

مقدمه

عوارضی مانند خواب آلودگی است. تزریق عضلانی، سطوح بسیار بالایی از پروژسترون ایجاد و در ایجاد میزان بالایی از حاملگی مؤثر است. البته تزریق پروژسترون دردناک بوده بیمار نمی‌تواند آنرا بخودش تزریق کند. بهمین دلیل گاهی استفاده از پروژسترون واژینال بدلیل راحتی بیمار برای حفاظت فازلوتئال توصیه می‌شود (تأثیر آن کاملاً مشابه با پروژسترون عضلانی است). تزریق عضلانی پروژسترون تا هفته ۱۰ حاملگی و یا ۸ هفته بعد از انتقال جنین توصیه گردیده است (۷،۸). عارضه مهم این روش، ناراحتی حاصل از تزریق عضلانی است که با واکنش التهابی و به ندرت آبسه ناشی از تزریقات مکرر روغنی می‌باشد. حتی واکنش شدید آلرژیک به روغن بکار رفته در پروژسترون گزارش شده است (۹). همچنین با توجه به این مسئله که گاهی اوقات به دلیل عدم بدست آوردن جنین با کیفیت مناسب انتقال جنین (ET) انجام نمی‌شود، با تزریق پروژسترون خونریزی ناخواسته میانه سیکل ایجاد خواهد شد، که باعث نگرانی بیماران خواهد گردید.

با عنایت به اینکه در مرکز تحقیقاتی، درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد اغلب حفاظت از فازلوتئال با تجویز پروژسترون و از روز پونکسیون تخمک آغاز می‌شود، با توجه به عوارض گفته شده این مطالعه جهت مقایسه اثر درمانی این دارو در دو برهه از زمان تجویز صورت گرفت تا بتوان بدینوسیله بهترین زمان تجویز پروژسترون در سیکل‌های همراه با مصرف GnRH-a را تعیین نمود.

مواد و روشها

مطالعه حاضر کارآزمایی بالینی می‌باشد. در این بررسی ۵۷۵ نفر از زنان مراجعه کننده به مرکز درمان

از آنجا که در حال حاضر استفاده از GnRH-a به صورت پروتکل طولانی مدت^۱ به شکل گسترده و به عنوان پروتکل اصلی در ART^۲ به کار می‌رود مصرف GnRH-a سبب مهار ترشح LH هیپوفیزی تا ۱۰ روز بعد از آخرین تزریق آن می‌شود. بدون وجود LH، کورپوس لوتئوم عملکرد درستی نخواهد داشت و ترشح استروژن و پروژسترون بعدی غیرطبیعی می‌شود. بنابراین پذیرش اندومتر مختل شده منجر به کاهش میزان کاشت و حاملگی خواهد شد. همچنین با تخریب ساختمان فولیکولی و کاهش حجم سلول‌های گرانولوزا منبع تولید پروژسترون در فازلوتئال نارسا می‌گردد. بنابراین محافظت اندومتر در فازلوتئال با منبع خارجی الزامی به نظر می‌رسد (۴-۱). از طرفی ارزش مکمل فازلوتئال به نظر عده‌ای مورد سؤال است و حتی اثرات آنرا محدود به فواید روانی می‌دانند (۵). بنابراین چگونگی اداره مرحله لوتئال هنوز مورد بحث بوده و اغلب کلینیک‌ها براساس یافته‌های تجربی خود پروتکل مخصوصی برای اداره فازلوتئال به کار می‌برند. نیاز به ادامه فازلوتئال بستگی به پروتکل هورمون درمانی سیکل دارد. اگرچه توافق عمومی وجود ندارد اما پروژسترون روزانه در فازلوتئال از بهترین استانداردهای درمانی است. فازلوتئال حفاظت شده با پروژسترون میزان حاملگی کلینیکی بالاتری را در مقایسه با محافظت نشده و یا مصرف HCG به تنهایی داشته است (۶). پروژسترون به شکل‌های مختلف در دسترس مانند ژل میکرونیزه واژینال، شیاف‌های واژینال، شکل‌های خوراکی و عضلانی در دنیا به صورت گسترده به کار رفته است. مصرف خوراکی پروژسترون ظاهراً مؤثر نمی‌باشد که بدلیل در دسترس بودن کم دارو^۳، بالا بودن متابولیت‌های آن همچنین

1- Long Portocol

2- Assisted Reproductive Technology

3- bioavailability

4- Embryo Transfer

نتایج

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین میانگین سنی زنان (۲۹/۸±۵/۲) سال در گروه اول و (۲۹/۹±۵/۲) سال در گروه دوم) و میانگین سنی مردان (۳۵/۴±۵/۶) سال در گروه اول و (۳۵/۵±۵/۷) سال در گروه دوم) مشاهده نگردید. یافته‌ها نشان داد که بیشترین علت ناباروری در هر دو گروه عامل مردانه می‌باشد. بررسی علت ناباروری در دو گروه تحت مطالعه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (جدول شماره ۱).

ناباروری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد در محدوده سنی ۲۰-۴۲ سال با علت ناباروری مردانه، زنانه و نامشخص با سابقه انجام یا عدم انجام ART در سال ۸۱-۱۳۸۰ تحت بررسی قرار گرفتند. پس از توضیح روش کار برای بیماران و اخذ موافقت آگاهانه، تمامی زنان تحت تحریک تخمک‌گذاری با روش طولانی مدت قرار گرفته و برحسب تجویز پروژسترون (شرکت ابوریحان، ایران) ۱۰۰mg عضلانی در روز برداشت تخمک^۱ و یا در روز انتقال جنین به صورت تصادفی و با روش پاکت در بسته به ترتیب به دو گروه اول و دوم

جدول ۱- فراوانی مطلق و نسبی علت ناباروری در دو گروه تحت بررسی مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد

نتیجه آزمون χ^2	جمع		گروه دوم (n=۲۶۸)		گروه اول (n=۳۰۷)		علت ناباروری
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	
P = ۰/۳۶	۴۹/۷	۲۸۶	۵۱/۱	۱۳۷	۵۵	۱۶۹	علت مردانه
	۳۹/۱	۲۲۵	۴۲/۹	۱۱۵	۳۷/۴	۱۱۵	علت زنانه
	۶/۷	۳۹	۵/۲	۱۴	۷/۱	۲۲	مشترک
	۴/۳	۲۵	۰/۷	۲	۰/۳	۱	نامعلوم
	۱۰۰	۵۷۵	۱۰۰	۲۶۸	۱۰۰	۳۰۷	جمع

در رابطه با نوع روش درمان کمک باروری بین دو گروه اختلاف معنی‌داری دیده نشد؛ به‌طوریکه ۱۵/۹٪ زنان گروه اول با روش IVF و بقیه (۸۴/۱٪) با روش ICSI درمان شدند. نتایج مورد نظر در گروه دوم نیز به ترتیب ۱۵٪/۸۵٪ اعلام گردید. بررسی‌ها نشان داد که بین میانگین مدت زمان ناباروری، تعداد فولیکول، اووسیت و تعداد جنین انتقال یافته در دو گروه مورد مقایسه ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (جدول شماره ۲). پیامد درمان ناباروری نشان داد ۱۵/۳٪ زنان گروه اول و ۱۲/۷٪ زنان گروه دوم حاملگی بیوشیمیایی داشتند.

تقسیم شدند. متغیرهای مورد ارزیابی در این مطالعه شامل سن زوجین، مدت ناباروری، علت ناباروری، تعداد فولیکول‌ها، تعداد اووسیت‌های بدست آمده، تعداد جنین به‌دست آمده و نتیجه درمانی بر اساس مثبت بودن تست حاملگی با انجام تست β -hCG (حاملگی بیوشیمیایی) بود. حاملگی بیوشیمیایی عبارت بود از تیتراژ β -hCG با روش الایزا که در تیتراژ بالای ۵۰ تحت عنوان حاملگی تلقی می‌گردید. پس از جمع‌آوری داده‌ها آنالیز نهایی با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS.10 و آزمون‌های آماری χ^2 و T انجام گرفت.

1- Oocyte Retrieval

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه تحت بررسی مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد

T- Test	گروه دوم M±SD (n = ۲۶۸)	گروه اول M±SD (n = ۳۰۷)	گروه متغیر
P = ۰/۴۹	۹/۲±۵	۸/۸±۴/۷	مدت ناباروری (سال)
P = ۰/۷۴	۱۰/۵±۵/۴	۱۰/۴±۵/۴	تعداد فولیکول
P = ۰/۰۶	۶/۵±۴/۷	۶/۷±۵	تعداد اووسیت
P = ۰/۷۵	۳/۱±۱/۲	۳/۲±۱/۲	تعداد جنین منتقل شده

محافظة از این مسئله لازم به نظر می‌رسد (۱۰-۴-۱). براساس یک متاآنالیز توسط Pritts (۱۱) داری انتخابی حمایت از فازلوتئال پروژسترون عضلانی بود، هر چند نکته قابل توجه روش تجویز پروژسترون است که باید مدنظر قرار گیرد. در مقایسه دو روش عضلانی و واژینال هر دو روش، اثر تقریباً مساوی داشتند که براساس ارزیابی اندومتر با بیوپسی اندومتر و اولتراسونوگرافی داپلر بدست آمد. علیرغم اثر مساوی سطح سرمی پروژسترون، در سیکل‌های با مصرف پروژسترون واژینال نسبت به ارگان هدف پائین تر بوده است که به دلیل اثر اولین عبور رحمی و اثرات یکنواختی و همزمانی بر اندومتر است. (۱۶-۱۲).

در مطالعه دیگری (۱۷) میزان حاملگی و رسیدگی بهتر

لازم به ذکر است در این رابطه مواردیکه نتیجه درمان نامعلوم بود از آنالیز خارج گردید (جدول شماره ۳). یافته‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در نتیجه درمان در دو گروه تحت بررسی از نظر سن (۳/۳±۵/۳ سال در گروه اول و ۴/۷±۴/۷ سال در گروه دوم) و تعداد فولیکول (۴/۴±۱۰/۸ در گروه اول و ۶/۶±۱۱/۲ در گروه دوم) میانگین تعداد جنین منتقل شده (۲/۶±۱۱/۲ در گروه اول و ۳/۶±۱۰/۹ در گروه دوم) نیز با فرض خارج کردن گروه نامعلوم وجود ندارد (جدول شماره ۴).

بحث

استفاده از آگونیست‌های GnRH در بیماران تحت درمان ART می‌تواند سبب ایجاد نقص فازلوتئال شود. به همین دلیل نیاز به هورمون‌های استروئیدی برای

جدول ۳- فراوانی مطلق و نسبی نتیجه درمان ناباروری در دو گروه تحت بررسی مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد

نتیجه آزمون χ^2	جمع		گروه دوم		گروه اول		گروه نتیجه درمان
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	
P = ۰/۱۷	۲۰/۶	۸۱	۱۷/۳	۳۴	۲۳/۷	۴۷	مثبت
	۷۰/۶	۲۷۸	۷۱/۹	۱۴۱	۶۹/۲	۱۳۷	منفی
	۸/۹	۳۵	۱۰/۷	۲۱	۷/۱	۱۴	تقسیم نشده
	۱۰۰	۳۹۴	۱۰۰	۱۹۶	۱۰۰	۱۹۸	جمع

1-Uterine First Pass Effect

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار سن زنان و مردان، تعداد فولیکول، اووسیت و تعداد جنین منتقل شده در گروه اول با توجه به نتیجه درمان (با فرض خارج کردن گروه نامعلوم) در زنان مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد

F- ANOVA	گروه اول (M±SD)				نتیجه درمان متغیر
	جمع (n=۱۹۸)	تقسیم نشده (n=۱۴)	منفی (n=۱۳۷)	مثبت (n=۴۷)	
P=۰/۶۸	۲۹/۸ ± ۵/۲	۳۰/۴ ± ۵/۴	۲۹/۸ ± ۵/۵	۳۰/۳ ± ۵/۳	سن زن (سال)
P=۰/۷۵	۳۵/۴ ± ۵/۶	۳۵/۵ ± ۴/۹	۳۵/۴ ± ۵/۵	۳۶/۱ ± ۶/۱	سن مرد (سال)
P=۰/۵۲	۱۰/۴ ± ۵/۴	۸/۴ ± ۳/۸	۱۰/۴ ± ۶/۱	۱۰/۸ ± ۴/۴	میانگین تعداد فولیکول
P=۰/۱۶	۶/۶ ± ۵	۶/۶ ± ۴/۲	۶/۸ ± ۵/۸	۷ ± ۴/۱	میانگین تعداد اووسیت
P=۰/۰۵	۲/۲ ± ۱/۲	—	۲/۲ ± ۱/۲	۲/۶ ± ۱/۲	میانگین تعداد جنین منتقل شده

در مطالعه Pouly (۲۰) و Mochtar (۲۴) شروع درمان با پروژسترون بعد از انتقال جنین بوده است که کاملاً مشابه با گروه دوم مطالعه حاضر می باشد؛ ولی مقایسه ای با زمان زودتر تجویز آن نشده است.

در مطالعه Williams (۲۵) تجویز پروژسترون واژینال ۶ و ۳ روز بعد از دریافت تخمک انجام شده، تجویز دیررس پروژسترون با افت قابل توجه حاملگی به ازای انتقال نسبت به شروع زودرس آن بوده است که شروع دیررس در این مطالعه تفاوت زیادی با مطالعه حاضر دارد. از طرف دیگر در مطالعه Sohn (۲۶) میزان حاملگی با شروع پروژسترون قبل از دریافت تخمک نسبت به بعد از آن حدود ۵۰٪ کاهش یافت. بنابراین در این مطالعه توصیه به تجویز پروژسترون عضلانی بعد از دریافت تخمک شده است. البته این نتایج برخلاف نتایج مطالعه Smitz (۷) بود که میزان بارداری بالاتری را با شروع قبل از دریافت تخمک گزارش نمودند. این اختلاف می تواند ناشی از این موضوع باشد که بیماران گروه اخیر هر یک فقط در یک سیکل درمانی شرکت کرده بودند که روش بهتری است. در حالیکه در گروه Shon تعداد نامشخص سیکل های تکراری در همان

اندومتر در تجویز پروژسترون واژینال، نتیجه گیری شده است که مؤثرترین راه تجویز پروژسترون، نوع واژینال است. هرچند مصرف واژینال با لکه بینی بیشتر همراه شده؛ اما میزان حاملگی کلینیکی و میزان کلی حاملگی در گروه پروژسترون واژینال بیشتر از پروژسترون عضلانی ذکر شده است (۱۶، ۱۸). علیرغم مسائل ضد و نقیض گفته شده، در مطالعه حاضر پروژسترون عضلانی مورد استفاده قرار گرفت؛ زیرا پروژسترون واژینال در بعضی مقاطع زمانی در دسترس نمی باشد.

پروژسترون را می توان بعد از تجویز HCG (۷)، روز بعد از برداشت تخمک (۹) یا روز انتقال جنین (۸، ۱۹، ۲۰) تجویز نمود. در برخی مطالعات افزایش میزان حاملگی (PR) در زنانی که غلظت های بالاتری از پروژسترون در مراحل بسیار اولیه فازلوتئال دارند را گزارش نموده اند (۲۱-۲۳). بنابراین توصیه به تجویز پروژسترون در حوالی زمان تخمک گذاری و اوایل فازلوتئال می نماید.

1- Pregnancy Rate

فولیکول، تعداد اووسیت‌های بدست آمده، تعداد جنین تفاوت‌مندی‌داری با هم نداشته، تزریق پروژسترون در زمان برداشت تخمک در مقایسه با انتقال جنین تأثیری در نتیجه درمانی (میزان حاملگی) نداشت. نظر

بیماران اجرا شد و یا این که احتمالاً پروتکل درمانی GnRH-a در دو گروه فوق تفاوت داشته که در مطالعه ذکر نشده است. بنابراین اثبات این مشاهدات نیاز به مطالعات دیگر تکمیلی دارد.

جدول ۵- میانگین و انحراف معیار سن زنان و مردان، تعداد فولیکول، اووسیت و تعداد جنین منتقل شده در گروه دوم با توجه به نتیجه درمان (با فرض خارج کردن گروه نامعلوم) در زنان مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقاتی، درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی و بیمارستان مادر یزد

F- ANOVA	گروه دوم (M±SD)				نتیجه درمان	متغیر
	جمع (n=۱۹۶)	تقسیم نشده (n=۲۱)	منفی (n=۱۴۱)	مثبت (n=۳۴)		
P=۰/۵۲	۲۹/۹ ± ۵/۲	۳۰/۲ ± ۵/۱	۳۰/۳ ± ۵/۲	۲۹/۹ ± ۴/۷	سن زن (سال)	
P=۰/۴۴	۳۵/۵ ± ۵/۷	۳۴/۸ ± ۴/۳	۳۵/۵ ± ۵/۶	۳۴/۸ ± ۴/۳	سن مرد (سال)	
P=۰/۲۳	۱۰/۵ ± ۵/۵	۱۱/۲ ± ۵/۶	۱۱ ± ۵/۵	۱۱/۲ ± ۵/۶	میانگین تعداد فولیکول	
P=۰/۰۱	۶/۴ ± ۴/۷	۳/۲ ± ۳۱/۱	۷/۱ ± ۵	۷/۲ ± ۴/۵	میانگین تعداد اووسیت	
P=۰/۰۱	۳/۱ ± ۱/۲	—	۳/۲ ± ۱/۲	۳/۶ ± ۰/۹	میانگین تعداد جنین منتقل شده	

به اینکه در بعضی از سیکل‌های ART که بعد از پونکسیون تخمک ممکن است به دلیل عدم بدست آوردن جنین با کیفیت مناسب، انتقال صورت نپذیرد، مصرف دو روزه پروژسترون منجر به خونریزی ناخواسته در میانه سیکل می‌شود که اکثراً مورد اعتراض بیماران می‌باشد. همچنین جهت پیشگیری از عوارض ناشی از تزریقات مکرر پروژسترون (واکنش التهابی و آبسه و احتمالاً واکنش شدید آلرژیک نسبت به آن) (۹) توصیه به تزریق پروژسترون بعد از انتقال جنین می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات کلیه پرسنل واحد آزمایشگاه مرکز IVF دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، همچنین بیمارستان مادر شهرستان یزد که در کلیه مراحل انجام مطالعه از انجام هیچ کمکی فروگذار نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مطالعه Chang Sy (۲۷) محافظت فازلوتئال در بیماران تحت درمان انتقال داخل لوله‌ای گامت (GIFT)^۱ مصرف پروژسترون را بصورت دیررس و زودرس با هم مقایسه نموده، میزان حاملگی در بیمارانی که پروژسترون را چهار روز بعد از پونکسیون نسبت به روز پونکسیون دریافت کرده بودند بالاتر بود. هرچند این افزایش از نظر آماری با اهمیت نبوده است. این مسئله تا حدودی با مطالعه حاضر مطابق است که می‌توان پروژسترون را کمی دیرتر و حوالی زمان انتقال تجویز کرد. شاید در سیکل‌های تحریک شده، پروژسترون سرم در اوایل فازلوتئال بالاتر بوده، باعث پذیرش بهتر و کاشته شدن جنین شود؛ بنابراین احتمالاً ضروری نیست که پروژسترون را زودتر شروع نمایم. در مطالعه حاضر افراد دو گروه از نظر تعداد بیماران، سن، مدت ناباروری، علل ناباروری، میانگین تعداد

1- Gamete Intra Fallopian Transition

References

- 1- Smitz J., De vroey P., Camus M., et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH – agonist/ UMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod.*1988;3:585-590.
- 2- Smith E.M., Anthony F.W., Gadd S.C., et al. Ttial of support treatment with human chorionic gonadotropin in the luteal phase after treatment with buserelin and human menopausal gonadotropin in women taking part in an in vitro fertilization programe. *Br Med J.* 1989;298:1483-1486.
- 3- Belaisch- Allat J., De Mouzon J., lapousterle C., et al. The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist/HMG treatment in IVF programe. *Hum Reprod.* 1990;5:163-166.
- 4- De Mouzony J., Hopital De Bicetre., le kremlin Bicetre, France. progesterone support during the net/ferimagazine/congress/2oo2-Eshre-03.asp.
- 5- Nikunen V., Katuinen P., Piroiuen D. Progesterone support of the luteal phase IVF program a hazard? *Annual Gynecol.*1988;202 (s):42-4.
- 6- Patrizio P., Tucker M.J., Guelman V. A color Atlas for human Assisted Reproduction, Williamz & Williams, 2003;pp:220-221.
- 7- Smitz J., Devroey P., Faguer B., et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod.* 1992;7:168-175.
- 8- Araujo E J.R., Benar Dini L., Frederick J.L., et al. Prospective randomized comparison of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet.* 1992;11:74-78.
- 9- Tavaniotou A., smitz J., Bougain C., Deroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support infertility treatments. *Hum Reprod. Update.* 2000;6:139-148.
- 10- Deziegler D., Bulletti C. Progesterone: A natural, life supporting hormone. *Hum Reprod.* 2000;15.
- 11- Pritts E.A., Atwood A.K. Luteal phas support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trial. *Hum Reprod.* 2002;17(9):228-9.
- 12- Bourgain C., smitz J., Camus M., Erard P., De vroey P., van steirteghen A.C., Kloppel G. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of gonadotropin releasing hormone analoge/ human menopausal gonadotropin stimulated cycles. *Hum Reprod.*1994;9:32-40.
- 13- Ludwig M., Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.*2001;80:452-466.
- 14- Artini P.G., volpe A., Angioni S., Glassi M.C., Battaglia C., Genazzani A.R. A comparative , randomized study of the three different progesterone suport of the luteal phase following IVF/ ET program. *J Endocrinol Invest.*1995;18:51-56.
- 15- Soliman S., Daya S., Collins J., et al. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril.*1994;61: 1068-1076.
- 16- Ragni G., piloni S., Rossi P., et al. Endometrial morphology and ultrasound vascular findings. A randomized trial after intramuscular and vaginal progesterone supplementation in IVF. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47:151-6.
- 17- Deveker F., Govaerts I., Bertrand E., Vanden Bergh M., Gerry C., Englert Y. The long-acting gonadotropin- releaing hormone analogues Impaired the implantation rate. *Fertil Steril.*1996; 65(10):122-6.
- 18- Kimzey L.M., Gumowsh J., Merriam G.R., Grimes G.J. Jr., Nelson L.M. Absorption of micronized progesterone from a nonliquifying
- 19- Claman P., Domingo M., leader A. Luteal phase support in in-vitro fertilization using gonadotropin releasing hormone analogue before ovarian stimulation a prospective randomized study of human chorionic gonadotropin versus im progesterone. *Hum Reprod.* 1992;7:487-489.
- 20- Pouly J.L., Bassil S., Frydman R., et al. Support de laphose luteal par la progesteron vaginale: etude comparative avec la progesterone micronisee per os. *Contracept Fertil Sex.*1997; 25:596-601.
- 21- Lenton E.A., Sulaiman R., Sobowale O., et al. The human menstrual cycle: Plasma concentration of prolactin. LH,FSH, Oestradiol and

progesterone in conceiving and nonconceiving women. J Reprod Fertil.1982;65:131-139.
22 – Garcia J.E., Acosta A.A., Hsiu J.,G., et al. Advanced endometrial maturation after ovulation induction with human menopausal gonadotropin/ human chorionic gonadotropin for in vitro fertilization. Fertil Steril.1984;41: 31-35.
23- Yovich J.L., Mcclom S.C., Yovich J.M., et al. Early luteal serum progesterone concentrations are higher in pregnancy cycles. Fertil Steril.1985;44: 185-189.
24- Mochtar M.H., Hogerzeil H.V. Mel B.M. Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRH-a/ HMG induced IVF cycles:a randomized clinical trial.

Hum Reprod.1996;11:1602-1605.
25- Williams S.C., Ochninger S., Gibbons W.E., Van cleave W.C., Muasher S.J., Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: A randomized, prospective study. Fertil Steril.2001;76(6):1140-3.
26- Sohn S.H., Penzias A.S., et al. Progesterone administration before oocyte retrieval decreased IVF success. Fertil Steril.1999;71:11-4.
27- Chang S.Y., Soong Y.K., Chang M.Y., Hsiu O.Y., Immediate versus delayed progesterone supplementation in gamete intrafallopian transfer (GIFT). J In vitro Fertil Embryo Transfer. 1989;6(5):275.