

# مقایسه $\alpha$ -17-هیدروکسی پروژسترون کاپروات با پروژسترون روغنی در حمایت از فازلوتئال در سیکل‌های تلقیح داخل رحمی اسپرم

نیره خادم (M.D.)<sup>۱</sup>، معصومه انبارلوئی (M.D.)<sup>۱</sup>

۱- گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی مشهد، مشهد، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** حمایت فاز لوتئال در بیماران تحریک تخمک‌گذاری شده و IUI هنوز در بعضی از مراکز بطور روتین انجام می‌شود. هدف از این مطالعه، مقایسه اثر پروژسترون روغنی با  $\alpha$ -17-هیدروکسی پروژسترون برای حمایت فازلوتئال در این بیماران بود.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی، ۱۶۲ بیمار که در مرکز درمان ناباروری منتصریه مشهد در سال ۸۵-۱۳۸۴ تحریک تخمک‌گذاری و IUI شده بودند به طور تصادفی تحت درمان با  $\alpha$ -17-هیدروکسی پروژسترون کاپروات ( $200\text{ mg}$ ، عضلانی، هفته‌ای یک بار) یا پروژسترون روغنی ( $50\text{ mg}$ ، عضلانی، روزانه) تا زمان اندازه‌گیری BHCG سرم قرار گرفتند. سپس در بیمارانی که  $\beta$ -hCG آنها مثبت بود، این درمان تا هفته ۱۲ بارداری ادامه یافت. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری  $t$ ،  $\chi^2$  و دقیق فیشر انجام شد و  $p$ -value در سطح کمتر از  $0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**نتایج:** نتیجه IUI در دو گروه تحت مطالعه مقایسه شد. اختلاف معنی‌داری در پیامد بارداری در پارامترهای تحت بررسی مانند وجود بارداری شیمیایی ( $p=0.69$ )، بارداری بالینی ( $p=0.3$ ) و ادامه بارداری تا هفته ۲۰ ( $p=0.831$ ) بدست نیامد؛ در حالیکه عوارض ناشی از تحریک تخمک‌گذاری، IUI و بارداری و به طور معنی‌داری در گروه  $\alpha$ -17-هیدروکسی پروژسترون کمتر ( $p=0.002$ ) و رضایتمندی بیماران در این گروه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ( $p=0.003$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه تأیید می‌کند که استفاده از  $\alpha$ -17-هیدروکسی پروژسترون برای حمایت فاز لوتئال در بیماران تحریک تخمک‌گذاری شده و IUI با اندازه پروژسترون روغنی روزانه موثر است و میتواند جایگزین آن گردد. اگرچه مطالعات بیشتری برای این جایگزینی لازم است.

**کلید واژگان:**  $\alpha$ -17-هیدروکسی پروژسترون کاپروات، پروژسترون روغنی، پروژسترون طبیعی، تلقیح داخل رحمی اسپرم، سیکل حمایت، فازلوتئال.

مسئول مکاتبه: دکتر نیره خادم، بخش زنان، بیمارستان امام رضا، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: khademn@mums.ac.ir

## زمینه و هدف

برای ایجاد بارداری به وجود اندومتر دارای فاز پرولیفراتیو و سپس فازلوتئال نیاز است. تکامل اندومتر در فاز فولیکولر توسط استرادیول تولید شده از تخمدانها، صورت می‌گیرد. سپس اندومتر ضخیم و اکوژن می‌شود و توانایی پذیرش جنین را پیدا می‌کند که در این مرحله وجود پروژسترون الزامی است (۱،۲).

امروزه حمایت از فازلوتئال در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری و IUI<sup>۱</sup> اکثراً توسط فرآورده‌های پروژسترونی انجام می‌شود که میزان بارداری را بالا برده و شانس سقط را کاهش می‌دهد (۲). پروژسترون را می‌توان به صورت خوراکی، عضلانی یا واژینال تجویز نمود (۳). البته در رابطه با انتخاب بهترین نوع پروژسترون در مطالعات مختلف و بین صاحب‌نظران اختلاف نظر وجود دارد (۴). در بعضی مطالعات تجویز نوع واژینال به علت بالا بودن سطح پروژسترون در بافت اندومتر نسبت به انواع دیگر ارجح شناخته شده است (۳)؛ ولی طبق بعضی مطالعات دیگر تجویز پروژسترون واژینال یا خوراکی به‌طور معنی‌داری با شانس لانه‌گزینی کمتر جنین منتقل شده در سیکل‌های IVF<sup>۲</sup> همراه بوده است (۲،۵). چند کارآزمایی‌های تصادفی دیگر نیز نشان می‌دهد که تجویز پروژسترون عضلانی بالاترین میزان پروژسترون را در سطح سرمی ایجاد می‌کند و در مقایسه با پروژسترون واژینال با پیامدهای بهتر حاملگی همراه بوده است. البته با توجه به اینکه این دارو باید روزانه تزریق شود که علاوه بر دردناک بودن، گاهی ممکن است منجر به واکنش‌های موضعی یا حتی آبسه‌های استریل گردد (۶)، بعضی پروژسترون طولانی اثر را به عنوان جایگزین پیشنهاد می‌کنند،  $17-\alpha$  هیدروکسی پروژسترون کاپروآت (HPC-17)<sup>۳</sup> از این دسته مشتقات

پروژسترونی است و استریفیه شدن پروژسترون با کاپروئیک اسید باعث طولانی‌تر شدن اثر آن می‌شود. از طرفی این ترکیب دارویی توسط تکنیک‌های معمول سنجش پروژسترون در خون قابل اندازه‌گیری نبوده و این به ما کمک می‌کند که عملکرد کورپوس لوتئوم را در گروه درمان شده نیز بتوانیم ارزیابی کنیم (۷). این ترکیب در درمان سقط‌های تکراری بدون اثرات تراژون و پیشگیری از زایمان پیش از موعد<sup>۴</sup> پیشنهاد شده است (۸،۹).

در مطالعه‌ای توسط Abate و همکاران در سال ۱۹۹۷، نتایج درمان با HPC-17 درصد بالاتری از بارداری را در مقایسه با پروژسترون روغنی در روش‌های کمک باروری به همراه داشت؛ بنابراین آنها استفاده از HPC-17 را برای حمایت فاز لوتئال توصیه کردند (۱۰). در مطالعه Costabile و همکاران نیز اختلافی در نتایج بارداری در حمایت از فاز لوتئال با HPC-17 یا پروژسترون روغنی در سیکل‌های IVF مشاهده نشد و در نتیجه آنها نیز توصیه به جایگزینی HPC-17 به جای پروژسترون روغنی نمودند (۸).

اما با توجه به اینکه طبق بررسی‌های به عمل آمده، در ایران مطالعه‌ای روی این دارو انجام نشده است و در سایر مطالعات خارج از کشور هم برای جایگزینی آن مطالعات وسیعتری را لازم دانسته‌اند، مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر HPC 17 با پروژسترون روغنی که در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری و IUI توسط بعضی از مراکز مورد استفاده قرار می‌گیرد انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که پس از اخذ موافقت‌نامه کمیته منطقه‌ای اخلاق در پژوهش‌های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، کلیه مراجعه‌کنندگان برای

1- Intrauterine Insemination

2- In Vitro Fertilization

3-  $17-\alpha$ - Hydroxyprogesterone Caproate

4- Preterm

درمان ناباروری به مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد از شهریور ۱۳۸۴ تا مهر ماه ۱۳۸۵ بودند که در این مرکز کاندیدای تحریک تخمک‌گذاری و IUI شدند. معیارهای ورود به مطالعه سن کمتر از ۴۰ سال، مدت ناباروری کمتر از ۱۰ سال، داشتن رحم طبیعی و لوله‌های فالوپ باز بود. اسپرم تزریقی همسر در تمام نمونه‌های مطالعه پس از آماده‌سازی اسپرم بیشتر از ۱۰ میلیون در میلی لیتر بود.

نوع و علت ناباروری با استفاده از شرح حال، معاینه و آزمایش‌های درخواستی، مشخص و در پرسشنامه‌های مربوطه ثبت شد. حجم نمونه با اطمینان ۹۵٪ برای هر گروه درمانی ۸۱ بیمار به دست آمد و نمونه‌های واجد شرایط وارد سیکل تحریک تخمک‌گذاری (با کلومیفن) و IUI شدند. این افراد در روز دوم یا سوم سیکل قاعدگی تحت بررسی سونوگرافی ترانس واژینال (دستگاه هیتاچی EUB405 با فرکانس 6.5 MHz ساخت کشور ژاپن) قرار گرفتند و در صورتیکه ضخامت اندومتر کمتر از ۶mm و فولیکول‌های تخمدان کمتر از ۱۰mm بود، قرص کلومیفن سیترات به میزان روزانه ۱۰۰mg در روزهای ۳-۷ سیکل قاعدگی برای فرد تجویز و در روز ۱۲ سیکل مجدداً تحت سونوگرافی واژینال قرار می‌گرفتند و در صورت بالغ شدن حداقل یک فولیکول (رسیدن قطر فولیکول غالب به ۲۰-۱۸mm)، آمپول hCG (۵۰۰۰IU، عضلانی) تجویز می‌شد و ۳۶-۳۴ ساعت بعد بیماران برای انجام IUI مراجعه می‌کردند. در این مرحله بیماران که این شرایط را نداشتند از مطالعه خارج می‌شدند. بعد از انجام IUI که با کاتتر والاس (SIMS, England) و آماده‌سازی اسپرم به روش گرایان غلظتی با استفاده از محلول Pure sperm ساخت شرکت Nidacon Sweden انجام شد، در این مرحله بیماران به طور تصادفی (به تفکیک زوج و فرد بودن شماره پرونده بیماران) به دو گروه درمانی

اختصاص داده شدند و شیوه تخصیص مساوی تا رسیدن به حجم نمونه مورد نیاز ادامه یافت. به گروه اول 17-HPC (با نام تجاری پرولوتون (Schering, Germany)، از روز بعد از IUI به میزان هفته‌ای ۲۵۰mg و برای گروه دیگر پروژسترون روغنی (ایران هورمون، ایران) روزانه ۵۰mg عضلانی تزریق شد. ۱۶ روز بعد از IUI آزمایش  $\beta$ -hCG برای بررسی وقوع بارداری انجام گردید که در صورت افزایش سطح  $\beta$ -hCG سرم به بیش از ۱۰۰mIU/ml به عنوان بارداری شیمیایی<sup>۱</sup> تلقی می‌شد و حمایت فازلوتئال با همان داروی دریافتی ادامه می‌یافت و سونوگرافی واژینال برای بررسی وضعیت جنین در هفته‌های ۷-۶ بارداری انجام می‌شد که در صورت وجود مشاهده جنین زنده به عنوان بارداری بالینی<sup>۲</sup> شناخته می‌شد و در صورت وجود ضربان قلب، حمایت فازلوتئال تا هفته ۱۲ ادامه می‌یافت. کنترل بارداری نیز تا هفته ۲۰ در این مرکز انجام می‌شد و در صورت رسیدن به این حد به عنوان بارداری در حال پیشرفت<sup>۳</sup> در نظر گرفته می‌شد.

رضایتمندی بیماران با استفاده از یک سؤال هنگام ویزیت هفته ۱۲ که بر روی یک مقیاس دیداری صفر تا ۱۰ نمره‌گذاری شده بود (صفر عدم رضایت، کمتر از ۳ رضایت کم، ۳-۶ رضایت متوسط و بالاتر از ۶ رضایت زیاد و ۱۰ رضایت کامل را نشان می‌داد) سنجیده می‌شد.

اطلاعات پس از جمع‌آوری با آزمون‌های آماری  $t$  و دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند و نتایج با  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

از ۱۶۲ واحد پژوهش واجد شرایط ۸۱ مورد با 17-HPC و ۸۱ مورد با پروژسترون روغنی تحت حمایت فاز

1- Chemical pregnancy

2- Clinical pregnancy

3- Ongoing pregnancy

لوتئال قرار گرفتند.

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل آماری به شرح ذیل می باشد: افراد دو گروه درمانی از نظر سن بیمار، سن همسر بیمار، مدت ازدواج، شغل بیمار، شغل همسر بیمار، نوع ناباروری، مدت ناباروری، اقدامات انجام شده قبلی برای ناباروری بیماران، سابقه دیسمنوره، سابقه PMS<sup>۱</sup>، سابقه مقاربت دردناک، سابقه خانوادگی اختلال ناباروری، سابقه مصرف داروهای قبلی، مدت سیکل قاعدگی، سابقه بیماری طبی، سابقه جراحی، سابقه مصرف مواد مخدر در همسر بیمار، میزان مقاربت در هفته، سابقه بارداری قبلی، سابقه گلاکتوره، سابقه هیرسوتیسم، نتایج اسپرموگرام، سطح hCG، FSH روز سوم سیکل، LH روز سوم سیکل، هورمون های تیروئیدی، سطح پرولاکتین و نتیجه لاپاراسکوپی تفاوت معنی داری نداشتند. فقط در مورد سابقه مصرف سیگار در همسر بیماران، تفاوت بین دو گروه معنی دار و مصرف در گروه 17-HPC بیشتر بود ( $p < 0.05$ ).

در رابطه با نوع ناباروری در گروه 17-HPC، ۷۷ نفر (۹۵/۱٪) ناباروری اولیه و ۴ نفر (۴/۹٪) ناباروری ثانویه و در گروه پروژسترون روغنی ۶۹ نفر (۸۵/۲٪) ناباروری اولیه و ۱۲ نفر (۱۴/۸٪) ناباروری ثانویه داشتند.

آزمون دقیق فیشر نشان داد که نوع ناباروری در دو گروه درمانی متفاوت نیست و در رابطه با بقیه عوامل مانند فاکتور ناباروری مردانه، دو گروه اختلاف معنی دار نداشتند. در معاینه صفات ثانویه جنسی، تیروئید، پستان و لگن در همه بیماران طبیعی بود. با توجه به نتایج فوق و با استفاده از آزمون های آماری  $t$ ،  $\chi^2$  و آزمون دقیق فیشر دو گروه درمانی تقریباً معادل هم بودند، در نتیجه مقایسه نتایج بارداری و عوارض آن در دو گروه میسر بود.

در رابطه با نتیجه درمان (جدول ۱) تعداد بارداری شیمیایی در گروه درمانی 17-HPC، ۱۵ نفر و در گروه پروژسترون روغنی ۱۸ نفر سطح  $\beta$ -hCG بیشتر از ۱۰۰ (بارداری شیمیایی مثبت) بعد از انجام IUI داشتند که تفاوت دو گروه درمانی از این نظر معنی دار نبود.

در رابطه با بارداری بالینی، از بین بیمارانی که بارداری شیمیایی مثبت داشتند، در گروه درمانی 17-HPC، ۱۲ نفر (۸۰٪) و در گروه پروژسترون روغنی، ۱۷ نفر (۹۴/۴٪) دارای اکوی جنین با FHR<sup>۲</sup> مثبت (بارداری بالینی) در هفته ۷-۶ بارداری داشتند.

آزمون  $\chi^2$  نشان می دهد که نتیجه وجود بارداری بالینی و وجود FHR در دو گروه معنی دار نیست.

در مورد پیامد بارداری در بین بیمارانی که باردار شدند، در گروه درمانی 17-HPC، ۳ نفر (۲۰٪) دچار سقط شدند. در ۱۲ نفر بارداری بیش از ۲۰ هفته ادامه پیدا کرد. در گروه پروژسترون روغنی، ۴ مورد (۲۲/۲٪) سقط به وقوع پیوست (سه مورد سقط خودبه خودی، یک مورد سقط فراموش شده) و در ۱۴ نفر بارداری بیش از ۲۰ هفته ادامه پیدا کرد. در پیگیری تلفنی و مذاکره با مادران، نوزادان متولد شده در هیچ یک از گروه های درمانی در زمان تولد ظاهراً مشکلی نداشتند.

در مورد پیامد بارداری بیش از ۲۰ هفته بارداری با انجام آزمون  $\chi^2$  تفاوت معنی داری بین دو گروه

جدول ۱- نتیجه درمان در دو گروه دریافت کننده پروژسترون روغنی و 17-HPC در افراد تحت درمان با کلومیفن و IUI در مرکز ناباروری منتصریه مشهد در سال ۸۵-۱۳۸۴

متغیر	17-HPC		پروژسترون روغنی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بارداری شیمیایی	۱۵	۱۸/۵	۱۸	۲۲/۲
بارداری بالینی	۱۲	۸۰	۱۷	۹۴/۴
ادامه بارداری بیش از ۲۰ هفته	۱۲	۸۰	۱۴	۷۷/۸
سقط	۳	۲۰	۴	۲۲/۲

1- Premenstrual syndrome

2- Fetal Heart Rate

مطلق و رضایت کامل از تزریق پروژسترون در هیچکدام از گروهها وجود نداشت.

### بحث

بعضی از مطالعات حمایت از فازلوتئال را در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری و IUI لازم می‌دانند (۱۱). شایع‌ترین نوع پروژسترونی که برای حمایت فازلوتئال استفاده می‌شود تجویز روزانه پروژسترون روغنی است (۱) که با توجه به تعداد تزریق‌های مورد نیاز، واکنش‌های التهابی و احتمال ایجاد آبسه باعث ناراحتی بیمار می‌شود؛ درحالی که 17-HPC به دلیل اینکه پروژسترونی طولانی اثر است، به تعداد کمتری تزریق نیاز دارد و طبق نتایج مطالعه حاضر عوارض حین درمان (حساسیت عمومی، خارش، کهیر) و آبسه در این گروه درمانی به طور معنی‌داری کمتر و رضایت‌مندی بیماران به طور معنی‌داری بیشتر از گروه درمانی پروژسترون روغنی بود، در حالی که نتیجه درمان و پیامد حاملگی در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

نتیجه مطالعه حاضر مشابه نتیجه مطالعه Costabile و همکاران در سال ۲۰۰۱ است که دریافتند تفاوت معنی‌داری در نتایج بین حمایت فازلوتئال توسط 17-HPC با دوز ۳۴۱mg، دو بار در هفته و پروژسترون روغنی (۵۰mg، روزانه، عضلانی) وجود ندارد (۱)؛ البته در مطالعه ما 17-HPC با دوز ۲۵۰mg، یک بار در هفته تجویز شد که موجب کمتر شدن هزینه‌ها و عوارض تزریق گردید.

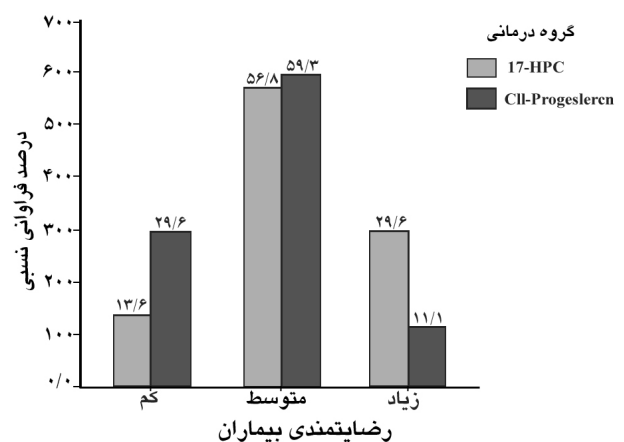
طبق مطالعه Abate و همکاران در سال ۱۹۹۷ میزان بارداری با استفاده از 17-HPC در مقایسه با پروژسترون روزانه بیشتر است؛ البته در آن مطالعه نیز اختلاف معنی‌دار نبوده است (۱۰). در مطالعه Abate و همکاران در سال ۱۹۹۹ در مقایسه اثر 17-HPC با

جدول ۲- مقایسه عوارض دارویی پروژسترون مصرفی در دو گروه تحت درمان با کلومیفن و IUI در مرکز ناباروری منتصریه مشهد در سال ۸۵-۱۳۸۴

عوارض درمان	گروه درمانی			
	17-HPC		پروژسترون روغنی	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
حساسیت عمومی	۰	۰/۰	۲	۲/۵
خارش	۱	۱/۲	۵	۶/۲
کهیر	۰	۰/۰	۲	۲/۵
آبسه	۰	۰/۰	۱	۱/۲
خونریزی نامرتب رحمی	۷	۸/۶	۰	۰
بدون عوارض	۷۳	۹۰/۱	۷۱	۸۷/۶
جمع	۸۱	۱۰۰	۸۱	۱۰۰

مشاهده نشد.

مطابق با جدول ۲ در رابطه با عوارض درمان، آزمون  $\chi^2$  نشان داد که عوارض درمان در دو گروه پروژسترون تزریقی تفاوت معنی‌داری دارد ( $p < 0/01$ ). لازم به ذکر است که در ۷ نفر از گروه 17-HPC که باردار نشده بودند پس از قطع دارو خونریزی نامرتب رحمی به صورت لکه بینی وجود داشت که در ۳ نفر از آنها بیش از یک هفته طول کشید که این مسئله در هیچ یک از بیماران گروه پروژسترون روغنی مشاهده نشد. در رابطه با رضایت‌مندی بیماران در دو گروه درمانی 17-HPC و پروژسترون روغنی، آزمون  $\chi^2$  نشان داد که رضایت‌مندی بیماران به گروه درمانی وابسته است ( $p < 0/05$ ) (نمودار ۱). لازم به ذکر است که عدم رضایت



نمودار ۱- توزیع فراوانی رضایت‌مندی بیماران از تزریق دو نوع پروژسترون به تفکیک گروه درمانی در بیماران IUI شده در مرکز ناباروری منتصریه مشهد در سال ۸۵-۱۳۸۴

در مطالعه Simunic و همکاران در سال ۲۰۰۷ مشخص شد تأثیر دو نوع پروژسترون واژینال (ژل Crinone ۸٪ و کپسول Utrogestan) در حمایت فازلوتئال در سیکل‌های IVF تقریباً یکسان است؛ اما قابلیت پذیرش و تحمل ژل Crinone ۸٪ توسط بیماران بیشتر است (۱۷). در مطالعه Yanushpolsky و همکاران در سال ۲۰۰۶ که به مقایسه ژل واژینال Crinone ۸٪ و مکمل داخل عضلانی پروژسترون در سیکل‌های IVF/ET در زنان زیر ۴۰ سال مشخص شد تأثیر این دو نوع پروژسترون در میزان حاملگی، میزان لانه‌گزینی و میزان سقط خودبه‌خودی اوایل حاملگی مشابه است و سطح رضایتمندی در بیمارانی که Crinone ۸٪ دریافت کرده بودند بیشتر و این گروه ناراحتی کمتری را متحمل شده بودند (۱۸).

### نتیجه‌گیری

طبق نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات، میزان بارداری و سقط، در حمایت فازلوتئال با HPC-17 و پروژسترون روغنی تفاوت معنی‌دار قابل توجهی با هم ندارند؛ ولی چون در روش HPC-17 نیاز به تزریق کمتری می‌باشد، رضایتمندی بیماران بیشتر است و از نظر مقرون به صرفه بودن نیز با توجه به هزینه تزریقات روزانه، این دو دارو تفاوت زیادی با هم ندارند؛ بنابراین شاید بتوان HPC-17 را جایگزین پروژسترون‌های روغنی روزانه نمود. البته باز هم برای این جایگزینی مطالعات وسیعتری لازم است. شایان ذکر است که یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر کمبود داروی HPC-17 بود که در مقطعی از زمان قابل دسترس نبود و با همکاری مدیریت هلال احمر مشهد این مشکل برطرف شد. پیشنهاد می‌شود با توجه به دوز توصیه شده HPC-17 در سایر مطالعات مشابه، این پژوهش با دوز ۳۴۱mg، دو بار در هفته انجام شود که شاید نتایج آن تفاوت

دارونما<sup>۱</sup> در بیماران IVF، میزان بارداری در گروه درمانی HPC-17 به طور معنی‌داری بالاتر از گروه درمانی با دارونما بود (۱۲).

در مطالعه Propst و همکاران نیز در سال ۲۰۰۱ در مقایسه اثر کرینون (پروژسترون واژینال) و فرآورده‌های عضلانی پروژسترون، نتایج بارداری در گروه دریافت‌کننده کرینون به طور معنی‌دار نسبت به گروه دریافت‌کننده پروژسترون عضلانی پایین‌تر بود (۱۳).

در مطالعه Unfer و همکاران در سال ۲۰۰۴ نتایج مقایسه اثر HPC-17 با پروژسترون واژینال در بیماران تحت درمان با روش IVF نشان داد که HPC-17 در این بیماران برای حمایت از فازلوتئال موثرتر از پروژسترون واژینال است (۶،۱۱).

در رابطه با افزودن استروژن به پروژسترون و موفقیت بارداری نیز مطالعاتی صورت گرفته است. در مطالعه Prietl و همکاران در سال ۱۹۹۲ برای مقایسه اثر HPC-17 به همراه استرادیول در مقایسه با عدم دریافت استروژن، درصد بارداری به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده HPC-17 به همراه استرادیول بالاتر بود (۱۴).

طبق مطالعه Gorkemil و همکاران نیز در سال ۲۰۰۴ در مقایسه اثر پروژسترون با پروژسترون به همراه استرادیول در حمایت فازلوتئال در سیکل‌های ICSI-ET نشان داد که افزودن استرادیول به پروژسترون برای حمایت فازلوتئال، میزان بارداری را افزایش می‌دهد (۱۵).

در مطالعه Ludwig و همکاران در سال ۲۰۰۱ در حمایت فازلوتئال دریافتند که hCG به اندازه پروژسترون در حمایت فازلوتئال موثر است؛ البته عوارض hCG در رابطه با تحریک بیش از حد تخمدان بیشتر می‌باشد (۱۶).

1- Placebo

مشهد به خاطر حمایت مالی و معنوی پژوهش حاضر، همچنین از کلیه همکاران محترم مرکز ناباروری منتصریه، جناب آقای دکتر محسن جلالی مسئول محترم آزمایشگاه IVF، کلیه پرسنل عزیز و زحماتش مرکز به خصوص سرکار خانم صبوریان که در این پژوهش همکاری صمیمانه داشتند تشکر و قدردانی می‌شود. از جناب آقای دکتر جباری نیز به خاطر تجزیه و تحلیل آماری پژوهش سپاسگزاری می‌گردد.

معنی‌داری با گروه پروژسترون روغنی روزانه داشته باشد و از طرفی با توجه به مورد سوال بودن ساپورت فاز لوتئال در روش IUI همزمان مقایسه این دو دارو با پلاسبو نیز انجام گردد. همچنین مطالعه‌ای مشابه با HPC-17 به جای پروژسترون عضلانی روزانه جهت حمایت فازلوتئال در سیکل‌های IVF پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی

## References

- 1- Costabile L, Gerli S, Manna C, Rossetti D, Di Renzo GC, Unfer V. A Prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-hydroxy Progesterone Caproate in Patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2001;76(2):394-6.
- 2- Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, Krey LL, Grifo JA. Oral versus intramuscular progesterone for in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 1999;71(4):614-8.
- 3- Miles RA, Paulson Rj, Lobo RA. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes; a comparative study. *Fertil Steril*. 1994;62(3):485-90.
- 4- Schmidt KLT, Ziebe S, Popovic B. Progesterone supplementation during early gestation after in vitro fertilization has no effect on the delivery rate. *Fertil Steril*. 2001;75(2):337-41.
- 5- Damario MA, Goudas VT, Session DR, Hammitt DG, Dumesic DA. Crinone 8% vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 1999;72(5):830-6.
- 6- Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 1248.
- 7- Shearman R, Garret W. Double-blind study of 17-hydroxy progesterone caproate on abortion rate. *Br Med J*. 1963;2(2):292-5.
- 8- Johnson J, Austin K, Jones G, Davis G, King TM. Efficacy of 17- $\alpha$ -hydroxy progesterone caproate in the prevention of Premature labor. *N Engl J Med*. 1975; 293(4):675-80.
- 9- Hendrickx A, Korte R, Leushener B, Neumann BW, Poggel A, Blinkerd P. et al. Embryotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: 17 $\alpha$  Hydroxyprogesterone caproate. Estradiol valerate. *Teratology*. 1987;35(3):129-36.
- 10- Abate A, Brigandi A, Abate FG, Balzano E, Perino M. 17-alpha-Hydroxy progesterone caproate and natural progesterone in assisted reproduction :a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(4):190-2.
- 11- Unfer V, Casini ML, Costabile L, Gerli S, Baldini D, Di Renzo GC. 17alpha-hydroxy progesterone caproate versus intravaginal progesterone in IVF-embryo transfer cycles: a Prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(1):17-21.
- 12- Abate A, Brigandi A, Abate FG, Manti F, Unfer V, Perino M. Luteal phase support with 17alpha-hydroxy Progesterone versus unsupported cycles in invitro fertilization: a comparative randomized study. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48(2):78-80.
- 13- Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2001;76(6):1144-9.
- 14- Prietl G, Diedrich K, Van der Ven HH, Luckhaus J, Krebs D. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate/ oestradiol valerate on the development and outcome of early pregnancies following in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective and randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 1992;7 Suppl 1: 1-5.
- 15- Gorkemil H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or

- progesterone estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(3):140-4.
- 16- Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5):452-66.
- 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;87(1):83-7.
- 18- Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Comparison of Crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/ embryo transfer (IVF/ET) in women under age 40: A prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2006;86(3)suppl 1:S6.