

بررسی نتایج حاصل از تجویز میکرودوز GnRH-a همراه با گنادوتروپین

برای تحریک تخمدان در سیکل های ART در بیماران Poor-Responder

دکتر رباب داور^۱، دکتر عباس افلاطونیان^۲

چکیده

مقدمه: از GnRH-a همراه با گنادوتروپین جهت تحریک کنترل شده تخمدان در IVF استفاده می شود. GnRH-a ها را می توان به دو روش در فاز فولیکولار و فاز لوتال سیکل قاعدگی تجویز کرد. نظرات ضد و نقیضی در مورد اثرات استفاده از آن در فاز فولیکولار وجود دارد. در این مطالعه اثرات تجویز میکرودوز GnRH-a را در بیمارانی که به پروتکل های قبلی پاسخ مناسبی نداده بودند، مورد بررسی قرار دادیم.

روش بررسی: این مطالعه به صورت Clinical Trial، با روش قبل و بعد بر روی ۶۱ بیمار نازا که برای انجام Conventional IVF و یا میکرواینجکشن از فروردین لغایت اسفند ماه ۱۳۸۰ به مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری و بیمارستان مادر یزد مراجعه کرده بودند انجام شد. ابتدا به بیماران به مدت ۲۱ روز قرص جلوگیری از حاملگی (LD) داده شد و سپس از روز سوم سیکل 40µg Subcutaneous BID Buserelin و از روز پنجم سیکل روزی ۳ آمپول HMG تجویز شد. اطلاعات با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و از آزمون های Chi-Square و Fisher Exact Test استفاده شد.

یافته ها: تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو حاصله و همچنین میزان حاملگی محاسبه شد. تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو بدست آمده با سیکل های قبلی خودشان مقایسه گردید که در هر سه مورد اختلاف معنی دار بود ($p < 0/05$) آزمون t با عدد ثابت صفر. سه مورد حاملگی داشتیم (۵٪) که چون در همه بیماران نتیجه حاملگی در سیکل های قبلی منفی بوده اختلاف معنی دار بود. بین دو گروه سنی ۲۰-۳۴ سال و ۳۵-۴۵ سال تفاوت معنی داری از نظر تعداد فولیکول، اووسیت، امبریو و میزان حاملگی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان داد که روش میکرودوز در بیماران Poor-Responder می تواند باعث به دست آمدن فولیکول، اووسیت و امبریو شود که با سن بیمار ارتباط معنی داری ندارد.

واژه های کلیدی: میکرو دوز GnRH-a, ART, Poor- Responder

مقدمه

آگونیستهای GnRH را به صورت های مختلف جهت تحریک تخمک گذاری به کار می برند که شامل پروتکل های بسیار کوتاه،

۱- استاد یار گروه بیماری های زنان و مامایی - فلوشیپ نازایی

۲- دانشیار گروه بیماری های زنان و مامایی - فلوشیپ نازایی

۲- مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی

یزد

طولانی و دراز مدت با تنظیم منفی می باشد. پروتکل های بسیار کوتاه و کوتاه به واسطه اثر تحریکی اولیه خود بر روی هیپوفیز قبل از اینکه هیپوفیز مهار شود، موجب ترشح گنادوتروپین ها و تحریک رشد فولیکولها می گردند. در پروتکل بسیار کوتاه آگونیست GnRH برای مدت ۳ روز از روز اول سیکل و در پروتکل کوتاه مدت تا زمان تجویز HCG ادامه می یابد. ۲-۳ روز پس از شروع آگونیست GnRH، تحریک با گنادوتروپینها آغاز می گردد. برخی از محققین پیشنهاد می کنند که در پروتکل کوتاه مدت هر دو داروی آگونیست

GnRH را با هم مقایسه کرد و این مسئله که پروتکل طولانی بهترین روش است را اثبات کرد. با توجه به یافته‌های Daya، آگونیستهای GnRH یک اثر خارج هیپوفیزی هم دارند که عبارت از اثر مهاری مستقیم بر روند استروئیدوژنز تخمدانهای انسان می باشد و مطالعات بالینی در انسان فواید استفاده از دوزهای بسیار کم روزانه آگونیستهای GnRH در تحریک هرچه بیشتر رشد فولیکولها در ضمن تحریک تخمک گذاری با گنادوتروپینها را در افراد پاسخ دهنده ضعیف نشان داده است.

به طور خلاصه کاربرد وسیع آگونیستهای GnRH به منظور کنترل ترشح LH داخلی و تشدید رشد فولیکولها در اغلب زنانی که تخمک گذاری طبیعی دارند، چشمگیرترین پیشرفتی بوده که در تحریک تخمک گذاری IVF حاصل گردیده است. افزایش توانایی در کنترل سیکل، دسترسی به تعداد بیشتری تخمک و جنین و بهبود میزان حاملگی در اغلب زنان بر معایب آن که شامل نیاز به درمانهای اضافی و افزایش دوز مورد نیاز گنادوتروپین و هزینه سیکل می باشد، غلبه می نماید. پروتکل طولانی تجویز آگونیست GnRH نه تنها موجب افزایش میزان حاملگی و تولد زنده می شود، بلکه امکان تنظیم و تغییر زمان جمع آوری تخمک را فراهم آورده و موجب تسهیل در روند درمان IVF می شود. اغلب برنامه های IVF، آگونیست GnRH را از زمان میدولوتال شروع می کنند، گرچه یافته های موجود نتوانست مزیت این روش را نسبت به پروتکلهایی که آگونیست را از اوایل فاز فولیکولار تجویز می کنند، نشان دهد ولی با توجه به اینکه در پروتکل طولانی زمان شروع تجویز گنادوتروپین به شروع قاعدگی ارتباطی ندارد، به عنوان یک روش مناسب و قابل تنظیم و راحت مورد توجه پزشکان قرار گرفته است. در انتخاب نوع آگونیست مورد مصرف به نظر می رسد که بهترین آگونیست نوعی است که علیرغم فقط یک تزریق زیرجلدی واحد روزانه، اثرات کمتری برروی تخمدان بجا بگذارد (۱۶).

روش بررسی

این مطالعه به صورت Clinical Trial بدون شاهد با طرح Before and After بر روی ۶۱ بیمار نازا که برای انجام Conventional IVF و یا میکرواینجکشن از فروردین لغایت اسفندماه ۱۳۸۰ به مرکز تحقیقاتی و درمانی

GnRH و FSH از روز سوم سیکل شروع و تا بلوغ و رشد فولیکولها تسریع شود. مزایای رژیمهای کوتاه مدت شامل: مدت کوتاهتر تحریک و نیاز به تعداد کمتری از آمپول گنادوتروپین و هزینه کمتر می باشد. گرچه تعیین زمان HCG از اهمیت خاصی برخوردار است ولی از آنجا که در پروتکل کوتاه پس از مهار هیپوفیز با آگونیست GnRH، تعیین دقیق زمان تزریق HCG اهمیت چندانی ندارد، مصرف آگونیست GnRH، کنترل سیکل IVF را بسیار آسان می کند (۱).

هدف از پروتکلهای طولانی ایجاد شرایط تنظیم منفی در هیپوفیز و مهار گنادوتروپینهای داخلی قبل از تحریک با FSH خارجی است. زمان تجویز آگونیست GnRH در سیکل قاعدگی بر طول دوره مهار تخمدانی تاثیر می گذارد، ولی مقالاتی که پروتکلهای میدولوتال را با پروتکل فولیکولار مقایسه کرده اند، نتایج متناقضی را در مورد درمان و تأثیر مفید آن بر روی پاسخ تخمدانی ارایه کرده اند. شروع آگونیست GnRH در فاز لوتئال از نظر عملی راحت تر بوده و تنظیم زمان سیکل IVF و نحوه درمان را تسهیل می کند. یکی از اشکالاتی که شروع آگونیست GnRH در فاز میانی لوتئال دارد، احتمال در معرض قرار گرفتن محصولات حاملگی با این دارو است که تقریباً در ۱٪ سیکلهای IVF اتفاق می افتد. ولی مطالعات بعدی اثبات کرد که نه تنها وقوع چنین مواردی نادر بوده و سهواً ایجاد می شود، بلکه آگونیست GnRH از طریق مکانیسم عمل LH بر روی کورپوس لوتئوم، نقش مثبتی را بر روی میزان باروری ایفا می کند. در چنین مواردی سقط خودبخودی و حاملگی خارج رحمی افزایش نیافته و خطر بروز ناهنجاری جنینی هم وجود نخواهد داشت. دلایل چندی در توجیه ارجحیت احتمالی پروتکل طولانی وجود دارد. اولین تأثیری که آگونیستهای GnRH در بدن نشان می دهند این است که موجب افزایش غلظت LH می شوند. این عمل منجر به تحریک کورپوس لوتئوم و افزایش سطح آندروژنهای تکا شده و فولیکولوزنتر را مختل می کند. درجه مهار LH در پروتکل کوتاه متغیر بوده و در ۱۰-۵٪ سیکلها به واسطه بروز LH Surge زودرس دچار عارضه می شوند.

Daya در تجزیه و تحلیل محققانه که شامل ۴۲ مطالعه بود پروتکلهای مختلف، روش های مختلف تجویز و نوع و دوزهای مختلف آگونیست

میانگین تعداد کل فولیکول، اووسیت و امبریو حاصله در گروه مورد مطالعه محاسبه شد که به ترتیب $4/93 \pm 7/93$ ، $4/18 \pm 4/49$ و $1/93 \pm 2/26$ بود. همچنین تعداد کل فولیکول، اووسیت و امبریو با سیکل‌های قبلی خودشان که با روش‌های دیگری تحریک تخمدان انجام شده و پاسخ ناکافی داده بودند مقایسه شد که در هر سه مورد تفاوت معنی دار بود $p < 0/05$ (جدول ۲).

وضعیت حاملگی شیمیایی نسبت به سن بیمار بررسی شد که در گروه ۱، ۴۱ مورد منفی و یک مورد مثبت داشتیم و در گروه ۲، ۱۷ مورد منفی و ۲ مورد مثبت داشتیم. نتایج Fisher's Exact Test شد که از نظر آماری نتیجه حاملگی بین دو گروه سنی تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0/233$) (جدول ۳). ارتباط سن زن با تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو بررسی شد. میانگین تعداد فولیکول در گروه ۱، $8/48 \pm 5/03$ و در گروه ۲، $6/74 \pm 6/6$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود.

میانگین تعداد اووسیت در گروه ۱، $4/71 \pm 4/95$ و در گروه ۲، $2/46 \pm 3/47$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود. میانگین تعداد امبریو در گروه ۱، $2/21 \pm 2/4$ و در گروه ۲، $1/08 \pm 1/95$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود. (جدول ۴). همچنین تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو در بیمارانی که حامله شدند با آنهایی که حامله نشدند با هم مقایسه شد. میانگین تعداد فولیکول در بیمارانی که حامله شدند

$7/23 \pm 7/67$ و در بیمارانی که حامله نشدند $4/88 \pm 7/88$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود.

میانگین تعداد اووسیت در بیمارانی که حامله شدند $2/52 \pm 3/33$ و در بیمارانی که حامله نشدند $4/26 \pm 4/49$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود.

میانگین تعداد امبریو در بیمارانی که حامله شدند $1/53 \pm 2/67$ و در بیمارانی که حامله نشدند $1/96 \pm 2/21$ بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود.

جدول ۱: توزیع فراوانی انواع روش‌های تحریک تخمدان در سیکل‌های قبلی

روش قبلی تحریک تخمدان	تعداد	درصد
HMG تنها	۳۴	۵۵/۷
Bouserelin + HMG	۱۵	۲۴/۶
Clomid+HMG	۱۰	۱۶/۴

نابرابری و بیمارستان مادر یزد مراجعه کرده بودند و در سیکل / سیکل‌های قبلی پاسخ مناسب به داروهای تحریک تخمدانی ندادند (Poor- Responders)، قرص جلوگیری از حاملگی (L.D) به مدت ۲۱ روز داده شد و سپس از روز سوم سیکل GnRH-a به میزان Bouserelin $40 \mu\text{gS.C.Q12 hr}$ و از روز پنجم سیکل HMG سه عدد روزانه تزریق و از روز نهم سیکل مانیترینگ سونوگرافی انجام شد و زمانی که حداقل ۴ فولیکول با قطر بیش از 18 mm دیده شد HCG به میزان 10000 IU تزریق شد و ۳۶-۳۴ ساعت بعد پونکسیون فولیکول‌های تخمدان انجام شد و در صورت تشکیل امبریوی مناسب، پس از $72-48$ ساعت انتقال جنین/جنینها به رحم صورت گرفت. حاملگی شیمیایی توسط اندازه گیری BHCG دو هفته بعد از انتقال و حاملگی کلینیکی توسط مشاهده Fetal Heart Beat در سونوگرافی دو ماه بعد تأیید شد. ضمناً سیکل‌های کنسل شده در این روش

که Poor Responder باقی مانده بودند مشخص شد. از طریق پرسشنامه ابتدا اطلاعات اولیه ثبت و سپس تا دو ماه پیگیری شده و نتایج شامل تعداد فولیکول، تخمک، امبریو، حاملگی شیمیایی و کلینیکی در این پرسشنامه ثبت شد. سپس اطلاعات در محیط کامپیوتری با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و آزمون‌های Chi-Square و Fisher's Exact Test استفاده شد.

نتایج

این بررسی بر روی ۶۱ بیمار نازای Poor-Responder انجام شد. سن بیمارانی بین ۲۰-۴۵ سال بود. بیمارانی به دو گروه سنی ۲۰-۳۴ سال (گروه ۱) و ۳۵-۴۵ سال (گروه ۲) تقسیم شدند. ۴۲ بیمار گروه ۱ و ۱۹ بیمار در گروه ۲ قرار داشتند.

علت نازایی در ۳۹ بیمار Female Factor، در ۱۴ بیمار Male and Female (mix) و در ۸ بیمار علت نازایی ناشناخته بود. بر اساس روش قبلی تحریک تخمدان در بیمارانی که مورد بررسی، ۳۴ بیمار از HMG تنها، ۱۵ بیمار HMG + Bouserelin و ۱۰ بیمار Clomid + HMG استفاده کرده بودند و در ۲ بیمار روش قبلی تحریک تخمدان نامشخص بود (جدول ۱).

همانطور که در جدول (۲) مشاهده می‌شود چون بیماران با سیکل قبلی خودشان که پاسخ مناسب نداده بودند مقایسه شده است، نتیجه آزمون t با عدد ثابت صفر انجام شده که در هر سه مورد اختلاف معنی دار بوده است.

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی حاملگی در دو گروه سنی

وضعیت حاملگی شیمیایی	تعداد	سن زن	تعداد (+)	
			تعداد (+)	درصد (+)
	۴۲	۲۰-۳۴ سال	۱	۲/۴
	۱۹	۳۵-۴۵ سال	۲	۱۰/۵
	۶۱	جمع	۳	۵

(Fisher Exact Test)

همانطور که در جدول (۳) مشاهده می‌شود وضعیت حاملگی در دو گروه سنی از نظر آماری تفاوت معنی داری ندارد.

جدول ۴: میانگین و انحراف معیار تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو در دو گروه سنی بیماران

Pvalue	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه سنی	تعداد فولیکول
۰/۲۰۴	۵/۰۳	۸/۴۸	۴۲	۱	تعداد فولیکول
	۴/۶	۶/۷۴	۱۹	۲	
۰/۲۰۳	۴/۷۱	۴/۹۵	۴۲	۱	تعداد اووسیت
	۲/۴۶	۳/۴۷	۱۹	۲	
۰/۳۹۶	۲/۲۱	۲/۴	۴۲	۱	تعداد امبریو
	۱/۰۸	۱/۹۵	۱۹	۲	

همانطور که در جدول (۴) مشاهده می‌شود تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو در دو گروه سنی بیماران تفاوت معنی داری ندارد.

بحث

مانع از LH Surge خودبخودی شده و پاسخ دهی به فولیکولها میزان باروری و لانه‌گزینی و در نهایت میزان حاملگی به ازای سیکل را افزایش می‌دهد (۲۰۳ و ۲۰۴).

بر اساس گزارش World Collaboration در مورد IVF در سال ۱۹۹۵ شایعترین رژیم تحریک تخمک گذاری تجویز توأم آگونیستهای GnRH و گنادوتروپینها بوده است. نکته مهم، توجه به این مطلب است که درمان توأم شامل دو بخش مجزا یعنی مهار هیپوفیز و تحریک تخمک گذاری می‌باشد. هر جزء اثرات مثبت خاص و یا اثرات نامطلوبی داشته و فقط مجموعه تمامی این عوامل است که منجر به نتیجه نهایی مطلوب می‌گردد (۱۱). اغلب

نامشخص	۲	۳/۳
جمع	۶۱	۱۰۰

همانطور که در جدول (۱) مشاهده می‌شود اکثر بیماران در سیکل قبل، از HMG تنها استفاده کرده بودند.

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو به دست آمده با سیکل / سیکل‌های قبلی خود بیمار

Pvalue	انحراف معیار	میانگین سیکل	تعداد فولیکول
۰/۰۰۰	۴/۹۳	۷/۹۳	تعداد فولیکول
۰/۰۰۰	۴/۱۸	۴/۴۹	تعداد اووسیت
۰/۰۰۰	۱/۹۳	۲/۲۶	تعداد امبریو

* تعداد نمونه ۶۱ نفر بوده است.

گرچه اولین مورد موفقیت آمیز IVF به دنبال کنترل دقیق یک سیکل معمولی حاصل گردید ولی در حال حاضر اغلب برنامه‌های IVF از تحریک تخمک گذاری جهت تحریک و رشد فولیکولهای متعدد استفاده می‌کنند. استفاده از گنادوتروپینها با یا بدون کلومیفن سترات با شیوع نسبتاً بالای LH Surge زودرس (۲۵-۵۰٪) همراه است. در سال ۱۹۸۴ برای اولین بار استفاده از بوسرلین همراه با HMG در تحریک تخمک گذاری سیکل درمانی IVF گزارش گردید. از آن زمان به بعد گزارشات متعدد نشان دادند که استفاده از آگونیستهای GnRH

مقایسه با سیکل قبلی خودشان تفاوت معنی داری را نشان داد و این نشان می‌دهد که _____ روش میکرودوز در بیمارانی که با روشهای معمول GnRH-a+HMG فولیکول مناسبی رشد نکرده است می‌تواند باعث رشد فولیکول، به دست آمدن اووسیت و تشکیل امبریو شود.

نتایج ما نشان داد که پاسخ بیماران Poor- Responder به روش میکرودوز به سن بیمار بستگی ندارد چون در دو گروه سنی بیماران مورد مطالعه، تعداد فولیکول، اووسیت و امبریو با هم تفاوتی نداشتند و نتیجه حاملگی در این دو گروه نیز اختلاف معنی داری نداشت. در روش میکرودوز میزان endogenous FSH ای که در ابتدای فاز فولیکولار ترشح می‌شود بیشتر است و این در حالی است که همزمان با آن افزایش مضر آندروژن‌ها را نداریم و این می‌تواند دلیلی بر افزایش موفقیت با این روش باشد^(۱۲). اما به هر حال علت اصلی افزایش پاسخ دهی این روش مشخص نیست. تجویز GnRH-a در فاز لوتال در بیماران Poor-Responder ممکن است باعث Down-regulation بیشتر گنادوتروپین‌ها و در نتیجه مهار پاسخ تخمدان به گونادوتروپین‌های خارجی شود در حالی که روش معمول Flare regimen باعث افزایش ترشح گنادوتروپین‌های داخلی می‌شود و از ایجاد LH Surge خودبخودی جلوگیری می‌کند^(۱۴ و ۱۵).

نتیجه گیری و پیشنهادات

استفاده از روش میکرودوز GnRH-a در بیماران کاندید IVF. استفاده از روش میکرودوز GnRH-a برای تحریک تخمدان در بیمارانی که به روش‌های دیگر Controlled ovarian hyperstimulation پاسخ مناسبی نداده و کاندید IVF هستند می‌تواند باعث رشد فولیکول، اووسیت و تشکیل امبریو و در عده‌ای از آنها منجر به حاملگی شود و استفاده از روش فوق در این گروه از بیماران پیشنهاد می‌شود.

بررسی‌های اولیه ای که در زمینه رژیم درمانی توأم این دو دارو انجام گرفته، بیشتر بر روی زنانی بوده که طبق تعریف به آنها پاسخ دهنده ضعیف اطلاق می‌گردد، ولی به سرعت این روش درمانی گسترش یافت و تمام بیمارانی را که وارد سیکلهای درمانی IVF شدند را شامل گردید. با توجه به این موضوع در مورد مزیت استفاده از آگونیستهای GnRH در بیماران با پاسخ تخمدانی ضعیف و غیرطبیعی با گنادوتروپین به تنهایی یا توأم با کلومیفن سترات در سیکلهای قبلی، هیچ شک و تردیدی وجود ندارد^(۱۶). GnRH-a ها را می‌توان به دو روش در فاز فولیکولار و فاز لوتال سیکل قاعدگی تجویز کرد. بعضی از محققین ادعا می‌کنند که استفاده از GnRH-a در فاز فولیکولار همراه با کاهش باروری، بدتر شدن کیفیت جنین، کاهش تعداد فولیکولها و افزایش شانس سقط و کاهش میزان حاملگی می‌شود^(۸ و ۹). ولی برعکس محققین دیگر مشاهده کردند که استفاده از GnRH-a در فاز فولیکولار یا لوتال نتایج کلینیکی مشابهی را به دست می‌آورد^(۷ و ۱۰). نظرات ضد و نقیضی در مورد استفاده از میکرودوز GnRH-a در بیمارانی که سابقه Poor-Response به پروتکل GnRH-a + Gonadotropin داشتند وجود دارد. طبق مطالعه ای که در سال ۱۹۹۹ توسط Leondires انجام شد، به یک گروه از بیماران GnRH-a با دوز معمول داده شد و گروه دیگر از روش میکرودوز استفاده کردند. میزان حاملگی در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت ولی میزان ابطال Cancellation در گروه میکرودوز بیشتر بود^(۴).

مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۸ توسط Surrey انجام شد. بیماران Poor-Responder که کاندید IVF بودند به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول به مدت ۲۱ روز Low dose OCP و از روز سوم سیکل Leuprolide Acetate= 40µg S.C.BID و از روز پنجم سیکل HMG تجویز شد و به گروه دوم روش پروتکل درازمدت GnRH-a دادند. طبق نتایج بدست آمده، میزان حاملگی در گروه اول بیشتر از گروه دوم بود و Cancellation در گروه اول کمتر از گروه دوم بود^(۱۴).

در بررسی ما تمام بیماران Poor-Responder را که GnRH-a را به صورت میکرودوز داده بودیم تعداد فولیکول، اووسیت و امبریوی بدست آمده در

References

- 1- Porter R., Smith W., Craft & et al. **Induction of ovulation for in vitro fertilization using buserelin and gonadotropins** . Lancet 1984; 1284-5 .
- 2- Droesch K, Muasher SJ, Brzyski RG & et al . **Value of suppression with a gonadotropin stimulation for in vitro fertilization** . Fertil Steril., 1989; 51:292-7 .
- 3- Hughes EG-Fedorkow D.M, Daya S & et al. **The routine use of gonadotropin – releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intra fallopian transfer: A meta-analysis of randomized controlled trials**. Fertil Steril 1992;58:888-96 .
- 4- Leondires MP., Escalpes M., Segars JH. & et al. **Microdose follicular phase gonadotropin – releasing hormone agonist (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization** . Fertil Steril 1999 Dec.; 72(6): 1018-28.
- 5-Filicori M., Flamignic. Cognigni G & et al. **Comparison of the suppressive capacity of different depot gonadotropin – releasing hormone analogs in women**. J Clin Endocrinol Metab 1993 Jul.; 77(1) : 130-3 .
- 6-Balash J., Jove IC., Moreno V. & et al. **The comparison of two gonadotropin – releasing hormone agonists in an in vitro fertilization program**. Fertil Steril 1992 Nov.; 58(5) : 991-4 .
- 7-Garcia JE., Padilla SL., Bayati J & et al . **Follicular phase gonadotropin – releasing hormone agonist and human gonadotropins: A better alternative for ovulation induction in vitro fertilization**. Fertil Steril 1990; 53: 302-5.
- 8-Filicori M., Flamingni C., Cognigni GE & et al. **Different gonadotropin and Leuprorelin ovulation induction regimens markedly affects follicular fluid hormone levels and folliculogenesis** . Fertil Steril 1996; 65: 387-93.
- 9-Tan SL., Kingsland C., Campbell S & et al. **The long protocol of administration of gonadotropin – releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization** . Fertil Steril 1992; 57: 810-4.
- 10-U., Irvine S., Hamilton M., Acharya & et al. **Prospective study of short and ultrashort regimens of gonadotropin – releasing hormone agonist in an in vitro fertilization program**. Fertil Steril 1992; 58 : 1169 –73 .
- 11-Surrey ES., Scholleratt WB: **Evaluation strategies for improving ovarian response of the poor-responder under going assisted reproductive techniques**. Fertil Steril 2000 Apr; 73(4): 667-76.
- 12-Scott RT., Navot D. **Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin – releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization**. Fertil Steril. 1994; 61 : 880-5 .
- 13-Schoolcraft W., Schlenker T., Gee M & et al. **Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle – stimulating hormone flare. Growth hormone protocol**. Fertil Steril 1997;67:93–7.
- 14-Surrey ES., Bower J., Hill DM & et al . **Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are under going in vitro fertilization**. Fertil Steril 1998; 69: 419-24.
- 15-K. Silverberg, R. Ormand, L. Hansard & et al. **Ultra-Low dose Lupron flare shows promising results for poor IVF responders**. ASRM conference Toronto, Ontario, Canada, September 25-30. 1999.

۱۶- زنوشوم ، هوارد جاکوبز ، کالین هاوس. «درمان ناباروری زنان» دکتر کریم زاده میبدی محمد علی ، دکتر طاهری پناه ربابه. مؤسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده - نشر طیب . ۱۳۷۹-۶۰: ۱۵۵-۹۱ و ۱۸۵ .