu altuagoak lortu ziren, desberdintasun esanguratsuak izanik (**p=0,005**). Beraz, aztertutako aldagai guztien artean transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoa eta β -hCG maila izan dira haurdunaldi ebolutiboari dagokionean desberdintasun esanguratsuak izan dituzten aldagai bakarrak.

Progesteronaren administrazio bide eredu desberdinei dagokienez, administrazio bide ezberdinak enbrioi-ezarpenaren eta haurdunaldi ebolutiboen tasekin konparatzeko Pearson-en Chi karratu testa erabili zen. **4. Taulan** enbrioiaren ezarpenaren araberrako administrazio eredu desberdinen konparaketa adierazi da.

4. Taula. Enbrioiaren ezarpenaren araberrako transferentzia osteko progesteronaren administrazio eredu desberdinen konparaketa. Transferentzia osteko bi administrazio ereduak, I. TALDEA (soilik baginala) eta II. TALDEA (konbinatua), adierazi dira eta enbrioi-ezarpenaren datuekin konparatu dira. Emaizak zenbaki maiztasun eta portzentai bidez adierazten dira.

	EZARPENA	
	MAIZTASUNA	PORTZENTAIA
I. TALDEA	17/30	%56,70
II. TALDEA	15/30	%50,00

Pearson's Chi karratuaren balorea 0,268
P balorea (esangura-maila) p=0,398

Horren arabera, **4. Taulan** adierazitako datuen arabera II. taldeko pazienteetan, hau da, transferentzia osteko progesteronaren administrazio-bide konbinatuko pazienteen taldean, ezarritako enbrioien tasa %50ekoa izan zen (15 ezarpen II. taldeko 30 pazienteetatik). Bestetik, I. taldean, hau da, transferentzia osteko progesteronaren administrazioa soilik baginala izandako taldean, ezarpen-tasa %56,7koa izan zen (17 ezarpen I. taldeko 30 pazienteetatik). Esangura-mailari dagokionez ($\text{Chi}^2=0,268$; $p=0,398$), ezarpenaren arabera konparatutako transferentzia osteko progesteronaren administrazio-metodo ezberdinek ez zuten desberdintasun esanguratsurik adierazi, hau da, ezarpen-tasak antzekoak dira progesteronaren administrazio eredu ezberdinetan.

Jarraian, azterketa bera gauzatu da, oraingoan haurdunaldi ebolutiboa izanik 2 eredu arteko konparaketa irizpidea. Analisi hori **5. Taulan** adierazi da.

5. Taula. Haurdunaldi ebolutiboen araberako transferentzia osteko progesteronaren administrazio eredu desberdinen konparaketa. Transferentzia osteko bi administrazio ereduak, I. TALDEA (soilik baginala) eta II. TALDEA (konbinatua), adierazi dira eta haurdunaldi ebolutiboen datuekin konparatu dira. Emaizak maiztasun eta portzentai bidez adierazten dira.

	HAURDUNALDI EBOLUTIBOA	
	MAIZTASUNA	PORTZENTAIA
I. TALDEA	15/30	%50,00
II. TALDEA	12/30	%40,00

Pearson's Chi karratuaren balorea 0,606
P balorea (esangura-maila) $p=0,302$

Horren arabera, **5. Taulan** adieraziotako datuen arabera II. taldeko pazienteetan haurdunaldi ebolutiboen kopurua %40koa izan zen (12 haurdunaldi ebolutibo II. taldeko 30 pazienteetatik). Bestetik, I. taldean, %50ekoa izan zen (15 haurdunaldi ebolutibo I. taldeko 30 pazienteetatik). Portzentaiei erreparatuz, analisi estatistikoaren aurretik, ikus dezakegu bide baginal hutseko taldean %10eko aldea dagoela ezarpen-tasari dagokionez. Dena dela, enbrio-i-ezarpenarekin gertatzen den bezala, estatistikoki

ez dago alderik ($\text{Chi}^2=0,606$; $p=0,302$), hau da, ez da esanguratsua. Beraz, haurdunaldi ebolutiboen arabera konparatutako transferentzia osteko progesteronaren administrazio-metodo ezberdinek ez zuten desberdintasun esanguratsurik adierazi, hau da, haurdunaldi ebolutiboen tasak antzekoak dira progesteronaren administrazio-eredu ezberdinetan.

Horren harira, jarraian ageri den **6. Taulan** larruazalpeko bidea erabili den taldean eta erabili ez den taldean haurdunaldi-probaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoak aztertzen dira T-Student testaren bidez.

6. Taula. Larruazalpeko progesteronaren administrazioaren arabera bataz besteko haurdunaldi-probaren momentuko progesterona plasmaticoaren (PP2) datuen arteko konparaketa. Ezkerreko zutabeaz aztertutako aldagaia ageri da: progesteronaren maila plasmatico haurdunaldi-probaren momentuan (PP2) ng/ml-tan neurtuta. Aldagai hori progesteronaren administrazioa egiteko larruazalpeko bidearen erabileraren arabera sailkatu dira horien arteko konparaketa egiteko: I. TALDEA (soilik baginala) eta II. TALDEA (biginala + larruazalpekoa). Estatistiko deskriptiboen artean bataz bestekoa eta horren errore estandarra eta t eta p baloreak (esangura-mailaren adierazle).

	I. TALDEA	II. TALDEA	t	p
PP2	13,97 ± 1,10	27,96 ± 3,51	2,466	<0,001

6. Taulan adierazten da larruazalpeko administrazio bidea erabili den kasuan (II. Taldea) bataz besteko progesteronaren maila plasmaticoak $27,96 \pm 3,51$ ng/ml-koa izan dela, eta bide hori erabili ez dutenen artean (I. Taldea) aldiz, $13,97 \pm 1,10$ ng/ml-koa, datu guzti hauek esanguratsuak izanik ($p=<0,001$). Beraz, larruazalpeko bidea erabiliz, progesteronaren maila plasmatico altuagoak lortzen dira.

Horrez gain, aurretik aipatutako aldagaiek ezarpenarekin eta haurdunaldi ebolutiboekin lotura edo asoziazioa duten eta egotekotan asoziazio horren indarra neurtzeko aldagai anitzeko analisi logistikoa gauzatu zen. Aztertutako aldagaiak adina, GMI, transferentzia eguneko endometrioren lodiera, enbrioi transferentzia eguneko progesteronaren maila plasmaticoak (PP1), eta haurdunaldi-probako eguneko progesterona maila plasmaticoak (PP2). Aldagai horiek enbrioi ezarpen mailarekin duten asoziazioaren analisi logistikoen emaitzak **7. Taulan** ageri dira.

7. Taula. Aztertutako aldagaiak enbrioen ezarpenarekin duten asoziazioaren azterketarako erregresio logistikoaren emaitzak. Ezkerreko zutabean aztertutako aldagaiak ageri dira: adina, GMI, transferentzia eguneko endometrioaren lodiera, enbrioi transferentzia eguneko progesteronaren maila plasmaticoak (PP1), eta haurdunaldi-probako eguneko progesterona maila plasmaticoak (PP2) eta transferentzia eguneko endometrioaren lodiera. Aldagai horien ezarpenarekin lotutako asoziazioa aztertzeko hurrengo estatistikoak kalkulatu dira: beta balorea, errore estandarra, Wald balorea, esangura maila eta beta balorearen esponentea.

ALDAGAIK	BETA BALOREA	ERRORE ESTANDARRA	WALD	ESANGURA	EXP (B)
ADINA	0,022	0,101	0,048	0,826	1,022
IMC	0,056	0,085	0,433	0,511	1,058
ENDOMET.	0,357	0,311	1,319	0,251	1,429
PP1	0,047	0,033	1,959	0,162	1,048
PP2	-0,022	0,023	0,921	0,337	0,978
Konstantea	-4,764	4,907	0,942	0,332	0,009

Jarraian adierazten den **8. Taulan**, ordea, aldagai berdinek haurdunaldi ebolutiboekin duten asoziazioaren analisi logistikoaren emaitzak adierazten dira.

8. Taula. Aztertutako aldagaiak haurdunaldi ebolutiboekin duten asoziazioaren azterketarako erregresio logistikoaren emaitzak. Ezkerreko zutabean aztertutako aldagaiak ageri dira: adina, GMI, transferentzia eguneko endometrioaren lodiera, enbrioi transferentzia eguneko progesteronaren maila plasmaticoak (PP1), eta haurdunaldi-probako eguneko progesterona maila plasmaticoak (PP2) eta transferentzia eguneko endometrioaren lodiera. Aldagai horien ezarpenarekin lotutako asoziazioa aztertzeko hurrengo estatistikoak kalkulatu dira: beta balorea, errore estandarra, Wald balorea, esangura maila eta beta balorearen esponentea. Esangura maila $p < 0,05$ ezarri da.

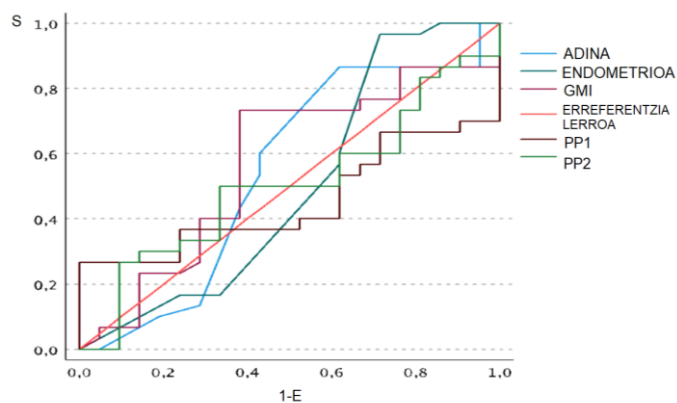
ALDAGAIK	BETA BALOREA	ERRORE ESTANDARRA	WALD	ESANGURA	EXP (B)
ADINA	-0,084	0,104	0,675	0,418	0,919
IMC	0,048	0,085	0,325	0,569	1,049
ENDOMET.	0,276	0,317	0,759	0,384	1,318
PP1	0,091	0,039	5,353	0,021	1,095

PP2	-0,038	0,031	1,1468	0,226	0,963
Konstantea	-1,064	4,965	0,046	0,830	0.345

7. Taulan adierazitakoaren arabera, aztertutako erregresio logistikoaren azterketaren emaitzek, aztertutako aldagaien enbrio-ekarpenarekiko eraginik edo asoziaziorik ez dutela erakutsi dute, ez banaka, ezta multzoan ere. Haurdunaldi ebolutiboekiko, ordea, PP1 soilik izan da haurdunaldi ebolutiboekiko eragin esanguratsua duena, **8. Taulan** adierazten den bezala. Beraz, ez da aldagaien ezarpenarekin lotutako asoziazioa frogatzen duen datu esanguratsurik aurkitu. Bai, ordea, haurdunaldi ebolutiboekin lotutakoa, transferentziaren momentuko maila plasmaticoak haurdunaldi ebolutiboekin duen lotura esanguratsua delako, aurretik adierazitakoa baieztatuz: progesteronaren transferentziako maila plasmaticoek (PP1) zer ikusia dute haurdunaldi ebolutiboekin tasarekin.

Bukatzeko, ROC Kurbak kalkulatu ziren, bertako Kurba Azpiko Azalera edo AUC (Area Under the Curve) bidez aurretik kalkulaturako erregresio logistikoaren modeloen diskriminazio-indarra kalkulatzeko. Kurba hauen bidez aldagai kuantitatiboaren ebaki puntu bakoitzean lortzen den test diagnostikoaren sentikortasun (S) eta espezifikotasuna (E) adierazten da.

Jarraian enbrioien ezarpenarekin eta haurdunaldi ebolutiboekin lotutako erregresio logistikoan aztertutako aldagaien ROC kurbak eta AUCren analisiak adierazi dira.



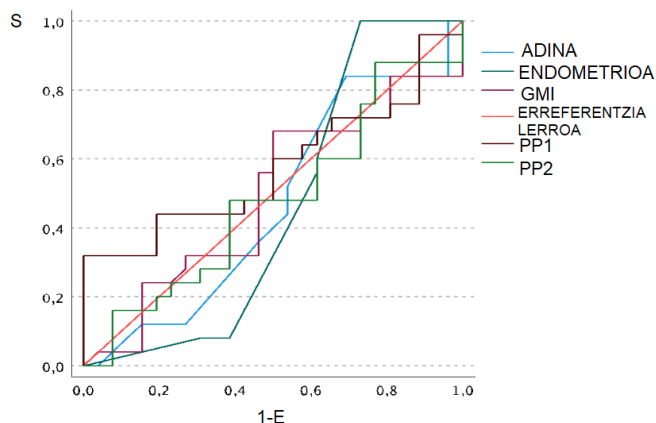
16. Irudia. Aztertutako aldagaiak enbrioien ezarpenarekin duten asoziazioaren azterketarako ROC Kurba.

Aztertutako aldagaiak dira, GMI, transferentzia eguneko endometrioaren lodiera, enbrioi transferentzia eguneko progesteronaren maila plasmatikoa (PP1), eta haurdunaldi-probako eguneko progesterona maila plasmatikoa (PP2) eta transferentzia eguneko endometrioaren lodiera dira. Y ardatzean ezarpenarekiko aldagaien Sentikortasuna (S) adierazten da eta X ardatzean 1-Espezifikotasuna (E) (Faltsu positiboaren tasa).

9. TAULA. Enbrioien ezarpenaren arabera ROC kurbaren AUCren analisia. Ezkerreko zutabearen probaren emaitzaren aldagaiak ageri dira: adina, gorputz masa indizea (GMI), endometrio lodiera transferentziaren momentuan, progesterona maila plasmatikoa transferentziaren momentuan (PP1) eta haurdunaldi-probaren momentuan (PP2). Estatistikoaren artean: azalera (AUC), desbiderapen errorea, esangura asintotikoa eta %95eko konfiantza tartearen mugak. Esangura mailari dagokionez, hipotesi nulua hurrengoa da: egiazko azalera (área verdadera) = 0,5. AUCren arabera aldagaiaren aurreikuspen balioaren indarra adierazten da: 0,9 eta 1 artekoa ezin hobea; 0,8-0,9 artekoa zehaztasun maila altukoa; 0,7-0,8 artekoa erdi mailako zehaztasuna; 0,6-0,7 zehaztasun maila urria eta 0,6etik beherakoak balio gabekoak.

ALDAGAIK	AUC	DESB.ERROREA	ESANGURA ASINTOTIKOA	%95 KT AZPIKO MUGA	%95 KT GOIKO MUGA
ADINA	0,544	0,090	0,620	0,369	0,720
GMI	0,568	0,086	0,427	0,400	0,737
ENDOMETRIOA	0,497	0,089	0,972	0,322	0,672
PP1	0,452	0,082	0,563	0,291	0,614
PP2	0,503	0,084	0,970	0,240	0,667

16. Irudian adierazitako ROC kurbak eta **9. Taulako** horren AUC analisiaren arabera aztertutako aldagaietatik (adina, GMI, endometrioaren transferentziaren momentuko lodierak, transferentziako progesterona maila plasmatikoa eta haurdunaldi-probaren momentuko progesterona mailak) bat ere ez dela enbrioien ezarpena aurreikusteko modelo egokia. Kurban aldagai guztiek antzeko AUC dute, eta kurbak nahiko antzekoak dira; gainera, denek dute 0,6-ko balioa baino baxuagoa, beraz ez dute aurreikuspen balorerik. Horrez gain, aldagai guztien konfiantza tartean 0,5 balioa barne dago. Beraz, ez dira datu esanguratsuak.



17. IRUDIA. Aztertutako aldagaiak haurdunaldi ebolutiboekin duten asoziazioaren azterketarako ROC Kurba. Aztertutako aldagaiak dina, GMI, transferentzia eguneko endometrioaren lodiera, enbrioi transferentzia eguneko progesteronaren maila plasmaticoak (PP1), eta haurdunaldi-probako eguneko progesterona maila plasmaticoak (PP2) eta transferentzia eguneko endometrioaren lodiera dira. Y ardatzean ezarpenarekiko aldagaien Sentikortasuna (S) adierazten da eta X ardatzean 1-Espezifikotasuna (E) (Faltsu positiboen tasa).

10. TAULA. Haurdunaldi ebolutiboaren arabeko ROC kurbaren AUCren analisisa. Ezkerreko zutabearen probaren emaitzaren aldagaiak ageri dira: adina, gorputz masa indizea (GMI), endometrio lodiera transferentziaren momentuan, progesterona maila plasmaticoa transferentziaren momentuan (PP1) eta haurdunaldi-probaren momentuan (PP2). Estatistikoaren artean: azalera (AUC), desbiderapen errorea, esangura asintotikoa eta %95eko konfiantza tartearen mugak. Esangura maillari dagokionez, hipotesi nulua hurrengoa da: egiazko azalera (área verdadera) = 0,5. AUCren arabera aldagaiaren aurreikuspen balioaren indarra adierazten da: 0,9 eta 1 artekoa ezin hobea; 0,8-0,9 artekoa zehaztasun maila altukoa; 0,7-0,8 artekoa erdi mailako zehaztasuna; 0,6-0,7 zehaztasun maila urria eta 0,6etik beherakoak balio gabekoak.

ALDAGIAK	AUC	DESB.ERROREA	ESANGURA ASINTOTIKOA	%95 KT AZPIKO MUGA	%95 KT GOIKO MUGA
ADINA	0,467	0,083	0,689	0,305	0,629
GMI	0,491	0,084	0,912	0,326	0,655
ENDOMETRIOA	0,454	0,085	0,589	0,286	0,621
PP1	0,577	0,084	0,361	0,412	0,742
PP2	0,478	0,083	0,796	0,315	0,642

Bestalde, **17. Irudian** adierazitako ROC kurbak eta **10. Taulako** horren AUC analisiaren arabera aztertutako aldagaietatik (aurreko azterketako berdinak) bat ere ez

da haurdunaldi ebolutiboa aurreikusteko modelo egokia, ezarpenaren arabera azterketan aipatutako arrazoi berdinen ondorioz. Beraz, ez dugu haurdunaldi ebolutiboen edo ezarpenaren arrakasta aurreikusteko moduko faktorerik ikusi.

5. EZTABAIDA

Ikerketa honetako emaitzak beste batzuekin konparatu aurretik, aipagarria da kasu honetan paziente guztietan PGT-A bidez genetikoki aztertutako blastozisto bakarraren transferentzia enbrionarioa gauzatu dela eta hori dela, hain zuzen, ikerketa honen berezitasuna. Izan ere, orain arte egindako ikerketak garapeneko estadio desberdinetako enbrioiekin, enbrioi bat baino gehiagoko transferentziekin eta aurretiazko PGT-A azterketa bidezko aneuploidien baztertzetik gabe burutuak izan dira. Hortaz, fase luteoaren babesaren inguruko progesteronaren administrazio-bide desberdinen inguruko ikerketak dauden arren, ikerketa honek enbrioi euploideak soilik aztertzeari esker aneuploidien eragina kanpoan uzten du.

Ikerketa honen helburu nagusia transferentzia osteko progesteronaren bi administrazio eredu desberdinen arteko konparaketa izan da. Konparaketa horren emaitzek adierazitakoaren arabera, ez dugu bi eredu arteko desberdintasun esanguratsurik ikusi. Beraz, esan dezakegu progesterona bide batetik zein bestetik emateak ez duela eraginik, ez ezarpenean, ezta haurdunaldi ebolutiboaren garpenean ere. Hortaz, biak erabil daitezke eta egokiena litzateke suplementaziorako administrazio-bidea pazientearen esku uztea, pazientearen nahia izatea aukeratzeko irizpidea, hain zuzen.

Ebidentziak suplementazioaren inguruan dioena, ordea, ez da hain argia. Aurrekarietan aipatu bezala suplementazioa gauzatzeko eredu zko metodo baten (administrazio bidea, iraupena eta dosia) inguruko adostasunik ez dago; ondorioz, praktika klinikoan eta ikerketa ezberdinetan fase luteoaren babeserako progesteronaren suplementazioa eredu desberdinak jarraituz egiten da. Horrek, aldi berean, ikerketen emaitzen arteko alderaketa guztiz konparagarria ez izatea eragin dezake, baldintzak ezberdinak izan daitezkeelako. Beraz, aurrekarietan esan bezala, adostasun bakarra progesterona exogenoaren administrazioaren beharraren ingurukoa da. Gainera, azpimarratzekoa da enbrioi bitrifikatuekin lanean ari garenean

endometrioaren prestaketa egokiak are garrantzia handiagoa izango duela, endometrioari behar bezala heldu daitezten.

Gure ikerketan alderatutako administrazio metodoak larruazalpekoa (konbinatuta) eta bide baginalekoa izan dira. Eskuragarri dauden ikerketa gehienetan, ordea, muskulu barneko bidearekin alderatzen da Ameriketako zentroetan erabiliena baita (Europar baginala). Hala ere, muskulu barnekoak eta larruazalpekoak antzeko eraginkortasuna lukete, eta biek in lortzen dira maila plasmatico altuak. Hasiera batean pentsatzen zen horren ondorioz muskulu barneko administrazioak bizirik jaiotako jaioberrien tasan hobekuntza ekar zezakeela. Berger et al.-ek (22) euren berrikuspen erretrospektiboan, ordea, transferentzia aurreko 5 egunetan hasitako bide baginaletik zein muskulu baretik administratutako progesteronaren artean ez zuten desberdintasun esanguratsurik aurkitu. Kontuan izanik, gure ikerketan aztergaia transferentzia osteko suplementazio ereduak zirela, ez da oso konparagarria. Dena dea, Shapiro et al.-ek (23) bide baginal bidezko zein muskulu barneko progesteronaren administrazioaren araberrako bizirik jaiotakoen tasak konparatu ostean, desberdintasun esanguratsurik ez zegoela adierazi zuten. Horrez gain, Casper et al.-ek (2) ere euren berrikuspenean bi administrazio-bideek antzeko eraginkortasuna dutela aipatzen dute. Beraz, horiek ikerketa honetan lortutako emaitzekin bat datoz.

Beste ikerketa batzuetan, ordea, muskulu barnekoa hobesten da. Papaleo et al.-ek (24), esate baterako, muskulu barneko bidea hobetsi zuten baginalaren aldean, haurdunaldien jarraipen edo mantentze tasari dagokionean lortutako onuraren ondorioz. Azken hori, ordea, kasu-kontrol ikerketa erretrospektiboa da. Bestalde, Ho et al.-ek (25) kontzentrazio lokal altuagoa izateari esker bide baginalaren bidez ezarpen eta haurdunaldi-tasa altuagoak lortu zirela adierazi zuten. Horiez gain, beste hainbat ikerketa daude suplementazio bide ezberdinen arteko konparaketaren ingurukoak eta emaitzetan desadostasun hori mantentzen dela ikus daiteke (33, 34, 35, 36, 37). Edozein kasutan, ikerketa horietan ez zen transferentzia aurreko enbrioi guztien analisi genetikoen araberrako blastozisto euploideen hautaketa gauzatu; beraz, ikerketa honetan ez bezala, ezin da enbrioei lortutako akatsa baztertu.

Progesteronaren suplementazioarekin jarraituz, horren maila plasmaticoaren determinazioa eztabaida hurrengoa da. Ikerketa honetan haurdunaldi-probaren

egunean egindako horren maila plasmaticoen neurketaren eta larruazalpeko bidearen erabilpenaren arabera konparaketan adierazten da administrazio-bideak desberdintasun esanguratsuak adierazi dituela, larruazalpeko bidetik administratzean maila plasmatico altuagoak lortzen direlako. Hortaz, haurdunaldi-probaren momentuko neurketan eragina dauka erabilitako administrazio bideak. Hori dela eta, progesterona bide batetik edo bestetik emateak horren maila plasmaticoekin eragina duela ondoriozta dezakegu.

Hala ere, horrek ez du esan nahi endometriko progesterona maila ere altuagoa denik, eta ondorioz, endometrioaren garapen hobea eta haurdunaldia lortuko dugunik, izan ere, gure datuen arabera I. taldean eta II. taldean lortutako ezarpen eta haurdunaldi ebolutiboen tasak antzekoak izan dira. Beraz, hurrengo ondoriozta dezakegu: alde batetik, administrazio-eredu biek dutela eraginkortasun bera datu estatistikoei dagokienez, eta bestetik, progesterona plasmaticoaren neurketak ez duela eraginik.

Horren inguruan ebidentziak dioena, hurrengo da. Hasi aurretik ikerketa desberdinetan baldintzak desberdinak direla gogoratu behar da, gure ikerketan blastozisto euploideen hautaketari esker, enbrioaren ondoriozko ezarpen eta haurdunaldi galerak enbrioien ondoriozko akatsen ondoriozkoak izatea baztertzeko delako. Gauzak horrela, zenbait ikerlanetan progesteronaren maila plasmaticoen determinazioa ernalkuntza arrakastatsua lortzeko beste adierazle garrantzitsu gisa proposatu izan da. Azken urteotako zenbait ikerketatan, ordea, erlazioirik ez dagoela adierazi da. Nillius et al.-ek (32), esate baterako, ez zuten erlazioirik aurkitu progesteronaren maila plasmatico eta endometrio harkortasunaren artean, haurdunaldi klinikoen arabera; ezta analisi genomikoen arabera ebaluatuta ere Barrenetxea et al.-ek (8) adierazitakoaren arabera. Shapiro et al.-ek (15) eskura dagoen ebidentziaren azterketan adierazten dute ez dutela maila plasmaticoen eta endometrioaren aldaketa histologikoen arteko erlazio linealik aurkitu. Beraz, progesteronaren maila plasmaticoen eta eragin endometrialen arteko azken urteotako zenbait ikerketaren joera ikusita gure ikerketan ikusitakoa baieztatzen da, hau da, progesterona maila plasmaticoaren eta endometrioaren harkortasunaren arteko erlazio esanguratsurik ez dagoela. Hala ere, gero aipatuko den bezala, badago transferentziaren momentuko maila plasmaticoen eta haurdunaldi ebolutiboen arteko lotura esanguratsua, eta larruazalpeko bideak maila altuagoak lortzen dituela adierazi dugunez, horrekin lotura

legoke, azaldu berri dugun bezala zuzenean endometrioaren harkortasun gaitasun handiagoarekin lotzen ez bada ere.

Bestalde, ikerketako datuen analisiaren emaitzen bidez beste ondorio batzuk atera daitezke. Enbrioien ezarpenari dagokionez hurrengo ondorioztatu dezakegu. Alde batetik, ezarpenarekin lotutako enbrioien transferentziaren momentuko (PP1) zein haurdunaldi probaren momentuko (PP2) progesteronaren maila plasmaticoaren neurketek desberdintasun esanguratsurik erakutsi ez zituztela (ezarritakoetan PP1 altuagoa bada ere). Horrek, progesteronaren maila plasmaticoen neurketak ezarpenarekin eraginik ez omen duela adierazten du. Bestetik, nahiz eta desberdintasun esanguratsurik adierazi ez den, azterketa estatistikoaren aurreko datu gordinen azterketaren arabera adinak ez zuela eraginik izan, errealitatean gertatzen ez den bezala. Are gehiago, gazteagoen artean ezarritako enbrioia gutxiago izan direla. Errealitatean ohikoena da adina zenbat eta aurreratuagoa izan, aneuploidien agerpenaren eraginez haurdunaldia zailagoa izatea. Kasu honetan, ordea, badirudi adinak ekartzen duen desabantaila hori PGT-Arekin konpentsatu dela eta adinari lotutako desabantaila hori berdindu egin duela. Izan ere, neurtutakoa transferentzia bakoitzeko ezarpen-tasa izan da eta PGT-A eginez, akastunak izango liratekeen hainbat enbrioiren transferentzia ekidin da.

Haurdunaldi ebolutiboen konparaketatik, aldiz, bestelako ondorioak atera daitezke. Alde batetik, haurdunaldi ebolutiboa izandako pazienteetan β -hCG mailaren batz besteko datu altuagoak lortu zirela. Zentzuzko datua da, izan ere, haurdunaldia dagoenean horren mailak altuak dira. Abortua gertatzen denean, aitzitik, jaitsi egiten dira. Bestetik, transferentziaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoen (PP1) batez bestekoen konparaketak haurdunaldi ebolutiboekiko desberdintasun esanguratsuak adierazi zituela, momentu horretako maila plasmaticoak nabarmenki altuagoak izan baitziren. Are gehiago, aldagaien asoziazioa aztertzekeo analisi logistikoa PP1en haurdunaldi ebolutiboarekiko eragina esanguratsua izan zen; ondorioz, analisi independentean ikusitako eragina datu guztiek haurdunaldi ebolutiboekiko duten eraginean ere asoziazio hori mantentzen dela ikus dezakegu, hau da, aurrekoa baieztatzen du. Beraz, esan dezakegu, transferentziaren momentuko progesterona mailak ez duela eraginik erakutsi ezarpenean; bai, ordea,

haurdunaldiaren eboluzioan, transferentziaren momentuko progesteronaren maila altuagoekin haurdunaldi ebolutiboen kopurua altuagoa izan delako. Hortaz, ez dugu zertan progesterona plasmatikoa neurtu haurdunaldi-probaren momentuan, ez baita arrakasta-parametro iragarle bezala frogatu.

Hori gutxi balitz, datu horiek aditzera ematen dute transferentziaren momentuko progesterona maila plasmatico baxuagoek ezarpenarekin erlaziorik izan ez eta berdin inplantatu edo ezarri arren, abortua gertatzeko arrisku handiagoa izan daitekeela edo horren adierazle goiztiarra izan daitekeela. Hortaz, transferentziaren momentuko progesterona baxuagoa denean abortu gehiago ditugu; altuagoa denean, ordea, haurdunaldi ebolutibo gehiago, nahiz eta ezarpen-tasa antzekoa izan. Labarta et al.-ek (38) ere gauza bera adierazten dute haiek egindako azterketa prospektiboan, endometrio prestaketa artifizialeko prozeduretan transferentzia eguneko progesterona maila plasmatico baxuek haurdunaldi ebolutiboen tasa baxuagoa adierazten dutela eta ondorioz, emaitza arrakastatsuak lortzeko transferentzia eguneko maila plasmatikoen neurketan maila minimo batzuk lortu beharko liratekeela, hain zuzen ere. Horrez gain, Deng et al.-ek (31) haien kohorte ikerketa erretrospektiboan, progesteronaren maila plasmatico baxuen eta haurdunaldiaren lehenengo hiruhilekoaren garapen gaitasunaren arteko erlazio negatiboa aditzera eman zuten. Dena den, progesteronaren maila baxu horiek haurdunaldiaren galeraren arrazoi zein ondorio ziren zalantzak daude. Hortaz, honen inguruko ikerketa gehiago egitea interesgarria litzateke.

Aipagarria da haurdunaldi-probaren momentuko progesteronaren maila plasmaticoek (PP2) ez dutela desberdintasun esanguratsurik erakutsi ez ezarpenarekiko, ezta haurdunaldi ebolutiboekiko ere. Ikerketa honetan gure aztergai nagusia transferentzia osteko progesteronaren suplementazioa izanik, deigarria da esanguratsua izan den datu bakarra transferentziaren momentuko progesteronaren neurketa izan dela (PP1). Momentu horretan oraindik gure aztergai den suplementazioa administratu ez denez, hor neurtzen ari garena aurretik paziente guztiei emandako aho bidekoa da. Aztertzen ari garena, aldiz, haurdunaldi-probakoa (PP2) da eta ez da esanguratsua izan. Hori gutxi balitz, altuagoa izan da ebolutiboak izan ez diretan. Hortaz, ondoriozta dezakegu, transferentziaren aurretik neurtzea eraginkorragoa dela eta horren ostean neurtzea ez dela beharrezkoa.

Aztertutako beste aldagaiei dagokienez, GMI eta transferentziaren momentuko endometrio lodiera ez ziren esanguratsuak izan, ez ezarpenei, ezta haurdunaldi ebolutiboekin lotuta ere. Azken horren kasuan, endometrioaren lodieraren inguruan Wu Yu et al.-ek (6) haurdunaldi-probaren eguneko endometrio lodieraren eta horren emaitza klinikoaren arteko erlazioa dagoela adierazten dute. Hala ere, kohorte ikerketa erretrospektiboa da hau eta aztertutako baldintzak bestelakoak (enbrioien analisi genetikorik gabe eta GnRH antagonisten administrazioan oinarrituta garatu da). Zhang T et al.-ek (7) ere aditzera eman dute endometrioaren lodiera enbrio freskoen IVF zikloetan endometrioaren harkortasunaren auresate faktore hobea dela bitrifikatutako endometrioaren zikloetan baino. Gure ikerketan, ordea, haurdunaldien eta ez haurdunaldien arteko desberdintasun esanguratsurik ez da ikusi ezarpenekin zein haurdunaldi ebolutiboekin lotuta. Beraz, eta baldintzak desberdinak direla kontuan izanik (gurea ikerketa prospektiboa eta analisi genetiko osteko enbrio euploideak soilik aztertuta), ez datoz bat. Aipatutako ikerketa horietan ez bezala, Labarta et al.-ek (38), transferentziaren momentuko endometrioaren bolumenak haurdunaldi ebolutiboaren tasarekin erlazio esanguratsurik ez duela adierazi dute. Beraz, kasu honetan neurtutakoa endometrioaren bolumena (ml-tan neurtuta) eta gurean lodiera (mm-tan neurtuta) bada ere, bietan adierazten den ideia antzekoa da, endometrioaren ezaugarriek (lodiera zein bolumenak) ez dutela haurdunaldien garapenarekin loturarik. Endometrioaren harkortasuna aztertzeko teknologia omikoak erabiltzen dituzten lanak ere badaude (8,10,12,13,14), baina gure ikerketan ez da halakorik erabili, endometrio loditasuna, progesterona mailekin eta ezarpen zein haurdunaldi ebolutiboekin konparatu da soilik.

Ikerketa honen emaitzen eztabaidara bueltatuz, aztertutako azken analisia aldagai ezberdinen ezarpenarekiko eta haurdunaldi ebolutiboekiko asoziazioa adierazteko erregresio logistikoa izan da. Horren emaitzen arabera aztertutako aldagaien (adina, GMI, endometrio lodiera transferentziaren momentuan, transferentziaren momentuko progesterona maila plasmatikoa eta haurdunaldi-probaren momentukoa) ezarpen zein haurdunaldi ebolutiboaren mailarekiko asoziazioa frogatzen duen datu esanguratsu bakarra transferentziaren momentuko maila plasmatikokoaren neurketa izan da (PP1). Hala ere, soilik haurdunaldi ebolutiboekin erakutsi du lotura. Gainerako aldagaiek ez dute ezarpenekin, ezta haurdunaldi ebolutiboekin asoziazio esanguratsurik erakutsi.

Dena den, ROC kurben analisiaren arabera ez dugu haurdunaldi ebolutiboen edo enbrioien ezarpenaren arrakasta aurreikusteko moduko faktore indartsurik aurkitu.

Bukatzeko, aipagarria da aurreko ataletan ikerketa honetan transferentzia diferitua egitearen garrantzia azpimarratu ostean, hori dela gaur egun IVF prozeduretako ebidentzian zientifikoak duen joera, emaitza gestazionalen hobekuntza frogatu duelako (2, 15, 16). Izan ere, transferentzia diferituak eta enbrioien izozte ultra-azkarraren bidezko bitrifikazio prozesua eraginkortasun gutxikoagoa izan daitekeela pentsatzearen kontra, teknologiaren hobekuntzak eta fase luteoaren babes egokiak, zenbait abantaila ekarri ditu, horien artean, ikerketa honen ardatza den enbrioien azterketa genetikoa, hautaketa arrakastatsua eta ondorioz haurdunaldi-tasen hobekuntza lortzea.

Azkenik, kontuan hartu behar da gure azterketako pazienteen lagina txikia dela (60 paziente) eta baliteke hori izatea emaitzen esangura-maila baldintzatzen duena. Beraz, lagin tamaina handituz posible litzateke aldagai horiekin lotutako esangura estatistikoa lortzea.

6. ONDORIOAK

1. Ikerketaren helburu nagusia IVF barneko estaldura gestagenikoa gauzatzeko bi suplementazio protokolo konparatzea izan da, horien eraginkortasuna haurdunaldi ebolutiboen tasean arabera neurtuz. Ikerketaren emaitzen arabera haurdunaldi ebolutibo eta ezarpenari dagokionez, ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu bi suplementazio metodo desberdinen artean. Hala ere, esanguratsua izan da administrazio-bide ezberdinekin lortutako progesteronaren maila plasmatikoa, horren eta ezarpen zein haurdunaldi ebolutiboen tasekin lotura esanguratsurik ez dagoen arren. Ondorioz, prozesua gauzatzeko aukeratutako suplementazio metodoa pazientearen esku uztea izango litzateke egokiena, pazienteenaren gustukoena.

2. Progesteronaren maila plasmatikoen transferentziaren eguneko eta haurdunaldi probaren eguneko neurketen eta haurdunaldi ebolutiboaren arteko erlazioaren balorazioari dagokionez, progesterona mailak ez du eraginik erakutsi ezarpenean, bai, ordea, haurdunaldiaren eboluzioan, hala ere, soilik transferentziaren momentuko neurketan. Gure ikerketako ikergai nagusia transferentzia osteko suplementazioa

izanik, transferentziaren momentuko neurketak maila plasmatikoak ez du honekin loturarik, beraz, eraginkorragoa litzateke transferentziaren momentuko neurketa soilik gauzatzea.

3. Lagundutako ugalketaren etorkizunera begira estaldura hormonal gaiztatzeko irizpide diagnostiko eta pronostikodun protokoloa ezartzeari dagokionez, gure ikerketaren arabera bai larruazalpekoak eta bai baginalak ez dira desberdinak izan. Ikerketa desberdinetan emaitzak gatazkatsuak dira. Beraz, gure ikerketan adierazitakoaren arabera, bietako metodo bat hobesten ez denez, pazientearen nahiaren esku utzi daiteke aukeraketa.

7. BIBLIOGRAFIA

(1) Watters M, Noble M, Child T, Nelson S. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 January [kontsulta, 2022/02/15]; 40(1):143–50. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.009>

(2) Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 Apr [kontsulta, 2022/02/15];105(4):867–72. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.006>

(3) Barrenetxea G, Martínez E, De Las Heras M, Gómez O, Arambarri JI, Barrenetxea J. Systematic single embryo transfer after preimplantation genetic screening improves overall results (in terms of "normal" ongoing pregnancies) and should be widely implemented [34th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); JUN 01-04, 2018; Barcelona, Spain] *Hum Reprod*, 2018 | conference-abstract [Internet]. 2008 Oct 14 [kontsulta, 2022/04/05]. Erabilgarri: https://doi.org/10.1093/humrep/33.Supplement_1.1
<https://www.cochranefulltext.com/central/doi/10.1002/central/CN-01779802/full>

(4) Barrenetxea G, López de Larruzea A, Ganzábal T, Jiménez T, Carbonero K, Mandiola M. Blastocyst transfer alter repeated failure of cleavage-stage embryo transfers: a comparison of day 5 and day 6 transfers. *Fertil Steril* [Internet]. 2005 Jan [kontsulta, 2022/02/15]; 83 (1): 49-53. Erabilgarri:

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.049>.

(5) Patel JA, Patel AJ, Banker JM, Shah SI, Banker MR. Personalized Embryo Transfer Helps in Improving In vitro Fertilization/ICSI Outcomes in Patients with Recurrent Implantation Failure. *J Hum Reprod Sci* [Internet], 2019 [konsulta, 2022/02/15]; 12(1): 59–66. Erabilgarri: doi: 10.4103/jhrs.JHRS_74_18

<https://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974->

[1208;year=2019;volume=12;issue=1;page=59;epage=66;aulast=Patel](https://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2019;volume=12;issue=1;page=59;epage=66;aulast=Patel)

(6) 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* [Internet]. 2014 [konsulta, 2022/02/15];12(1):96. Erabilgarri: doi: 10.1186/1477-7827-12-96

<https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-12-96>

(7) Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Jin L. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles. A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst. *Medicine* [Internet], 2018 [konsulta, 2022/02/15]; 97(4): e9689. Erabilgarri: doi: 10.1097/MD.0000000000009689

<https://journals.lww.com/md->

[journal/Fulltext/2018/01260/Endometrial thickness as a predictor of the.23.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/01260/Endometrial_thickness_as_a_predictor_of_the.23.aspx)

(8) Barrenetxea G, Romero I, Celis R, Abio A, Bilbao M, Barrenetxea J. Correlation between plasmatic progesterone, endometrial receptivity genetic assay and implantation rates in frozen-thawed transferred euploid embryos. A multivariate analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reb Biol* [Internet], 2021 [konsulta, 2022/02/15]; 263: 192-7. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.047>

(9) Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: Histology, biomarkers, and transcriptomics. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2008 Apr [konsulta, 2022/02/15];19(2):204–11. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.10.008>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1084952107001760?via%3Dihub>

- (10) Haouzi D, Dechaud H, Assou S, De Vos J, Hamamah S. Insights into human endometrial receptivity from transcriptomic and proteomic data. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2012 Jan [kotsulta, 2022/02/15];24(1):23–34. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.09.009>.
- (11) Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1975 May [kotsulta, 2022/02/15]; 122(2):262–3. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)33500-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)33500-1)
- (12) Messaoudi S, EL Kasmi I, Bourdieu A, Crespo K, Bissonnette L, Le Saint C, et al. 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? *Fertil Res Pract* [Internet]. 2019 Aug 5 [kotsulta, 2022/02/15];5(1). Erabilgarri: doi.org/10.1186/s40738-019-0059-7
<https://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-019-0059-7>
- (13) Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Aug 30[kotsulta data 2022ko otsaila]; 7(1).
Erabilgarri:<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10098-3>
- (14) Haouzi D, Mahmoud K, Fourar M, Bendhaou K, Dechaud H, De Vos J, et al. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod* [Internet]. 2008 Oct 14 [kotsulta, 2022/02/15]; 24(1):198–205. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1093/humrep/den360>
- (15) Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014 Dec [kotsulta, 2022/02/15]; 29:S1–14. Erabilgarri:[https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(14\)50063-6/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(14)50063-6/pdf)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25679949/>
- (16) Hatoum I, Bellon L, Swierkowski N, Ouazana M, Bouba S, Fathallah K, Paillusson B, Bailly M, Boitrelle F, Alter L, Bergère M, Selva J, Wainer R. Disparities in reproductive outcomes according to the endometrial preparation protocol in frozen embryo transfer. The risk of early pregnancy loss in frozen embryo transfer cycles. *J*

Assist Reprod Genet [Internet] 2018 [kotsulta, 2022/02/15]; 35: 425-9. Erabilgarri:<https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-017-1078-0>

(17) Kofinas JD, Blakemore J, McCulloh DH, Grifo J. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. J Assist Reprod Genet [Internet]. 2015 Aug 4 [kotsulta, 2022/02/15] ;32(9):1395–9. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0546-7>

(18) Veleva Z, Orava M, Nuojua-Huttunen S, Tapanainen JS, Martikainen H. Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer. Hum Reprod [Internet]. 2013 September [kotsulta, 2022/02/15]; 28(9):2425–31. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1093/humrep/det251>

(19) Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2020 Aug [kotsulta, 2022/02/15]; 223(2):167–76. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.006>

(20) Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, Weissman A, Shoham Z. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. Reprod Biomed Online [Internet]. 2014 Mar [kotsulta, 2022/02/15]; 28(3):330–5. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.022>

(21) Enatsu Y, Enatsu N, Kishi K, Iwasaki T, Matsumoto Y, Koikeguchi S, et al. Effectiveness of high-dose transvaginal progesterone supplementation for women who are undergoing a frozen-thawed embryo transfer. Reproductive Medicine and Biology [Internet]. 2018 Mar 11[kotsulta data 2022ko otsaila]; 17(3):242–8. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12096>

(22) Berger BM, Phillips JA. A retrospective analysis of pregnancy outcomes in recipients of frozen/thawed embryos (FET) from donated oocytes at a large assisted reproductive technology (ART) center. Fertil Steril [Internet]. 2008 Sep;90:S459 [kotsulta, 2022/02/15]. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.456>

- (23) Shapiro DB, Pappadakis JA, Ellsworth NM, Hait HI, Nagy ZP. Progesterone replacement with vaginal gel versus i.m. injection: cycle and pregnancy outcomes in IVF patients receiving vitrified blastocysts. *Hum Reprod* [Internet], 2014[kontsulta, 2022/02/15]; Vol.29 (8); 1706–1711. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu121>
- (24) Papaleo E, Quaranta L, Molgora M. Intramuscular vs intravaginal natural progesterone in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. A retrospective observational, case-control study. *Riv Eur Sci Med Pharmacol* [Internet]. 2010 Feb 1 [kontsulta, 2022/02/15];14(2):103–6. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20329568/>
- (25) Ho C-H, Chen S-U, Peng F-S, Chang C-Y, Yang Y-S. Luteal Support for IVF/ICSI Cycles with Crinone 8% (90 mg) Twice Daily Results in Higher Pregnancy Rates Than with Intramuscular Progesterone. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2008 Aug [kontsulta, 2022/02/15];71(8):386–91. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70088-1](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70088-1)
- (26) Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang D-Z, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2018 Dec 1 [kontsulta, 2022/02/15]; 33(12):2212–21. Erabilgarri: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/12/2212/5125950?login=false>
- (27) Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 Nov 1 [kontsulta data 2022ko otsaila];15(11):e0241044. Erabilgarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7641447/>
- (28) Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, Potdar N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2015 Dec 9 [kontsulta, 2022/02/15]; dmv054. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv054>

- (29) Tulppala M, Björnes U-M, Stenman U-H, Wahlström T, Ylikorkala O. Luteal phase defect in habitual abortion: progesterone in saliva. *Fertil Steril* [Internet]. 1991 Jul 1 [konsulta, 2022/02/15]; 56(1):41–4. Erabilgarri: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54413-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54413-6)
- (30) Daya S, Ward S, Burrows E. Progesterone profiles in luteal phase defect cycles and outcome of progesterone treatment in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1988 Dec 1 [konsulta, 2022/02/15]; 158(2):225–32. Erabilgarri: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(88\)90127-5/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(88)90127-5/pdf)
- (31) Deng Y, Chen Ch, Chen S, Mai G, Liao X, Tian H, Liu W, Ji S, Liu Y, Gao J, Luo S. Baseline Levels of Serum Progesterone and the First Trimester Pregnancy Outcome in Women with Threatened Abortion: A Retrospective Cohort Study. *Bio Med Res Int*, 2020 [konsulta, 2022/02/15]; ID 8780253. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1155/2020/8780253>
- (32) Nillius SJ, Johansson EDB. Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal, or intramuscular administration of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1971 Jun 15 [konsulta, 2022/02/15]; 110(4):470–7. Erabilgarri: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(71\)90686-7/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(71)90686-7/pdf)
- (33) Devroey P, Palermo G, Bourgain C, Van Waesberghe L, Smitz J, Van Steirteghem AC. Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 1989 May 1 [konsulta, 2022/02/15]; 34(3):188–93. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2567713/>
- (34) Dal Prato L, Bianchi L, Cattoli M, Tarozzi N, Flamigni C, Borini A. Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2008 March 1 [konsulta, 2022/02/15]; 16(3):361–7. Erabilgarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339258/>
- (35) Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein MD. Comparison of Crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: interim analysis of a prospective randomized trial. *Fertil Steril* [Internet]. 2008 Feb [konsulta, 2022/02/15]; 89(2):485–7. Erabilgarri:

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(07\)00540-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)00540-7/fulltext)

(36) Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Jul 7 [konsulta, 2022/02/15]. CD009154. Erabilgarri: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>

(37) Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* [Internet]. 2009 Jul 1 [konsulta, 2022/02/15]; 92(1):163–9. Erabilgarri:

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(09\)00378-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(09)00378-1/fulltext)

(38) Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohi J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod* [Internet], Volume 33, Issue 12, December 2017, Pages 2437–2442 [konsulta, 2022/04/20]. Erabilgarri:

<https://doi.org/10.1093/humrep/dex316>

<https://academic.oup.com/humrep/article/32/12/2437/4508784>