

به نام خداوند جان و خرد



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی گیلان  
معاونت تحقیقات و فناوری

## فرم پیش نویس طرح پژوهشی (PROPOSAL)

عنوان طرح :

بررسی نتایج حاملگی در مردانی با فراگمانتاسیون بالای DNA اسپرم و مقاوم  
به آنتی اکسیدان تراپی تحت تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم با استفاده از  
اسپرم بیضه‌ای

آیا طرح شما در راستای اولویت‌های پژوهشی دانشگاه قرار دارد؟ در صورت پاسخ مثبت عنوان اولویت و زیر  
مجموعه‌ی مربوطه را نام ببرید: (کتابچه‌ی اولویت‌های پژوهشی در سایت دانشگاه موجود می‌باشد).

ز. بهداشت باروری ۴۱- ناباروری در استان و راههای درمان آن

نحوه تامین اعتبار:

معاونت پژوهشی ✍

گرت ویژه ■

کل بودجه خارج از دانشگاه ✂

طرح مشترک خارج از دانشگاه ✂

پژوهشگر طرف قرارداد:

دکتر مرضیه مهرفزا، دکتر فرنوش فرضی

تامین اعتبار از سازمان های دیگر:

نوع تامین اعتبار:

مشترک ✂

داخلی ✂

خارج دانشگاه ✂

نحوه پرداخت: ..... تاریخ ابلاغ: .....

مبلغ تامین اعتبار از سوی موسسه خارج دانشگاه (ریال): ...

اطلاعات پایه		
پژوهشگر طرف قرارداد:	پست الکترونیکی:	کد ملی:
دکتر مرضیه مهرفزا	<a href="mailto:marzieh.mehrafza@gmail.com">marzieh.mehrafza@gmail.com</a>	۰۰۴۲۶۲۶۷۵۷
دکتر فرنوش فرضی	<a href="mailto:farnoush_farzi@yahoo.com">farnoush_farzi@yahoo.com</a>	۰۰۴۷۷۷۸۷۱۷
مدت زمان اجرای طرح (ماه): ۱۸ ماه	تلفن تماس: ۰۹۱۱۳۱۰۲۲۷	
اگر طرح پیشنهادی پایان نامه است مقطع آنرا ذکر کنید (کارشناسی / کارشناسی ارشد / دکترا حرفه ای ...):		
پایان نامه با سقف اعتباری بالاتر ✂	پایان نامه با سقف اعتباری پایان نامه ✂	پایان نامه نیست ✂

جدول تفکیکی بودجه طرح		
نوع هزینه	مبلغ کل (ریال)	مبلغ درخواستی از معاونت پژوهشی (ریال)
پرداخت حق الزحمه نیروی انسانی		
خدمات تخصصی و آزمایشها	۱۰۰۰۰۰۰۰	۵۰۰۰۰۰۰
خرید دستگاه و تجهیزات غیرمصرفی		
خرید لوازم و مواد مصرفی		
مسافرت		
سایر هزینهها		
جمع	۱۰۰۰۰۰۰۰	۵۰۰۰۰۰۰

نام، نحوه و میزان مشارکت مراکز تحقیقات، سایر مراکز همکار، کمیته تحقیقات دانشجویی

نام مرکز تحقیقاتی، گروه یا سازمان همکار	نحوه همکاری با طرح	مشارکت مالی (ریال)
جمع مشارکت تعهد شده مراکز همکار:		

همکاران طرح:

نام و نام خانوادگی	تخصص/دانشجو (رشته/مقطع)	محل کار	پست الکترونیکی	کد ملی
دکتر مرضیه مهرافزا	فلوشیپ IVF و لاپاراسکوپی	موسسه پزشکی مهر	marzieh.mehrafza@gmail.com	۰۰۴۲۶۲۶۷۵۷
دکتر فرنوش فرضی	متخصص بیهوشی	موسسه پزشکی مهر	farnoush_farzi@yahoo.com	۰۰۴۷۷۷۸۷۱۷
دکتر رحیم توکل‌نیا	متخصص اورولوژی	موسسه پزشکی مهر	tavakkolniahrahim@yahoo.com	۲۶۱۹۶۳۰۳۳۹
غلامرضا پورسیفی	دانشجوی دکتری ژنتیک	موسسه پزشکی مهر	rp.seifi@gmail.com	۲۵۹۳۸۱۷۵۵۰
دکتر طاهره زارع یوسفی	متخصص زنان، زایمان و نازایی	موسسه پزشکی مهر	t.z.yousefi@gmail.com	۰۰۶۶۱۳۵۴۳۵
آزاده رئوفی	کارشناس ارشد تکوین	موسسه پزشکی مهر	az.raoufi@gmail.com	۲۵۹۴۴۵۳۶۱۷
آزاده افتخاری	دانشجوی دکتری سلولی و مولکولی	موسسه پزشکی مهر	Eftekhari_Azadeh@yahoo.com	۲۵۹۴۳۶۰۸۹۹
کاسپین استادیان	کارشناس ارشد تکوین	موسسه پزشکی مهر	Caspian.ost@gmail.com	۲۵۹۵۷۲۲۸۰۸
ساجده صمدنیا	کارشناس ارشد آمار	موسسه پزشکی مهر	s.samadnia@gmail.com	۲۶۷۹۸۳۹۵۳۶
متین بابایی	فوق دیپلم مامایی	موسسه پزشکی مهر	matinbabaihemati@gmail.com	۲۷۰۹۴۱۴۴۹۱
دکتر احمد حسینی	دکتری جنین شناسی	موسسه پزشکی مهر	prof_hosseini@yahoo.com	۶۴۱۹۵۹۸۰۶۰

## بررسی نتایج حاملگی در مردانی با فراگمانتاسیون بالای DNA اسپرم و مقاوم به آنتی‌اکسیدان تراپی تحت تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم با استفاده از اسپرم بیضه‌ای

عنوان پژوهش به انگلیسی:

### Evaluation of pregnancy outcome in men with high sperm DNA fragmentation and resistant to antioxidant therapy undergoing intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa

خلاصه پژوهش:

ضرورت و اهداف کاربردی طرح:

در بسیاری از موارد ناباروری با علت مردانه، وجود پارامترهای غیر نرمال سمن قابل مشاهده می‌باشد. این در حالی است که ممکن است عواملی به غیر از پارامترهای مورد بررسی در آنالیز سنتی سمن مسئول عدم کارایی اسپرم باشد. عوامل تاثیرگذار متفاوتی در آسیب DNA اسپرم (SDF<sup>1</sup>) مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به فاکتورهای محیطی، شیوه زندگی، واریکوسل، عفونت، سن بالا و بیماری‌های سیستمیک اشاره کرد.

اگرچه اسپرم‌هایی با SDF بالا در مقایسه با اسپرم‌هایی با SDF پایین، توان مشابهی در لقاح تخمک دارند ولی اثرات منفی آسیب کروماتین پدری در مرحله لانه‌گزینی جنین به وضوح قابل مشاهده می‌باشد و اغلب با از بین رفتن حاملگی در مراحل اولیه قابل شناسایی است.

روش‌های متعددی جهت غلبه بر SDF بالا در بیماران تحت ART<sup>2</sup> مورد ارزیابی قرار گرفته است: درمان واریکوسل، آنتی‌اکسیدان خوراکی، فواصل کوتاه انزال و انزال مکرر و استفاده از روش‌های آزمایشگاهی انتخاب اسپرم.

مهم‌ترین مسیر سلولی منتج به بالا رفتن SDF اسپرم، در طول انتقال آن از لوله‌های منی بر یا اپیدیدیم یا هر دو صورت می‌گیرد. میزان اعتماد به این پدیده بیولوژیکی در سه حقیقت نهفته است: متراکم شدن کروماتین در طول گذر از اپیدیدیم دوم: مقدار بیش از حد رادیکال‌های آزاد در نتیجه استرس‌های فیزیکی و شیمیایی مانند دمای بالا و شرایط محیطی در سلول‌های اپیتلیال اپیدیدیم و شکست DNA اسپرم توسط اندونوکلتازها.

به این ترتیب به نظر می‌رسد که استفاده از اسپرم بیضه‌ای با استفاده از روش PESA<sup>3</sup> و TESE<sup>4</sup>، احتمال انتخاب اسپرم‌های عاری از آسیب DNA را افزایش داده و به این ترتیب نرخ لقاح، لانه‌گزینی، حاملگی و در نهایت تولد زنده را افزایش می‌دهد.

با توجه به تاثیرات منفی افزایش رادیکال‌های آزاد در افزایش SDF، آنتی‌اکسیدان تراپی به عنوان یکی از درمان‌های موثر شناخته شده است. با این وجود دسته‌ای از مردان به این درمان پاسخ نداده و همچنان سطح بالای SDF را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد که اسپرم‌های برداشت شده از بیضه به میزان کمتری تحت تاثیر اندونوکلتازها و رادیکال‌های آزاد قرار گرفته و SDF پایین‌تری را نشان خواهند داد که با بهبود نتایج حاملگی در ارتباط است.

1. Sperm DNA fragmentation
2. Assisted reproductive technology
3. Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration
4. Testicular Sperm Extraction

ما در مطالعه حاضر بر آنیم تا نتایج حاملگی به دنبال استفاده از اسپرم با منشا بیضه‌ای، در مردانی با فراگمانتاسیون بالای DNA و مقاوم به آنتی‌اکسیدان‌تراپی را مورد ارزیابی قرار دهیم.

### خلاصه روش اجرا:

این مطالعه به صورت Quazi interventional Pilot study است. و بر روی بیمارانی که جهت دریافت درمان‌های ناباروری به موسسه فن‌آوری‌های نوین پزشکی مهر مراجعه خواهند کرد، انجام می‌گیرد. جمع‌آوری نمونه بیضه‌ای با استفاده از روش TESE از بیضه و تحت بییهوشی بسیار سبک صورت خواهد گرفت. پس از مایع در آمدن سمن، نمونه‌ها از نظر حجم، تعداد، تحرک، مورفولوژی و لوکوسیت‌ها بر اساس WHO مورد ارزیابی قرار خواهند گرفت. ارزیابی DNA اسپرم با استفاده از روش SCD<sup>5</sup> بر اساس دستورالعمل کیت مربوطه انجام خواهد گرفت.

**معیار ورود:** مردانی با ایندکس فراگمانتاسیون DNA بالاتر از ۲۵٪ و مقاوم به آنتی‌اکسیدان‌تراپی

### معیار خروج:

-مردانه: وجود نقایص واضح در معاینات بالینی و پروفایل هورمونی، عفونت، لکوسیتواسپرمی، کریپتورکیدیسم، سرطان، شیمی درمانی و اشعه درمانی  
-زنانه: سیکل‌های PGD / PGS، آندومتر یوز شدید

**معیارهای عدم ورود:** عدم پاسخ تخمدان به تحریک هورمونی، فریز اسپرم.

پس از جمع‌آوری اطلاعات داده‌ها وارد نرم افزار SPSS21 شده و آنالیز می‌شوند.

### کلمات کلیدی:

فراگمانتاسیون DNA، تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)، استخراج اسپرم از بیضه (TESE)

نوع طرح:	
<input type="checkbox"/> بنیادی	<input checked="" type="checkbox"/> کاربردی
<input type="checkbox"/> توسعه‌ای	<input type="checkbox"/> سایر
	<input checked="" type="checkbox"/> جامعه نگر (HSR)

۱- بیان مساله (اشاره به مشکل و نیاز جامعه یا جامعه مخاطب): (در صورت نیاز می‌توانید از صفحات اضافه استفاده نمایید).

برای ارزیابی بهتر<sup>۳</sup> مستند علمی معتبر و مرتبط با موضوع طرح ضمیمه شود)

در بسیاری از موارد ناباروری با علت مردانه، وجود پارامترهای غیر نرمال سمن قابل مشاهده می‌باشد [۱]. این در حالی است که ممکن است عواملی به غیر از پارامترهای مورد بررسی در آنالیز سنتی سمن مسئول عدم کارایی اسپرم باشد [۲]. از این جمله می‌توان به DNA اسپرم اشاره کرد که به عنوان اطلاعات ژنتیکی به نسل بعد انتقال می‌یابد و نقش مهمی در تکوین طبیعی جنین ایفا می‌کند. از میان اختلالات DNA، شکست یا فراگمانتاسیون تک رشته و دو رشته DNA از اهمیت بالینی بالایی برخوردار است [۳].

فراگمانتاسیون DNA اسپرم (SDF)، عنوان کلی در برگرفته شکست تک رشته و دو رشته DNA است و میزان شیوع آن در مردان نابارور بسیار بالاتر از همتایان سالم آنها می‌باشد [۴]. عوامل تاثیرگذار متفاوتی در آسیب DNA اسپرم مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به فاکتورهای محیطی، شیوه زندگی، واریکوسل، عفونت، سن بالا و بیماری‌های سیستمیک اشاره کرد [۵، ۶]. به علاوه مطالعات جدید حاکی از آن است که سطح بالای SDF با کسب نتایج ضعیف به دنبال روش‌های کمک باروری (ART) در ارتباط است [۷]. اگرچه اسپرم‌هایی با SDF بالا در مقایسه با اسپرم‌هایی با SDF پایین، توان مشابهی در لقاح تخمک دارند ولی اثرات منفی آسیب کروماتین پدری در مرحله لانه‌گزینی جنین به وضوح قابل مشاهده می‌باشد و اغلب با از بین رفتن حاملگی در مراحل اولیه قابل شناسایی است [۸].

<sup>5</sup> . Sperm chromatin dispersion

ارزیابی SDF به عنوان یک تست تکمیلی برای ارزیابی روتین سمن پیشنهاد شده است [۹]. روش‌های متعددی جهت غلبه بر SDF بالا در بیماران تحت ART مورد ارزیابی قرار گرفته است: درمان واریکوسل [۱۰]، آنتی‌اکسیدان خوراکی [۱۱]، فوایل کوتاه انزال و انزال مکرر [۱۲] و استفاده از روش‌های آزمایشگاهی انتخاب اسپرم [۱۳]. اخیراً استفاده از اسپرم با منشا بیضه‌ای برای ICSI در مردانی با SDF بالا، به دلیل گزارش افزایش نرخ حاملگی توجهات بسیاری را به سوی خود جلب کرده است. در مطالعه‌ای که توسط Moskovtsev و همکارانش بر روی مردانی با SDF بالا و مقاوم به آنتی‌اکسیدان تراپی سه ماهه صورت گرفت نشان داده شد که SDF در اسپرم‌هایی با منشا انزالی سه برابر اسپرم با منشا بیضه‌ای می‌باشد [۱۴]. در مطالعه دیگری که بر روی مردان با آزواسپرمی انسدادی صورت گرفت نشان داده شد که درصد اسپرم‌هایی با کروماتین سالم در نمونه بیضه‌ای در مقایسه با اپیدیدیم پروگزیمال بیشتر است [۱۵]. در مطالعه‌ای که با هدف غلبه بر مشکل ناباروری در مردانی با SDF بالا با استفاده از روش ICSI+TESE صورت گرفت، نتایج کسب شده حاکی از بهبود معنی‌دار نتایج حاملگی در این گروه در مقایسه با گروه کنترل بود [۱۶]. در بررسی دیگری بر روی زوجینی با شکست مکرر لانه‌گزینی و SDF بالا، نشان داده شد که ICSI+TESE روش مناسبی برای بهبود نتایج حاملگی در این گروه از بیماران است [۱۷]. در مطالعه‌ای دیگر، نتیجه‌گیری شد که استفاده از اسپرم بیضه‌ای برای ICSI منجر به افزایش معنی‌دار نرخ حاملگی بالینی و تولد زنده در بیماران با SDF بالا می‌گردد [۱۸].

این مطالعات نشان داد که مهم‌ترین مسیر داخل سلولی منتج به بالا رفتن SDF اسپرم، در طول انتقال آن از لوله‌های منی‌بر یا اپیدیدیم یا هر دو صورت می‌گیرد [۱۹]. میزان اعتماد به این پدیده بیولوژیکی در سه حقیقت نهفته است. اول اینکه، متراکم شدن کروماتین در طول گذر از اپیدیدیم ادامه دارد. دوم، تحت استرس‌های فیزیکی و شیمیایی مانند دمای بالا و شرایط محیطی در سلول‌های اپیتلیال اپیدیدیم، مقدار بیش از حد رادیکال‌های آزاد تولید می‌شود [۲۰]. در نهایت، برخی از اندونوکلتازها توانایی شکست DNA اسپرم بالغ زنده را دارند [۲۱]. به این ترتیب به نظر می‌رسد که استفاده از اسپرم بیضه‌ای با استفاده از روش PESA<sup>v</sup> و TESE<sup>v</sup>، احتمال انتخاب اسپرم‌های عاری از آسیب DNA را افزایش داده و به این ترتیب نرخ لقاح، لانه‌گزینی، حاملگی و در نهایت تولد زنده را افزایش می‌دهد.

آسیب DNA با مواردی مانند ناباروری با علت نامعلوم، ایدیوپاتیک، شکست مکرر در لانه‌گزینی و سقط مکرر در ارتباط است [۵، ۲۲]. حد آستانه برای ایندکس فراگمانتاسیون DNA (DFI) از اهمیت بالایی برخوردار است، DFI پایین با نتایج حاملگی طبیعی و موفقیت IUI در ارتباط است [۲۳] در حالی که DFI بالا با کاهش نرخ حاملگی در سیکل‌های IVF در ارتباط می‌باشد [۲۴]. در مطالعه مروری و SWOT در سال ۲۰۱۷ بیان شد که در صورت شکست روش‌های غیر تهاجمی کسب اسپرم، انجام ICSI+TESE باید به بیمار پیشنهاد گردد [۲۶].

با توجه به تاثیرات منفی افزایش رادیکال‌های آزاد در افزایش DFI، آنتی‌اکسیدان تراپی به عنوان یکی از درمان‌های موثر شناخته شده است. با این وجود دسته‌ای از مردان به این درمان پاسخ نداده و همچنان سطح بالای DFI را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد که اسپرم‌های برداشت شده از بیضه به میزان کمتری تحت تاثیر اندونوکلتازها و رادیکال‌های آزاد قرار گرفته و DFI پایین‌تری را نشان خواهند داد که با بهبود نتایج حاملگی در ارتباط است. اگرچه این روش نسبت به روش انزالی تهاجمی‌تر بوده و هزینه بالاتری را برای بیمار به دنبال دارد ولی در صورت کارایی این روش، احتمال سیکل‌های مکرر تحریک تخمدان و خطرانی که به دنبال آن محتمل می‌باشد: از قبیل سندروم تحریک بیش از حد تخمدان، خطر جراحی پانکچر متعدد، عدم موفقیت و هزینه بالا کاسته می‌شود. ما در مطالعه حاضر بر آنیم تا نتایج استفاده از اسپرم با منشا بیضه‌ای در مردانی با فراگمانتاسیون بالای DNA و مقاوم به آنتی‌اکسیدان تراپی را مورد ارزیابی قرار دهیم.

## ۲- ضرورت اجرای طرح:

با وجود آنتی‌اکسیدان تراپی، دسته‌ای از مردان به این درمان پاسخ نداده و همچنان سطح بالای DFI و نتایج ضعیف به دنبال روش‌های کمک باروری را نشان می‌دهند. اگرچه روش TESE، نسبت به روش انزالی تهاجمی‌تر بوده و هزینه بالاتری را برای بیمار به دنبال دارد ولی در صورت کارایی این روش، احتمال سیکل‌های مکرر تحریک تخمدان و خطرانی که به دنبال آن محتمل می‌باشد: از قبیل سندروم تحریک بیش از حد تخمدان، خطر جراحی پانکچر متعدد، عدم موفقیت و هزینه بالا کاسته می‌شود.

۴- سابقه طرح و بررسی متون: (با مرور متون به میزان نوآوری (با ذکر کارهای مشابه در صورت وجود و ضرورت تکرار) و رابطه (احتمالی) با پیامدهای بیمار (مرگ و میر و ناتوانی) اشاره نمایید.)

- اولین مطالعه در خصوص استفاده از اسپرم بیضه‌ای در مقابل انزالی در سال ۲۰۰۵ منتشر شد. در این مطالعه ۱۸ زوج با حداقل دو سیکل ناموفق قبلی با استفاده از اسپرم انزالی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج ICSI در این بیماران در آخرین سیکل و با استفاده از اسپرم با منشا بیضه‌ای با سیکل‌های پیشین خودشان با استفاده از اسپرم انزالی مورد مقایسه قرار گرفت. در قیاس سیکل اول (اسپرم انزالی) و دوم (اسپرم بیضه‌ای) همان بیماران، از نظر نرخ لقاح و کلیواژ تفاوت معناداری مشاهده نشد و این در حالی است که تنها یک مورد حاملگی به همراه سقط خودبه‌خودی در مقابل ۸ مورد حاملگی بالینی گزارش شد [۲۵].
- جهت مقایسه سطح آسیب DNA با منشا بیضه‌ای و انزالی در مردانی با سابقه عدم پاسخ به آنتی‌اکسیدان تراپی، مطالعه آینده‌نگر در سال ۲۰۱۰ توسط Moskovtsev و همکارانش صورت گرفت. در این مطالعه تعداد ۱۲ مرد با آسیب بالای DNA با استفاده از روش TUNEL در روز ICSI مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح آسیب DNA اسپرم انزالی سه برابر اسپرم بیضه‌ای است. به این ترتیب نتیجه‌گیری شد که در مردانی با سابقه درمان ناموفق با آنتی‌اکسیدان خوراکی، اسپرم‌های بیضه‌ای در مقایسه با اسپرم انزالی در همان روز جمع‌آوری، درجه پایین‌تر آسیب DNA را نشان می‌دهند. [۱۴].
- در مطالعه کوهورت آینده‌نگر که توسط Esteves و همکارانش جهت ارزیابی اثر استفاده از اسپرم با منشا بیضه‌ای در مقابل انزالی در ICSI صورت گرفت، ۱۴۷ مرد اولیگواسپرمیک با DFI بالا و مقاوم به آنتی‌اکسیدان تراپی مورد بررسی قرار گرفتند. سطح SDF در روز تخمک‌کشی در دو نمونه انزالی و کسب شده از طریق TESE/PESA مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه حاکی از بهبود معنادار نتایج ICSI در گروه اسپرم با منشا بیضه‌ای بود [۱۶].
- مطالعه گذشته‌نگر Pabuccu و همکارانش در مردان نورموزواسپرمیک با DFI بالا و سابقه شکست مکرر لانه‌گزینی نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل، نرخ حاملگی بالینی و ادامه‌دار در گروه تحت TESA بیشتر است و این در حالی است که نرخ سقط پایین‌تر می‌باشد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که بررسی DFI، باید در برنامه ارزیابی زوجین با سابقه ART ناموفق قرار گیرد [۱۷].
- در مطالعه مروری و SWOT در سال ۲۰۱۷ بیان شد که در صورت شکست روش‌های غیر تهاجمی کسب اسپرم، انجام ICSI+ TESE باید به بیمار پیشنهاد گردد [۲۶].

۱. Esteves, S.C., *Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination*. International braz j urol, 2014. **40**(4): p. 433-453.
۲. Esteves, S.C., *A clinical appraisal of the genetic basis in unexplained male infertility*. Journal of human reproductive sciences, 2013. **6**(3): p. 176.
۳. Gosálvez, J., et al., *Unpacking the mysteries of sperm DNA fragmentation: ten frequently asked questions*. Journal of Reproductive Biotechnology and Fertility, 2015. **4**: p. 2058915815594454.
۴. Spanò, M., et al., *Sperm chromatin damage impairs human fertility*. Fertility and sterility, 2000. **73**(1): p. 43-50.
۵. Feijó, C.M. and S.C. Esteves, *Diagnostic accuracy of sperm chromatin dispersion test to evaluate sperm deoxyribonucleic acid damage in men with unexplained infertility*. Fertility and sterility, 2014. **101**(1): p. 58-63. e3.
۶. Esteves, S.C., et al., *Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility*. International urology and nephrology, 2015. **47**(9): p. 1471-1477.
۷. Agarwal, A., C.-L. Cho, and S.C. Esteves, *Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation?* Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2016. **28**(3): p. 164-171.
۸. Tesarik, J., E. Greco, and C. Mendoza, *Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation*. Human Reproduction, 2004. **19**(3): p. 611-615.
۹. Esteves, S.C., *Novel concepts in male factor infertility: clinical and laboratory perspectives*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2016. **33**(10): p. 1319-1335.
۱۰. Wang, Y.-J., et al., *Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis*. Reproductive biomedicine online, 2012. **25**(3): p. 307-314.
۱۱. Zini, A., M. San Gabriel, and A. Baazeem, *Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2009. **26**(8): p. 427-432.
۱۲. Agarwal, A., et al., *Abstinence time and its impact on basic and advanced semen parameters*. Urology, 2016. **94**: p. 102-110.
۱۳. Said, T.M., et al., *Advantage of combining magnetic cell separation with sperm preparation techniques*. Reproductive biomedicine online, 2005. **10**(6): p. 740-746.
۱۴. Moskovtsev, S.I., et al., *Testicular spermatozoa have statistically significantly lower DNA damage compared with ejaculated spermatozoa in patients with unsuccessful oral antioxidant treatment*. Fertility and sterility, 2010. **93**(4): p. 1142-1146.
۱۵. Steele, E.K., et al., *A comparison of DNA damage in testicular and proximal epididymal spermatozoa in obstructive azoospermia*. Molecular human reproduction, 1999. **5**(9): p. 831-835.



- .16 Esteves, S.C., et al., *Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm*. Fertility and sterility, 2015. **104**(6): p. 1398-1405.
- .17 Pabuccu, E., et al., *Testicular versus ejaculated spermatozoa in ICSI cycles of normozoospermic men with high sperm DNA fragmentation and previous ART failures*. Andrologia, 2017. **49**(2): p. e12609.
- .18 Arafa, M., et al., *ICSI outcome in patients with high DNA fragmentation: Testicular versus ejaculated spermatozoa*. Andrologia, 2018. **50**(1): p. e12835.
- .19 Muratori, M., et al., *Investigation on the origin of sperm DNA fragmentation: role of apoptosis, immaturity and oxidative stress*. Molecular Medicine, 2015. **21**(1): p. 109.
- .20 Rubes, J., et al., *GSTMI genotype influences the susceptibility of men to sperm DNA damage associated with exposure to air pollution*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2007. **625**(1): p. 20-28.
- .21 Sotolongo, B., et al., *An Endogenous Nuclease in Hamster, Mouse, and Human Spermatozoa Cleaves DNA into Loop-Sized Fragments*. Journal of andrology, 2005. **26**(2): p. 272-280.
- .22 Robinson, L., et al., *The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction, 2012. **27**(10): p. 2908-2917.
- .23 Evenson, D.P. and R. Wixon, *Data analysis of two in vivo fertility studies using Sperm Chromatin Structure Assay–derived DNA fragmentation index vs. pregnancy outcome*. Fertility and sterility : (ε) 90 . 2008 , p. 1229-1231.
- .24 Zhao, J., et al., *Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis*. Fertility and sterility, 2014. **102**(4): p. 998-1005. e8.
- .25 Greco, E., et al., *Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa*. Human reproduction, 2005. **20**(1): p. 226-230.
- .26 Esteves, S.C., M. Roque, and N. Garrido ,*Use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in men with high sperm DNA fragmentation: a SWOT analysis*. Asian journal of andrology, 2018. **20**(1): p. 1.
- .27 Organization, W.H., *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 2010.
- .28 Akbari, S., M.A. Roozbahani, and F.A. Roozbahani, *Comparing of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles*. Iranian journal of reproductive medicine, 2012. **10**(1): p. 29.

## ۶- اهداف کلی طرح:

تعیین نتایج حاملگی به دنبال تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم بیضه‌ای در مردانی با فراگمانتاسیون بالای DNA و مقاوم به آنتی‌اکسیدان تراپی

## ۷- اهداف ویژه‌ی طرح :

۱. تعیین درصد لقاح در بیماران مورد مطالعه.
۲. تعیین کیفیت جنین‌های انتقال داده شده در بیماران مورد مطالعه.
۳. تعیین درصد لانه‌گزینی در بیماران مورد مطالعه.
۴. تعیین درصد حاملگی بیوشیمیایی در بیماران مورد مطالعه.
۵. تعیین درصد حاملگی بالینی در بیماران مورد مطالعه.
۶. تعیین درصد حاملگی ادامه‌دار در بیماران مورد مطالعه.

## ۸- اهداف کاربردی طرح:

با توجه به مشکلات فراوان اقتصادی، جسمی و روحی ناشی از سیکل‌های مکرر درمان ناباروری و عدم موفقیت، بر آن شدیم تا نتایج تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم با استفاده از اسپرم بیضه‌ای در مردانی با فراگمانتاسیون بالای DNA اسپرم و مقاوم به آنتی‌اکسیدان تراپی را مورد ارزیابی قرار دهیم.

۹- مخاطبین طرح: (مخاطب به فرد، گروه، سازمان یا نهادی اطلاق می‌گردد که بتواند از نتایج طرح به طور مستقیم استفاده کند).

ارائه دهندگان خدمت (پزشک، پرستار، ماما و ...)

بیماران و مردم

صنایع و شرکت‌ها

مدیران بیمارستان و دانشگاه

مدیران و سیاستگذاران سلامت (مانند ستاد وزارت بهداشت)

اگر مخاطب مسئولین و مدیران هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب ارائه دهندگان خدمت هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب عامه مردم و بیماران هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب شرکت‌ها و صنایع هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

اگر مخاطب سایر نهادها هستند توضیحات لازم را قید بفرمائید

روش به کارگیری و تبادل دانش ( \* روش به کارگیری و تبادل دانش می‌تواند چند مورد از موارد لیست بازشو باشد. علاوه بر موارد بالا "ارائه نتایج طرح در قالب گزارش ترجمان دانش به دانشگاه" الزامی است ).

ارائه در کنفرانس ها و سمینار های خارجی ■  
 ارائه در کنفرانس ها و سمینار های داخلی ■  
 ارائه یافته های پژوهش به خبرنگاران رسانه ها و یا شرکت در مصاحبه ها ✂  
 ارسال خلاصه یا گزارش کامل طرح و یا مقاله حاصل از آن برای استفاده کنندگان بالقوه آن ✂  
 انتشار مقاله در مجله های علمی پژوهشی خارجی ■  
 انتشار مقاله در مجله های علمی پژوهشی داخلی ■  
 انتشار نتایج پژوهش در نشریات غیر علمی ( نظیر مجله ها یا روزنامه های مورد علاقه عموم) ✂  
 انتشار یافته ها در خبرنامه ها و بولتن ها ( نظیر نشریات درون سازمانی که خبرهای علمی و غیر علمی مرتبط با آن سازمان را منتشر می کند). ✂  
 انجام اقدامات لازم برای تجاری سازی یافته ها (ثبت پتنت، عقد قرار داد با صنعت و ...) ✂  
 تشکیل جلسه با استفاده کنندگان بالقوه برای معرفی نتایج پژوهش ✂  
 تهیه و ارسال نتایج با زبان متناسب مخاطبین (نظیر نوشته های ساده برای بیماران و یا مردم، گزارش های کوتاه برای مدیران و مسئولین) ✂  
 قرار دادن متن کامل گزارش یا خلاصه ای از آن در وب سایت به منظور دسترسی استفاده کنندگان بالقوه به آن  
 مشارکت یا همفکری با گروه مخاطب و استفاده کنندگان بالقوه به آن) ✂  
 مشارکت یا همفکری با گروه مخاطب و استفاده کنندگان بالقوه در هنگام اجرای پژوهش ✂  
 مشارکت یا همفکری با گروه مخاطب و استفاده کنندگان بالقوه در هنگام انتخاب موضوع یا طراحی پروپوزال ✂

توضیح روش های مورد نظر شما برای به کارگیری نتایج

#### ۱۰ - فرضیات یا سوالات پژوهش (باتوجه به اهداف طرح):

۱. درصد لقاح در بیماران مورد مطالعه چقدر است؟
۲. کیفیت جنین های انتقال داده شده در بیماران مورد مطالعه چگونه است؟
۳. درصد لانه گزینی در بیماران مورد مطالعه چقدر است؟
۴. درصد حاملگی بیوشیمیایی در بیماران مورد مطالعه چقدر است؟
۵. درصد حاملگی بالینی در بیماران مورد مطالعه چقدر است؟
۶. درصد حاملگی ادامه دار در بیماران مورد مطالعه چقدر است؟

#### ۱۱ - روش اجرا: (باتوجه به توضیحات راهنمای تکمیل فرم و جدول-۱ از جزوه دستورالعمل اجرایی طرح پژوهشی، موارد

لازم برای هر نوع مطالعه را در این قسمت شرح دهید).

این مطالعه به صورت Quazi interventional Pilot study است. که از زمان تصویب این طرح تحقیقاتی تا زمان رسیدن به حجم نمونه ی استاندارد (n=20) انجام خواهد گرفت. مردانی با ایندکس فراگمانتاسیون DNA بالاتر از ۲۵٪ و مقاوم به آنتی اکسیدان تراپی وارد مطالعه خواهند شد.

معیار ورود: مردانی با ایندکس فراگمانتاسیون DNA بالاتر از ۲۵٪ و مقاوم به آنتی اکسیدان تراپی

معیار خروج:

-مردانه: وجود نقایص واضح در معاینات بالینی و پروفایل هورمونی، عفونت، لکوسیتواسپرمی، کریپتورکیدیسم، سرطان، شیمی درمانی و اشعه درمانی

-زنانه: سیکل های PGD / PGS، آندومتریوز شدید.

معیارهای عدم ورود: عدم پاسخ تخمدان به تحریک هورمونی، فریز اسپرم.

جمع‌آوری نمونه بیضه‌ای با استفاده از روش TESE و تحت بیهوشی بسیار سبک صورت خواهد گرفت. اگر در معاینه بالینی تفاوتی در بیضه چپ و راست مشاهده نگردد نمونه از بیضه راست برداشته می‌شود. پس از القای بیهوشی عمومی، قسمتی از بافت بیضه در اختیار بخش جنین‌شناسی قرار می‌گیرد در صورت یافتن تعداد کافی اسپرم، خاتمه روند TESE اعلام می‌گردد.

### آنالیز اسپرم

نمونه‌های سمن از طریق نزدیکی و به دنبال یک تا دو روز وقفه جمع‌آوری خواهد شد. جهت مایع کردن نمونه سمن، ابتدا به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۵ درجه قرار داده خواهند شد و آنالیز سمن (تعداد، تحرک (گرید A و B)) طبق دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی (WHO) [۲۷] انجام خواهد گرفت. هر نمونه تحت روش سوییم‌آپ قرار خواهند گرفت. محیط کشت سرم‌دار صاف شده اضافه و با دور ۳۰۰۰ rpm به مدت ۳ دقیقه سانتریفیوژ خواهد شد. رسوب از مایع رویی جدا و مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر محیط کشت سرم‌دار ((Ham's F-10+HAS (10%)) به رسوب اضافه خواهد شد. پس از گذشت ۴۵ دقیقه، نمونه از نظر تعداد، تحرک (گرید A و B) و مورفولوژی مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

جهت محاسبه تعداد اسپرم و میزان تحرک، مقداری از نمونه رقیق شده روی لام قرار داده می‌شود و بررسی خواهند شد. جهت بررسی شکست DNA اسپرم از روش (SCD (sperm chromatin dispersion) استفاده می‌شود که دقیقاً بر اساس دستورالعمل کیت صورت خواهد گرفت.

- ۱- ویال حاوی آگاروز به مدت ۵ دقیقه در بن ماری جوش ۹۵-۱۰۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شود.
- ۲- یک قطره از سوسپانسیون اسپرم را روی لام در مرکز حفره S قرار داده و سپس یک لامل روی آن گذاشته و به آرامی فشار داده می‌شود.
- ۳- از حفره C روی لام برای قرار دادن نمونه کنترل استفاده می‌شود.
- ۴- لام بلافاصله به سطح سرد منتقل و سپس به مدت ۵ دقیقه داخل یخچال با دمای ۲-۸ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شود.
- ۵- محلول لیزکننده A روی حفره‌ها ریخته و به مدت ۷ دقیقه در دمای اتاق انکوبه می‌شود.
- ۶- محلول لیزکننده B روی حفره‌ها ریخته و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه می‌شود.
- ۷- حفره‌ها به مدت ۲ دقیقه با آب مقطر به آرامی شسته و سپس به منظور عمل آبگیری، لام در درصدهای افزایشنده اتانول ۷۰ ، ۹۰ و ۱۰۰ به مدت ۲ دقیقه غوطه‌ور می‌شود.
- ۸- پس از خشک شدن، با محلول رنگ آمیزی C، رنگ آمیزی و به مدت ۷۵ ثانیه در دمای اتاق انکوبه می‌شود.
- ۹- محلول رنگ آمیزی D را روی حفره‌ها ریخته و به مدت ۳ دقیقه در دمای اتاق انکوبه می‌شود.
- ۱۰- محلول رنگ آمیزی E را روی حفره ریخته و به مدت ۲ دقیقه در دمای اتاق انکوبه می‌شود.

### تحریک تخمدان

مهار هیپوفیزی با استفاده از روش آگونیست یا آنتاگونیست GnRH صورت خواهد گرفت. بیماران در روز ۳ سیکل قبلی (قاعدگی خودبه‌خودی)، OCP را دریافت خواهند کرد و سپس تحت پروتکل کوتاه‌اثر یا طولانی‌اثر آگونیست GnRH قرار خواهند گرفت. در روش کوتاه‌اثر، مهار هیپوفیزی از روز ۲۱ سیکل قبلی توسط بوسرلین استات (روزانه ۰/۵ میلی‌گرم، سینفاکت) آغاز می‌گردد و از روز دوم قاعدگی با دوز کاهش یافته ۰/۲۵ میلی‌گرم تا روز تجویز hCG ادامه خواهد یافت. در روش طولانی‌اثر در روز ۲۱ سیکل قبلی، دکاپیتیل (۱/۸۷۵ میلی‌گرم، Ipsen) تجویز خواهد شد. در سیکل‌های آنتاگونیست GnRH ۰/۲۵ میلی‌گرم ستروتاید روزانه (Switzerland, Serono Merck) و به دنبال مشاهده فولیکول پیشرو به قطر ۱۲ میلی‌متر شروع خواهد شد. تحریک تخمدان از روز دوم سیکل فعلی توسط FSH نوترکیب (Gonal-F, rFSH, Merck) (Serono) گنادوتروپین یانسگی انسان (Ferring, Menopur, hMG) با دوز آغازین ۱۵۰ تا ۳۰۰ واحد و بر اساس ذخیره تخمدانی هر فرد القا خواهد گردید. پاسخ تخمدان به تحریکات، از طریق اندازه‌گیری سطح استرادیول سرمی و اولتراسوند مورد

ارزیابی قرار خواهد گرفت. پس از مشاهده حداقل سه فولیکول ۱۸ میلی‌متری، تحریک تخمدان متوقف و ۱۰۰۰۰ واحد hCG (Choriomon, IBSA) عضلانی تزریق خواهد شد. پس از گذشت ۳۶-۳۹ ساعت از تجویز hCG، فولیکول‌های تخمدان تحت بیهوشی و با استفاده از سونوگرافی واژینال کسب خواهد شد. در تمامی بیماران عمق رحم نیز مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. پس از زدودن سلول‌های کومولوس اطراف اووسیت‌ها و انجام مراحل تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) توسط متخصص جنین‌شناسی، حداقل ۱ و حداکثر ۳ جنین (بر اساس تعداد جنین‌های عالی و خوب در دسترس) به هر بیمار انتقال داده می‌شود. شرایط انتقال جنین شامل ضخامت اندومتر و سطح پروژسترون روز تجویز hCG، به ترتیب بالاتر از ۷ میلی‌متر و کمتر از ۲ نانوگرم/میلی‌لیتر است. انتقال جنین با استفاده از کاتتر سافت (cook) و بر اساس عمق رحم صورت خواهد گرفت. حمایت از فاز لوتئال با استفاده از شیاف پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم و استرادیول انجام می‌شود.

جنین‌ها بر اساس معیارهای زیر در یکی از سه گروه A، B و C قرار خواهند گرفت:

کیفیت عالی (A)

روز سوم: ۶ تا ۸ بلاستومر هم سایز با میزان فرگمنتاسیون  $\geq 10\%$ .

روز پنجم: بلاستوسیست با یک بلاستوسل گسترش یافته، زونای نازک، توده سلولی داخلی واضح با تعداد زیاد سلول که به صورت متراکم و محکم به یکدیگر اتصال یافته‌اند به همراه تعداد زیاد سلول‌های کوچک مشخص که لایه تروفواکتودرم را تشکیل می‌دهند.

کیفیت خوب (B)

روز سوم: ۶ تا ۸ بلاستومر هم سایز یا غیر هم سایز با میزان فرگمنتاسیون ۱۰٪ تا ۲۰٪.

روز پنجم: بلاستوسیست با یک بلاستوسل گسترش یافته، سلول‌های توده سلولی داخلی از نظر سایز بزرگتر بوده و اتصال آن‌ها به یکدیگر شل است. به همراه تعداد کم‌تر سلول‌ها با فضاهای خالی بین سلولی که لایه تروفواکتودرم منسجم را تشکیل نمی‌دهند.

کیفیت ضعیف (C)

تعداد بلاستومرهای کم و غیر هم سایز با فرگمنتاسیون بیش از ۲۰٪.

بلاستوسیست با بلاستوسل کوچک، عدم رویت توده سلولی داخلی یا تعداد کم سلول‌های توده سلولی داخلی که قابل تمیز از تروفواکتودرم نمی‌باشد. به همراه تعداد بسیار کم سلول‌های تروفواکتودرم که می‌تواند دژنره هم باشند و لایه تروفواکتودرم منسجم را تشکیل نمی‌دهند.

متغیرهای مورد بررسی شامل: سن زن، طول مدت ناباروری، تعداد اووسیت‌های کسب شده، تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز II، سن مرد، شاخص توده بدنی مرد، درصد DFI، نرخ لقاح، کیفیت جنین‌های انتقال داده شده، نرخ لانه‌گزینی، نرخ حاملگی بیوشیمیایی، نرخ حاملگی بالینی، نرخ حاملگی ادامه‌دار

آنالیزهای آماری

پس از جمع‌آوری اطلاعات داده‌ها وارد نرم افزار SPSS21 شده جهت توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد فراوانی و جهت توصیف متغیرهای کمی از شاخص‌های آماری میانگین، انحراف معیار و مینیمم و ماکزیمم استفاده می‌شود.

### ۱-۱۱ نوع پژوهش:

کارآزمایی بالینی و کارآزمایی نیمه تجربی		بوم شناختی (Ecological)
تجربی (Experimental)	■	مطالعه بررسی مورد یا موارد (Case report & Case series)
ارزیابی آزمون‌های تشخیصی (Diagnostic test evaluation)		مقطعی - توصیفی (Cross sectional)

مقطعی - تحلیلی (Cross sectional)	کیفی (Qualitative)
مورد شاهدهی (Case Control)	روش های متفرقه
همگروهی (Cohort)	سایر انواع مطالعه با ذکر نوع.....:
کارازمایی بالینی تصادفی	

### ۱۱-۲ جمعیت مورد مطالعه و روش نمونه‌گیری:

مردانی با ایندکس فراگمانتاسیون DNA بالاتر از ۲۵٪ و مقاوم به آنتی‌اکسیدان‌تراپی وارد مطالعه خواهند شد.

### ۱۱-۳ مشخصات آزمودنی‌ها و معیارهای ورود، عدم ورود و خروج:

معیار ورود: مردانی با ایندکس فراگمانتاسیون DNA بالاتر از ۲۵٪ و مقاوم به آنتی‌اکسیدان‌تراپی

#### معیار خروج:

-مردانه: وجود نقایص واضح در معاینات بالینی و پروفایل هورمونی، عفونت، لکوسیتواسپرمی، کریپتورکیدیسم، سرطان، شیمی درمانی و اشعه درمانی

-زنانه: سیکل‌های PGD / PGS، آندومتریوز شدید.

معیارهای عدم ورود: عدم پاسخ تخمدان به تحریک هورمونی، فریز اسپرم.

### ۱۱-۴ نحوه جمع آوری داده‌ها، نحوه اجرای فعالیت و ابزار مورد استفاده: (در این قسمت به تعیین اعتبار و

اعتماد علمی ابزار اشاره شود)

بر اساس جدول متغیرها، پرسشنامه تهیه می‌گردد. در طول طرح و در هر مرحله، داده‌ها وارد می‌شود و در نهایت مورد آنالیز قرار خواهد گرفت.

### ۱۱-۵ نحوه تحلیل داده‌ها: (روش های آماری)

پس از جمع آوری اطلاعات داده‌ها وارد نرم افزار SPSS21 شده جهت توصیف داده های کیفی از فراوانی و درصد فراوانی و جهت توصیف متغیرهای کمی از شاخص های آماری میانگین، انحراف معیار و مینیمم و ماکزیمم استفاده میشود.

### ۱۲- روش و مبنای محاسبه حجم نمونه و تعداد آن: (براساس فرمول‌های آماری یا نرم‌افزار)

از آنجایی که این مطالعه یک بررسی مقدماتی (Pilot study) است لذا حجم نمونه ی این مطالعه ۲۰ بیمار در نظر گرفته میشود که حجم استاندارد در مطالعات پایلوت است. نتایج این مطالعه میتواند پایه و اساسی برای تعیین حجم نمونه در مطالعات آتی باشد.

۱۳- ملاحظات اخلاقی: (تنظیم نمونه فرم رضایت نامه آگاهانه برای طرح های کارآزمایی بالینی و طرح های تحقیقاتی که آزمودنی انسانی دارند ضروری است. برای طراحی این فرم از کدهای ۳۱ گانه اخلاق در تحقیق مندرج در دستورالعمل اجرایی پیش نویس طرح پژوهشی و موارد مورد نیاز برای یک رضایت نامه آگاهانه واقع در سایت دانشگاه علوم پزشکی گیلان /معاونت تحقیقات و فناوری استفاده فرمائید).

جهت رعایت موازین اخلاقی کلیه مراحل انجام روش جراحی، فوائد و معایب آن به بیماران توضیح داده شده است و همچنین کلیه اطلاعات بدست آمده از بیماران بصورت سری محفوظ خواهد ماند.

راه حل مشکلات اخلاقی:

آیا طرح رضایتنامه اخلاقی دارد\*

بله  خیر

\*

اینجانب متعهد میشوم تا قبل از اخذ مصوبه و تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه طرح خود را شروع ننموده ام و چنانچه طرح اینجانب نیاز به اخذ رضایت آگاهانه داشته باشد متعهد می گردم هنگام ارایه اولین گزارش. نسبت به ارسال ۱۰ درصد از فرم رضایتنامه تکمیل شده از بیماران به همراه شماره تماس و نام بیماران مورد مطالعه را ارسال نمایم در صورت اعلام خاتمه، طرح/پایان نامه شما به دانشکده یا مرکز مربوطه ارسال شده و از حالت قابل ویرایش خارج می شود

۱۴- محدودیت های اجرایی طرح و روش کاهش آن ها:

۱۵- جدول متغیرها:

واحد/حالت اندازه گیری	تعریف عملیاتی	نوع و مقیاس				نقش					عنوان متغیر	ردیف
		کیفی		کمی		مداخله گر	زمینه ای	اصلی	وابسته	مستقل		
		رتبه ای	اسمی	گسته	پیوسته							
سال	بر اساس شناسنامه				*		*				سن زن	۱
سال	بر اساس اظهار بیمار				*		*				طول مدت ناباروری	۲
عدد	بر اساس تعداد کل اووسیت‌های کسب شده در روز پانکچر تخمدان			*					*		تعداد اووسیت‌های کسب شده	۳
عدد	بر اساس تعداد کل اووسیت‌های مرحله متافاز II کسب شده در روز پانکچر تخمدان			*					*		تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز II	۴
سال	بر اساس شناسنامه				*		*				سن مرد	۵
کیلوگرم / مترمربع	لاغر-چاق				*		*				شاخص توده بدنی مرد	۶
DFI کمتر از ۱۵٪- رتبه عالی	بر اساس شمارش تعداد اسپرم‌های با فرگمانتاسیون DNA				*				*		درصد DFI	۷
تعداد کل جنین‌ها/تعداد کل اووسیت‌های متافاز ۲	درصد جنین‌های تشکیل شده				*			*			نرخ لقاح	۸
A/B/C	کیفیت جنین‌ها بر اساس سایز و میزان فرگمنتاسیون پلاستومرها	*						*			کیفیت جنین‌های انتقال داده شده	۹
نسبت ساک حاملگی مشاهده شده در نمای اولتراسون به تعداد جنین‌های انتقال داده شده	درصد ساک حاملگی لانه گزین شده در داخل رحم				*			*			نرخ لانه گزینی	۱۰
دارد/ندارد	بر اساس مثبت بودن تست حاملگی		*					*			نرخ حاملگی بیوشیمیایی	۱۱
دارد/ندارد	مشاهده ساک حاملگی پس از گذشت چهار هفته از انتقال جنین		*					*			نرخ حاملگی بالینی	۱۲
دارد/ندارد	ادامه حاملگی تا ۱۲ هفته		*					*			نرخ حاملگی ادامه‌دار	۱۳
												۱۴



۱۶ - چارچوب گانت:

ردیف	فعالیت‌های اجرایی تحقیق به تفکیک	طول مدت	زمان اجرا به ماه													
			۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	.....	
۱	ورود اطلاعات افراد به مطالعه	۱۰														
۲	تجزیه و تحلیل اطلاعات	۲														
۳	ارائه گزارش نهایی	۲														
۴																
۵																

توجه:

۱. زمان طراحی پیش نویس طرح و تکمیل این فرم جزو زمان اجرای طرح محسوب نمی شود.
۲. دریافت گزارشها با توجه به چارچوب گانت مصوب صورت می پذیرد. بنابراین لازم است مجری طرح زمان ارائه گزارشهای طرح را در این جدول مشخص نماید.
۳. زمان شروع طرح بعد از تصویب آن، با هماهنگی مدیر اجرایی طرح و حوزه مدیریت امور پژوهشی و از هنگام تامین اعتبار در نظر گرفته می شود.

اطلاعات مربوط به هزینه‌ها

۱۷- هزینه‌ی پرسنلی با ذکر مشخصات کامل و میزان اشتغال هر فرد و حق الزحمه‌ی آن‌ها:

ردیف	نام فرد	رتبه علمی	نوع فعالیت	میزان فعالیت (ساعت)	میزان حق تحقیق به ازای هر ساعت	جمع (ریال)
۱						
۲						
۳						
۴						
۵						
۶						
۷						
جمع هزینه‌های پرسنلی: (به عدد)			(به حروف)		ریال	

۱۰٪ حق الزحمه‌ی پرسنلی مشمول مالیات می باشد که می بایست در هنگام پرداخت به افراد ذی نفع کسر شود.

۱۸- هزینه آزمایش‌ها و خدمات تخصصی که توسط دانشگاه و یا دیگر موسسات صورت می‌گیرد:

موضوع آزمایش یا خدمات تخصصی	نوع آزمایش (دستگاه، دستگاه و مواد و مواد)	مرکز سرویس دهنده	تعداد کل دفعات آزمایش	هزینه برای هر دفعه آزمایش	جمع (ریال)	
جمع هزینه های آزمایشها: ۰۰۰۰۰۰۰۰ (به عدد)					صد میلیون (به حروف)	ریال

۱۹- فهرست وسایل غیر مصرفی که باید از اعتبار این طرح از داخل یا خارج کشور خریداری شود:

نام دستگاه	مصرفی / غیر مصرفی	مقیاس ( میلی گرم، گرم، کیلوگرم، میلی لیتر، لیتر )	شرکت سازنده	کشور	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد	قیمت واحد	قیمت کل	
جمع هزینه های وسایل: (به عدد)								(به حروف)	ریال

۲۰- مواد و وسایل مصرفی:

نام مواد مصرفی	شرکت سازنده	کشور	شرکت فروشنده ایرانی	تعداد	قیمت واحد	قیمت کل	
جمع هزینه های مواد مصرفی: (به عدد)						(به حروف)	ریال

۲۱- هزینه‌ی مسافرت :

مقصد	تعداد مسافرت در مدت اجرای طرح و منظور آن	نوع وسیله‌ی نقلیه	تعداد افراد	هزینه هر بار سفر	علت سفر	هزینه به ریال	
جمع هزینه های مسافرت: (به عدد)						(به حروف)	ریال

۲۲- هزینه های دیگر:

عنوان هزینه	مبلغ هزینه
هزینه های تکثیر اوراق	ریال
سایر موارد	ریال
جمع هزینه های دیگر	ریال

✓ تایید می کنم شفافیت (transparency)، آداب (ethics) و رفتار جوانمردانه (fairness) در پیشنهاد این پژوهش رعایت شده است.

✓ تایید می کنم تمامی مجریان متن را مطالعه، نقد و نسخه نهایی را تایید کرده اند.

✓ تایید می کنم نام همه افرادی که به نوعی در ایده، تهیه طرح پیشنهادی و اجرای آن در آینده دخالت داشته اند (هیات علمی یا دانشجو) ذکر شده است.

ضمایم:

✓ تایید می کنم اگر پرسشنامه محصول پژوهش نیست، نسخه اولیه آن ضمیمه شده است.

✓ تایید می کنم فرم اخلاق پژوهش تکمیل و ضمیمه است.

✓ تایید می کنم در صورت وجود آزمودنی انسانی و نیاز، فرم رضایت آگاهانه به زبان آزمودنی تکمیل و ضمیمه شده است.

نام و نام خانوادگی و امضا پژوهشگر طرف قرارداد

(امضا به منزله تایید محتوا، تایید موارد فوق و پذیرش مسوولیت قانونی آن است)