

مقایسه دو پروژسترون میکرونیزه (لوتوژل و یوتروژستان) در حمایت از فاز لوتئال در بیماران تحت سیکل IVF

دکتر صدیقه حسینی^۱، دکتر ساغر صالح پور^۲، دکتر لیلا نظری^۳، دکتر نسرين سحرخیز^۴، دکتر مونا اسمی^{*۴}

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار تخصصی گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، استان البرز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۰۹

خلاصه

مقدمه: به منظور حمایت فاز لوتئال به عنوان بخشی اجتناب‌ناپذیر در برنامه‌های IVF از داروهای پروژسترونی مانند لوتوژل و یوتروژستان استفاده می‌شود. یوتروژستان داروی شناخته شده جهت حمایت از فاز لوتئال می‌باشد. هدف از مطالعه این است که با توجه کاهش دسترسی در کشور ایران لوتوژل در صورت اثربخشی و تحمل به عنوان یک پروژسترون میکرونیزه اثربخش جهت حمایت از فاز لوتئال در بیماران تحت IVF استفاده شود.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۹۹-۱۳۹۸ بر روی ۲۰۰ نفر از مراجعین به کلینیک ناباروری بیمارستان طالقانی تهران که تحت IVF قرار گرفتند، انجام شد. افراد به دو گروه مساوی تقسیم شدند که یکی از گروه‌ها تحت درمان با لوتوژل ۲۰۰ میلی‌گرم واژینال و گروه دیگر تحت درمان با یوتروژستان ۲۰۰ میلی‌گرم واژینال از همان روز گرفتن اووسیت قرار گرفتند. میزان اثربخشی، تحمل‌پذیری، بی‌خطر بودن، میزان حاملگی کلینیکی مثبت، میزان حاملگی موفق تا هفته ۱۲ و میزان سقط در دو گروه با هم مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون من‌ویتنی، کای‌دو و آزمون لوجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان BHCG مثبت در گروه‌های لوتوژل ۲۲٪ و یوتروژستان ۲۳٪ بود که تفاوت معناداری نداشتند (p=۰/۸۶۶). میزان بارداری بر اساس سونوگرافی FHR مثبت در گروه لوتوژل ۱۸٪ و یوتروژستان ۲۲٪ بود که تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد (p=۰/۴۸۰). میزان بارداری موفق تا ۱۲ هفته برای لوتوژل ۱۳٪ و برای یوتروژستان ۱۵٪ بود که نشان‌دهنده عدم رابطه معنادار بین دو گروه بود (p=۰/۶۸۴). میزان وقوع حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته نیز در هر دو گروه لوتوژل و یوتروژستان ۱۴٪ بود که اختلاف آماری معنادار وجود نداشت (p=۱/۰۰۰).

نتیجه‌گیری: میزان به وجود آمدن BHCG مثبت، بارداری بر اساس سونوگرافی FHR مثبت و بارداری موفق تا ۱۲ هفته در استفاده از دو داروی لوتوژل و یوتروژستان یکسان بود. همچنین در میزان بروز عوارض تفاوتی مشاهده نشد. به همین دلیل می‌توان از هر کدام از این داروها برای حمایت فاز لوتئال در بیماران تحت IVF استفاده کرد.

کلمات کلیدی: حمایت فاز لوتئال، لوتوژل، نازایی، یوتروژستان

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مونا اسمی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، استان البرز، ایران. تلفن: ۰۲۶-۳۲۲۲۳۰۲۱؛ پست الکترونیک: esmimona66@gmail.com

دارو اثربخشی و تحمل‌پذیری خوبی توسط بیماران داشته باشد، می‌تواند جایگزین خوبی برای نمونه خارجی خود باشد. هدف از این مطالعه مقایسه میزان اثر این دو دارو بر روی حمایت از فاز لوتئال در بیماران تحت IVF شامل میزان بارداری شیمیایی، میزان بارداری بالینی، میزان حاملگی موفق تا هفته ۱۲ بارداری، میزان حاملگی موفق پس از ۲۰ هفته و بررسی عوارض این دو دارو و میزان تحمل این دارو توسط بیماران می‌باشد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده از مهر ماه سال ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۸ بر روی ۲۰۰ زن با مشکل نازایی مراجعه‌کننده به بیمارستان طالقانی تهران که همگی کاندید IVF به‌روش fresh بودند، انجام شد. پروتکل‌ها توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران مورد تأیید قرار گرفت (کد اخلاق: ir.sbmu.msp.rec.1397.98). معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بین ۴۰-۱۸ سال، شاخص توده بدنی زیر ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع، داشتن کمتر از ۳ مرتبه دریافت ART، FSH افراد کمتر از ۱۵، داشتن فضای مناسب رحمی و نداشتن پاتولوژی آندومتری قابل مشاهده بود. بیماران با فیبروئید یا پولیپ بزرگ‌تر از ۱ سانتی‌متر، اندومتریوز مرحله ۳ و ۴، هیدروسالپنکس درمان نشده و سابقه سندرم تحریک بیش از حد تخمدان از مطالعه خارج شدند. با توجه به مطالعات مشابه و با استفاده از فرمول مقایسه نسبت با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵٪ و نوع دوم ۲۰٪ و توان مطالعه ۸۰٪، حجم نمونه ۲۱۴ نفر در نظر گرفته شد و افراد در دو گروه مساوی تقسیم شدند (۱۱). پیامد مورد بررسی میزان بارداری شیمیایی، میزان حاملگی بالینی، ادامه بارداری تا پس از ۱۲ هفته، میزان بارداری پس از ۲۰ هفته، میزان سقط و میزان بارداری خارج از رحمی و وجود عوارض از جمله (حساسیت به دارو، خارش، سوزش واژینال، اریتم واژینال، یبوست و خونریزی واژینال) بود (۱۱). تصادفی‌سازی نیز بر اساس بلوک تصادفی با سایز ۲

مقدمه

طبق آمار منتشره از ثبت تولید مثل با فن‌آوری کمک باروری (NRAR)^۱ نیاز به روش‌های کمک باروری ART^۲ رو به افزایش است (۱). در این روش بعد از تخمک‌برداری از فولیکول‌های متعدد، چندین کورپوس لوتئوم همزمان رشد می‌کنند که باعث افزایش سطح استروژن و پروژسترون در ابتدای فاز لوتئال می‌شود که این افزایش باعث سرکوب ترشح LH می‌شود و این مکانیسم، خود آغازگر لوتولیز زودرس می‌شود (۲، ۳).

نقص فاز لوتئال در مصرف هر دو نوع داروی GnRH آگونیست و آنتاگونیست در پروسه IVF مشاهده شده است (۴). به‌همین جهت حمایت از فاز لوتئال برای کمک به دوام کورپوس لوتئوم و کاهش میزان از دست رفتن بارداری، فرآیندی اجتناب‌ناپذیر در سیکل‌های IVF/ICSI می‌باشد که درمان اصلی آن استفاده از پروژسترون است (۴-۶). با توجه به عوارض فرم عضلانی پروژسترون و میزان مساوی بارداری بین فرم عضلانی و واژینال، استفاده از فرم واژینال این دارو در حال حاضر مناسب‌ترین درمان می‌باشد (۷).

یوتروژستان یک پروژسترون میکرونیزه است که به‌صورت خوراکی و واژینال استفاده می‌شود و دارای فرم ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. بعد از مصرف وارد پدیده گذر کبدی می‌شود، به‌همین جهت تنها ۱۰٪ ماده بیواکتیو در جریان خون باقی می‌ماند، که تنها در پاریس و فرانسه تولید می‌شود. لوتوزل برند ایرانی داروی Endometrin (جدیدترین پروژسترون میکرونیزه واژینال که توسط FDA تأیید شده) است که در دو دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرمی وجود دارد و علاوه بر این تنوع دوز، در ترشحات واژن به شکل پودر تبدیل شده، به‌همین دلیل به‌راحتی توسط سلول‌های اپی‌تلیوم واژن جذب می‌شود (۸-۱۰).

با توجه به اینکه لوتوزل توسط شرکت‌های ایرانی تولید می‌شود، بیماران دسترسی راحت‌تری به این دارو دارند و از طرف دیگر هزینه این دارو نسبت به یوتروژستان، بسیار پایین‌تر است، به‌همین جهت در صورتی که این

¹ National Reproduction National Registry of Assisted

² Assisted reproduction techniques

وجود عوارض از جمله حساسیت به دارو، خارش، سوزش واژینال، اریتم واژینال، یبوست و خونریزی واژینال توسط درمانگر با سؤال از بیمار پر می‌شد. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرهای پیوسته که توزیع نامتقارن داشتند از آزمون ناپارامتری من‌ویتنی، برای مقایسه متغیرهای بسته‌ای از آزمون کای‌دو و برای بررسی متغیرهای تأثیرگذار بر روی نتایج از آزمون لوجستیک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصل از آنالیز داده‌های ۲۰۰ زن که در دو گروه جداگانه تحت درمان با لوتوزل و یوتروژستان بودند، میانگین سنی هر دو گروه 34 ± 3 سال میانگین شاخص توده بدنی هر دو گروه $24 \pm 2/3$ و کیلوگرم بر متر مربع و میانگین تعداد سال‌های نازایی هر دو گروه 3 ± 1 سال بود که بر اساس آزمون من‌ویتنی دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/968$). میانه برای متغیر FSH برای گروه‌های لوتوزل و یوتروژستان به ترتیب برابر با ۵ و ۶ بود که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، اختلاف معناداری داشت ($p=0/047$); این در حالی است که برای LH به ترتیب ۵ و ۵/۴ بود که اختلاف معناداری مشاهده نشد ($p=0/145$) (جدول ۱).

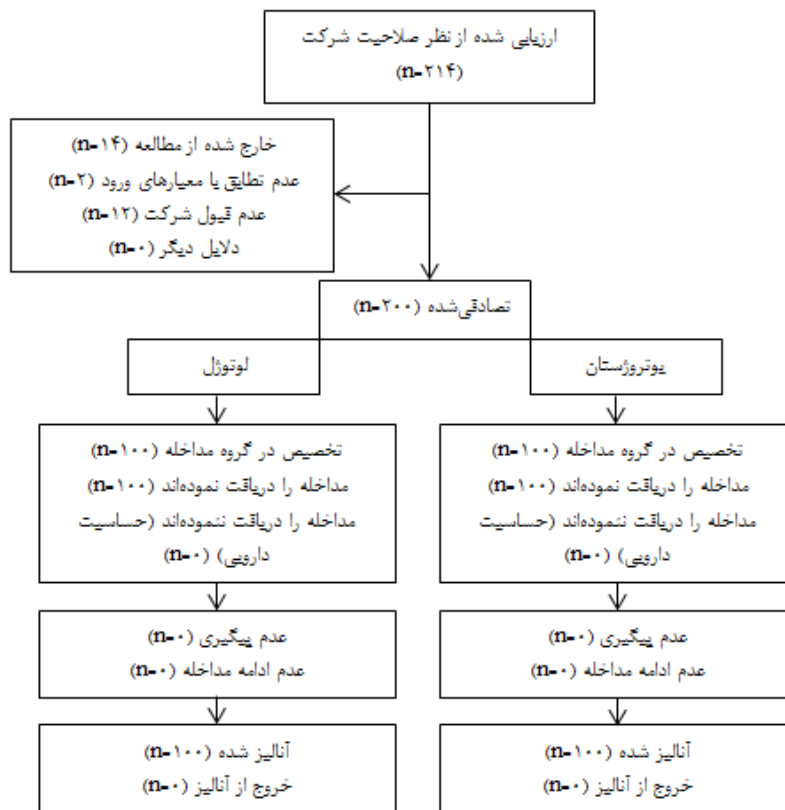
تابع رندم در فایل اکسل انجام شد و به دلیل مسائل اخلاقی، مطالعه بدون پنهان‌سازی صورت گرفت؛ به طوری که هم بیمار و هم درمانگر از نوع داروی مورد استفاده مطلع بودند. روش کار برای هر بیمار توضیح داده شد و رضایت آگاهانه گرفته شد که ۱۴ نفر از بیماران به دلیل عدم قبول شرکت در مطالعه و یا نداشتن شرایط ورود، از مطالعه خارج شدند و بیماران در دو دسته ۱۰۰ نفره مورد بررسی قرار گرفتند.

نحوه حمایت از فاز لوتئال برای سیکل‌ها از GNRH آنتاگونیست استفاده شد. جهت تحریک تخمدان بر اساس سن، رزرو تخمدانی و سابقه قبلی پاسخ به درمان از FSH ریکامیننت استفاده شد. در بیماران BHCG مثبت تا ۱۲ هفتگی این دارو ادامه پیدا کرد. تمام بیماران سیکل IVF fresh را دریافت کردند. از همان روز برداشتن اووسیت، برای بیمار پروژسترون واژینال جهت حمایت از فاز لوتئال شروع شد. به یک گروه لوتوزل به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم واژینال برای ۳ بار در روز و به گروه دیگر یوتروژستان به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم واژینال برای ۳ بار در روز داده شد (۱۲).

نتایج بارداری بر اساس میزان بارداری شیمیایی (مثبت شدن BHCG)، میزان حاملگی بالینی (با بررسی وجود ضربان قلب جنین در هفته ۶-۷ حاملگی توسط سونوگرافی ترانس واژینال)، ادامه بارداری تا پس از ۱۲ هفته، میزان بارداری پس از ۲۰ هفته، میزان سقط و میزان بارداری خارج از رحمی بررسی شدند. در هر بار مراجعه بیماران، پرسشنامه‌ای مبنی بر وجود یا عدم

جدول ۱- مقادیر میانه به دست آمده از آزمون من‌ویتنی

سطح معنی‌داری	یوتروژستان		لوتوزل		
	چارک اول- سوم	میانه	چارک اول- سوم	میانه	
۰/۶۹۶	۳۰/۵-۳۷	۳۴	۳۱-۳۷	۳۴	توزیع سنی
۰/۶۵۴	۲۲-۲۷	۲۴	۲۲-۲۷	۲۴	شاخص توده بدنی
۰/۹۶۸	۲-۵	۳	۳-۵	۳	سال‌های نازایی
۰/۰۴۷	۴-۸	۶	۴-۷	۵	میزان FSH
۰/۱۴۵	۳/۳-۷	۴/۵	۴-۶	۵	میزان LH



نمودار ۱- نمودار کانسورت مطالعه

گروه‌های لوتوزل ۱۸ مورد (۱۸٪) و یوتروژستان ۲۲ مورد (۲۲٪) بود که تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/480$). در دو گروه لوتوزل و یوتروژستان به ترتیب ۵ مورد (۵٪) و ۷ مورد (۷٪) سقط رخ داد ($p=0/552$) و به ترتیب ۲ مورد (۲٪) از گروه لوتوزل و یک مورد (۱٪) از گروه یوتروژستان دچار از دست دادن بارداری شیمیایی شدند ($p=0/561$). میزان بارداری موفق تا ۱۲ هفته‌گی در گروه لوتوزل ۱۳ مورد (۱۳٪) و برای گروه یوتروژستان ۱۵ مورد (۱۵٪) بود که ارتباط آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/684$) (جدول ۲).

شایع‌ترین علت نازایی در دو گروه لوتوزل و یوتروژستان به ترتیب، فاکتور تخمدانی با ۶۵٪ و ۶۳٪ ($p=0/768$)، سپس فاکتور مردانه با ۴۵٪ و ۵۴٪ ($p=0/203$) و در مرتبه بعد فاکتور لوله‌ای با ۲۴٪ و ۳۲٪ ($p=0/208$) بودند. در گروه‌های لوتوزل و یوتروژستان به ترتیب ۸۱٪ و ۶۹٪ از بیماران سابقه هیچ ART قبلی نداشتند ($p=0/06$).

میزان به وجود آمدن BHCG مثبت در گروه‌های لوتوزل ۲۲ مورد (۲۲٪) و یوتروژستان ۲۳ مورد (۲۳٪) بود که دو گروه تفاوت معناداری نداشتند ($p=0/866$). میزان بارداری بر اساس سونوگرافی FHR مثبت در

جدول ۲- مقادیر OR به دست آمده از مدل‌های لجستیک یک‌متغیره

متغیر	OR	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای OR	سطح معنی‌داری
اثر دارو (لوتوزل به عنوان گروه مرجع)	۱/۱۸	۰/۵۳-۲/۶۳	۰/۶۸۴
سن	۰/۹۰	۰/۸۲-۰/۹۸	۰/۰۲۰
ضخامت اندومتر قبل از القا	۱/۳۲	۰/۶۳-۲/۷۹	۰/۴۵۹
فاکتور تخمدان	۲/۲۸	۰/۸۸-۵/۹۲	۰/۰۹۰
فاکتور مردانه	۰/۷۳	۰/۳۳-۱/۶۴	۰/۴۵۰
فاکتور لوله‌ای	۱/۲۶	۰/۵۳-۲/۹۸	۰/۵۹۹

سوی‌دیگر، با توجه به ($p=0/071$) برای فاکتور تخمدان، با رعایت احتیاط می‌توان گفت که شانس بارداری موفق تا هفته ۱۲ در افرادی که عامل نازایی آنها فاکتور تخمدان بوده است، ۲/۴ برابر افرادی است که عامل نازایی دیگری داشته‌اند (جدول ۳).

بر اساس نتایج مدل لجستیک چندمتغیره (بر اساس مطالعات مشابه، تنها برای اثر سن ارتباط معناداری مشاهده شد ($p=0/019$) که این اثر بیانگر آن است که به ازاء هر سال افزایش سن، شانس بارداری موفق تا هفته ۱۲، ۱۰٪ کاهش می‌یابد (۱۱، ۱۳، ۱۴). از

جدول ۳- مقادیر OR به دست آمده از مدل لجستیک چندمتغیره

متغیر	OR	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای OR	سطح معنی‌داری
اثر دارو (لوتوزل به عنوان گروه مرجع)	۱/۱۹	۰/۵۲-۲/۷۲	۰/۶۷۲
سن	۰/۹۰	۰/۸۲-۰/۹۸	۰/۰۱۹
ضخامت آندومتر قبل از القاء	۱/۱۶	۰/۵۴-۲/۵۰	۰/۶۹۸
فاکتور تخمدان	۲/۴۴	۰/۹۳-۶/۴۵	۰/۰۷۱

داروها در میزان نتیجه از دست رفتن بارداری وجود نداشت ($p=0/737$).

از نظر میزان عوارض دارو، هیچ‌کدام از بیماران دچار حساسیت به دارو نشدند. سایر عوارضی که در بیماران گزارش شد، در جدول ۴ آورده شده است.

میزان وقوع حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته نیز در هر دو گروه لوتوزل و یوتروژستان ۱۴٪ بود که اختلاف آماری معنادار وجود نداشت ($p=1/000$) و در کل میزان از دست رفتن بارداری در گروه‌های لوتوزل و یوتروژستان به ترتیب ۷۸ مورد (۷۸٪) و ۷۶ مورد (۷۶٪) بود که تفاوت آماری معناداری بین استفاده از هر کدام از این

جدول ۴- بررسی شیوع عوارض دارویی در بیماران

متغیر	گروه	لوتوزل تعداد (درصد)	یوتروژستان تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری
خارش و سوزش	۲ (۲)	۰ (۰)	۰/۶۷۳ (NS)	
یبوست	۶ (۶)	۴ (۴)	۰/۵۷۲ (NS)	
اسهال	۱ (۱)	۰ (۰)	۰/۵۶۲ (NS)	
خونریزی واژینال	۲۴ (۲۴)	۱۹ (۱۹)	۰/۷۱۲ (NS)	

اگر عامل نازایی، فاکتور تخمدانی باشد، شانس بارداری تا هفته ۱۲ این افراد ۲/۴ برابر سایر افراد است.

در مطالعه خادم و همکاران (۲۰۱۱) که به مقایسه اثر دو شکل شیاف پروژسترون و فرم عضلانی آن پرداختند، حساسیت عمومی در فرم واژینال آن در ۱/۱۸٪ موارد وجود داشت، در حالی که در فرم عضلانی آن ۱۶/۵٪ خارش، ۶/۴٪ کهیر، ۱/۱۸٪ آبرسه و ۶/۴٪ خونریزی زیرجلدی و اکیموز مشاهده شد. در مطالعه حاضر در فرم یوتروژستان، یبوست در ۴٪ و خونریزی واژینال در ۱۹٪ مشاهده شد که این عوارض در فرم لوتوزل بیشتر بود؛ به طوری که یبوست در ۶٪ و خونریزی واژینال در ۲۴٪ موارد وجود داشت که با نتایج مطالعه خادم مشابه بود. البته قابل ذکر است که

بحث

در مطالعه حاضر که با هدف مقایسه اثر لوتوزل با یوتروژستان بر روی حمایت از فاز لوتئال در بیماران تحت IVF در دو گروه درمان با لوتوزل و یوتروژستان انجام شد؛ تفاوتی در مصرف دارای لوتوزل با داروی جایگزین یوتروژستان در میزان به وجود آمدن BHCG مثبت، میزان به وجود آمدن بارداری بر اساس سونوگرافی FHR مثبت، میزان بارداری موفق تا ۱۲ هفتگی و میزان وقوع حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته وجود نداشت. همچنین سن به عنوان متغیر مستقل بر روی میزان بارداری موفق تا ۱۲ هفتگی مرتبط بود؛ به طوری که به ازاء هر سال افزایش سن، شانس بارداری موفق تا هفته ۱۲، ۱۰٪ کاهش پیدا می‌کرد. همچنین

Freeze و در مطالعه حاضر از نوع fresh استفاده شده بود.

در مطالعه سیمونیک و همکاران (۲۰۰۷) که دو داروی Crinone و utrogestan واژینال برای بیماران زیر ۳۷ سال تحت IVF تجویز شد، میزان بارداری شیمیایی در دو گروه یکسان بود، ولی میزان مقبولیت و تحمل Crinone بهتر بود (۱۷). در مطالعه حاضر ۶٪ بیماران گروه لوتوزل و ۴٪ گروه یوتروژستان دچار یبوست شدند. همچنین ۲٪ مصرف‌کنندگان لوتوزل و ۱٪ مصرف‌کنندگان یوتروژستان دچار خارش شدند، ولی تفاوت معناداری از نظر آماری مشاهده نشد.

در مطالعه مارینو و همکاران (۲۰۰۴) که فرم واژینال یوتروژستان برای زنان با تهدید به سقط در سه ماهه اول به‌طور میانگین برای ۲۱ روز تجویز شده بود، عوارضی به‌جز سردرد مختصر و گیجی مشاهده نشد که نتایج مشابهی هم در مطالعه حاضر وجود داشت؛ به‌طوری‌که تنها ۴٪ دچار یبوست و ۱٪ دچار خارش شدند. بنابراین می‌توان از این دارو برای حمایت فاز لوتئال استفاده کرد (۸).

از محدودیت‌های این مطالعه این بود که با توجه به تفاوت نوع فاکتور نازایی و شرایط دموگرافیک، دو گروه به‌طور کامل نمی‌توانستند شرایط یکسانی جهت مقایسه داشته باشند. با توجه به اینکه مرکز بیمارستان طالقانی جزء مراکز ریفرال است، بیماران با کاهش ذخیره تخمدان شدید و سن بالا فراوانی بیشتری داشتند که باعث تأثیر بر روی نتایج شده است.

با توجه به اینکه این مطالعه، اولین بررسی در زمینه استفاده از داروی لوتوزل است، توصیه می‌شود مطالعات متعدد و گسترده‌تری با تعداد بیماران بیشتر در زمینه کارآمدی و همچنین بررسی میزان بروز عوارض و میزان رضایت‌مندی بیماران در استفاده از این دارو انجام شود.

نتیجه‌گیری

میزان به‌وجود آمدن BHCG مثبت، میزان به‌وجود آمدن بارداری براساس سونوگرافی FHR مثبت، میزان بارداری موفق تا ۱۲ هفتگی و میزان وقوع حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته در استفاده از دو داروی لوتوزل و یوتروژستان که سال‌هاست به‌عنوان داروی حمایت فاز لوتئال استفاده

در مطالعه خادم از دوز ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه استفاده شده بود، درحالی‌که در مطالعه حاضر دوز ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه تجویز شده بود (۱۵).

در مطالعه پالی و همکاران (۱۹۹۶) که دو داروی Crinone با دوز ۹۰ میلی‌گرم به‌صورت واژینال و utrogestan با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم خوراکی برای دو گروه از بیماران تجویز شده بود، میزان بارداری در دو گروه در روزهای ۱۲، ۳۰ و ۹۰ و میزان سقط خودبه‌خودی، میزان زایمان و تولد زنده تفاوتی نداشت (۱۶). در مطالعه میچنوا و همکاران (۲۰۱۷) نیز این دو دارو را با هم مقایسه کرده بودند، با این تفاوت که دوز تجویزی یوتروژستان ۶۰۰ میلی‌گرم بود و از فرم واژینال استفاده شده بود که مشابه با مطالعه حاضر بود (۱۱). در مطالعه میچنوا و همکاران (۲۰۱۷) میزان بارداری مثبت بر اساس ضربان قلب ۵۴/۷٪، میزان بارداری با سن حداقل ۱۲ و ۲۰ هفته ۵۲/۸٪ گزارش شد. در مطالعه حاضر فرم واژینال یوتروژستان استفاده شده بود و با داروی لوتوزل مقایسه شده بود. همچنین شیوع فاکتورهای ناباروری در دو مطالعه متفاوت بود؛ به گونه‌ای که در مطالعه حاضر بیشترین علت مربوط به فاکتور تخمدانی (۶۳٪) بود، درحالی‌که در مطالعه میچنوا و همکاران (۲۰۱۷) مربوط به فاکتورهای مردانه (۳۷/۹٪) بود و فاکتورهای تخمدانی تنها در ۱۲/۱٪ موارد مشاهده شده بود که می‌تواند خود باعث این موضوع شده باشد که میزان موفقیت بارداری براساس FHR و حاملگی بالای ۲۰ هفته در مطالعه حاضر کمتر از مطالعه مشابه بوده است (۱۱).

در مطالعه ژو و همکاران (۲۰۱۷) که دو دوز متفاوت ۱۰۰ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم داروی utrogestan در حمایت فاز لوتئال در بیماران تحت ivf/icsi بررسی شد، میزان حاملگی شیمیایی و میزان لانه‌گزینی مناسب در هر دو گروه یکسان بود و میزان سقط در دو گروه ۲/۵٪ و ۷/۵٪ گزارش شد (۱۳). در مطالعه حاضر نیز یوتروژستان با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم استفاده شد که میزان از دست دادن بارداری برای یوتروژستان ۷٪ گزارش شد که با مطالعه مذکور مشابه بود. البته قابل ذکر است که در مطالعه مشابه از روش

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام اساتید محترم و همکاران محترم بخش نازایی بیمارستان طالقانی تهران تشکر و قدردانی می‌شود.

می‌شود، یکسان بود. همچنین در میزان بروز عوارض تفاوتی مشاهده نشد، لذا می‌توان از داروی لوتوزل با توجه به ارزان قیمت‌تر بودن نسبت به داروی مشابه و همچنین در دسترس بودن این دارو، در مراکز نازایی به منظور حمایت فاز لوتئال استفاده کرد.

منابع

1. European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 2017; 32(10):1957-73.
2. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2003; 14(5):236-42.
3. Toner JP. The luteal phase: luteal support protocols. In Gardner DK, Weissman A, Howles CM, eds. *Textbook of assisted reproductive techniques*. 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2004. p. 639-650.
4. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, Tzioras S, Badawy A, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 2010; 94(6):2083-7.
5. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Human Reproduction Update* 2007; 13(6):581-90.
6. Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH. Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. *Reproductive biomedicine online* 2014; 29:S1-4.
7. Hild-Petito S, Fazleabas AT. Expression of steroid receptors and steroidogenic enzymes in the baboon (*Papio anubis*) corpus luteum during the menstrual cycle and early pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(3):955-62.
8. Marinov B, Petkova S, Dukovski A, Georgiev G, Garnizov T, Manchev V, et al. Utrogestan and high risk pregnancy. *Akusherstvo i ginekologija* 2004; 43(5):22-4.
9. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, Ashkenazi J, Magazanik A, Homburg R, et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet. *Human Reproduction* 1999; 14(3):606-10.
10. Check JH. Luteal phase support in assisted reproductive technology treatment: focus on endometrin®(progesterone) vaginal insert. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5:403-407.
11. Michnova L, Dostál J, Kudela M, Hamal P, Langová K. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan® and Crinone® 8%. *Biomedical Papers* 2017.
12. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reproductive biomedicine online* 2018; 36(6):630-45.
13. Zhu X, Ye H, Fu Y. Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertility and sterility* 2017; 107(2):379-86.
14. Shiba R, Kinutani M, Okano S, Kawano R, Kikkawa Y. Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Reproductive medicine and biology* 2020; 19(1):42-9.
15. Khadem N, Mousavifar N, Bonakdar F, Baradaran Rafie N. A comparative study of intramuscular oil progesterone injection and suppository progesterone for luteal phase support in patients undergoing IUI csycles. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011; 13(6):1-5.
16. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, Nicollet B, Prada Y, et al. Endocrinology: Luteal support after in-vitro fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. *Human Reproduction* 1996; 11(10):2085-9.
17. Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril* 2007; 88(1):254-8.