

تحقیقی

مقایسه اثر پروژسترون عضلانی با شیاف پروژسترون به منظور حمایت فاز لوتئال در سیکل‌های ART

چکیده

زمینه و هدف: پروژسترون مترشحه از تخمدان تا هفته هفتم حاملگی برای حفظ بارداری لازم است. در سیکل‌های با روش‌های کمک باروری تجویز آگونیست‌های GnRH و همچنین برداشت اووسیت و سلول‌های گرانولوزای همراه آن باعث نارسایی جسم زرد می‌شود و پروژسترون مترشحه از تخمدان کافی برای حفاظت حاملگی نخواهد بود. امروزه بهترین راه حمایت فازلوتئال تجویز پروژسترون است. این مطالعه به منظور بررسی و مقایسه اثرات فرم تزریقی و شیاف پروژسترون برای حفاظت حاملگی انجام شد.

روش بررسی: مطالعه مقطعی آینده‌نگر روی ۱۹۲ بیمار که در بیمارستان منتصریه مشهد تحت درمان IVF (Invitro fertilization) و یا ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) قرار گرفته‌اند، صورت گرفته است. به ۱۳۸ بیمار برای حمایت جسم زرد و حاملگی آمپول پروژسترون و به ۵۴ نفر شیاف پروژسترون تجویز شده است. پس از جمع‌آوری اطلاعات و تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کای‌اسکوئر و تی‌استودنت این دو گروه از نظر درصد مثبت شدن تست حاملگی، سقط با تولد نوزاد زنده مقایسه شدند.

یافته‌ها: دو گروه از نظر متغیرهای سن، عامل نازایی، تعداد آمپول HMG تجویز شده، میزان FSH، تعداد اووسیت، گرید و تعداد آمبریوی ترانسفر شده همگن بودند. به طور اتفاقی بعد از تجویز HCG تا پایان هفته هفتم حاملگی به ۱۳۸ نفر آمپول پروژسترون ۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز و به ۵۴ نفر شیاف پروژسترون ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز تجویز شد. میزان مثبت شدن تست حاملگی، حاملگی منجر به سقط، حاملگی منجر به تولد جنین زنده در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج درمان با پروژسترون تزریقی و یا شیاف واژینال پروژسترون به منظور کمک به حفظ و ادامه موفقیت‌آمیز حاملگی در سیکل‌های به دنبال IVF و یا ICSI یکسان است و می‌توان نوع فرآورده را برحسب مورد انتخاب کرد. از نظر اقتصادی آمپول پروژسترون توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: حمایت جسم زرد - IVF - ICSI - پروژسترون تزریقی - شیاف پروژسترون

دکتر سیما کدخدایان
دانشیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر فاطمه وحید رودسری
دانشیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نویسنده مسئول: دکتر سیما کدخدایان

پست الکترونیکی: smiakad@yahoo.com

نشانی: مشهد، بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه زنان و مامایی
تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۰۶۰۱۴ داخلی ۲۴۷۷
نمابر: ۷۶۲۳۳۴۳

وصول مقاله: ۸۳/۱۲/۵

اصلاح نهایی: ۸۴/۱۰/۷

پذیرش مقاله: ۸۴/۱۰/۱۷

مقدمه

پروتکل‌های اصلی در ART است. این گروه مواد باعث تنظیم کاهشی هیپوفیز و ساپرس طولانی مدت LH و نارسایی فاز ترشحی شده و در صورت عدم حمایت فاز لوتئال در سیکل‌های IVF میزان تولد زنده کاهش می‌یابد (۱۰/۴ درصد در مقابل ۲۶/۳ درصد) (۲۰۱). در مورد لزوم حمایت فازلوتئال در شخصی که GnRH آنالوگ آگروزن گرفته است و با گونادوتروپین درمان شده است، اختلاف نظر وجود ندارد به این منظور HCG می‌تواند خیلی مفید باشد، چون جسم زرد را تحریک می‌کند و سطح استروژن و پروژسترون را بالا می‌برد. همچنین عوامل دیگری را که در تسهیل لانه‌گزینی مفید است، تقویت می‌کند ولی در مطالعات HCG ریسک هیپراستیمولیشن را بالا می‌برد و اثر آن بیشتر از تجویز پروژسترون که این ریسک را ندارد نمی‌باشد (۵-۲).

در مورد نوع پروژسترون به منظور حفاظت فاز لوتئال مطالعات مختلف انجام شده است و از انواع پروژسترون به این منظور استفاده می‌شود که شامل:

الف) پروژسترون میکرونیزه خوراکی (۸۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم در روز) از مزایای این روش تجویز آسان است ولی سریعاً توسط کبد متابولیزه می‌شود و میزان جذب آن در افراد

در یک فازلوتئال طبیعی در زن غیرحامله استرادیول و پروژسترون حدود ۴ روز بعد از تخمک‌گذاری به حداکثر می‌رسد و این سطح تا حدود یک هفته ادامه می‌یابد و چند روز قبل از خونریزی ماهانه افت می‌کند. در طی بارداری نرمال تکمیل شیفت تولیدات استروئیدی گناداز تخمدان به جفت تا حدود هفته هفتم بارداری است. بنابراین در طی حاملگی طبیعی تا هفته هفتم حاملگی تولیدات استروئیدی گناد برای حفظ حاملگی کاملاً ضروری است و برداشتن جسم زرد حاملگی قبل از هفته هفتم منجر به سقط می‌شود (۲۰۱).

برداشت اووسیت و سلول‌های گرانولوزاری همراه آن در طی سیکل‌های همراه با روش‌های کمک باروری (ART) (Artificial Reproductive Techniques) در عملکرد جسم زرد اثر منفی دارد و باعث افزایش احتمال نارسایی جسم زرد، کاهش پروژسترون مترشحه از جسم زرد و سقط ماحصل حاملگی می‌گردد (۳و۴). در سیکل‌هایی که تلاش برای حاملگی به کمک روش‌های کمک باروری از جمله IVF و ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) انجام شده است، استفاده از آگونیست‌های GnRH معمول است و جزء

HMG، روش کمک باروری (IVF و ICSI)، روش حمایت فازلوتئال (پروژسترون عضلانی و یا شیاف واژینال سیکلوژست)، FSH روز سوم، تعداد اووسیت، تعداد آمبریوی ترانسفر شده در روز سوم، گرید آمبریو (II, I) نتیجه BHCG، میزان حاملگی ادامه دار پس از هفته ۲۰ و میزان تولد زنده بود. پس از گردآوری داده‌ها، پرسشنامه کدگذاری و همگی وارد رایانه شد. در توصیف داده‌ها از جداول فراوانی و نمودار و تعیین شاخص‌های میانگین و انحراف معیار استفاده شد و در تحلیل داده‌ها از آزمون کای اسکوئر و تی استودنت استفاده گردید. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$) تعیین شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار در گروه با تجویز پروژسترون عضلانی $4/7 \pm 29/7$ و در گروه با مصرف شیاف پروژسترون $3/9 \pm 30/6$ می‌باشد که آزمون تی استودنت تفاوت معنی‌داری را در دو گروه نشان نمی‌دهد. میانگین و انحراف معیار تعداد آمپول HMG مصرفی در گروه با تجویز پروژسترون عضلانی $5/58 \pm 27/9$ و در گروه با تجویز شیاف پروژسترون $5/85 \pm 29/2$ است. آزمون تی استودنت نشان می‌دهد که دو گروه از نظر تعداد آمپول HMG مصرفی همگن هستند.

میانگین و انحراف معیار FSH در روز سوم، در گروه با تجویز پروژسترون عضلانی $2/10 \pm 8/19$ و در گروه با تجویز شیاف پروژسترون $1/82 \pm 8/16$ است. آزمون تی استودنت نشان می‌دهد، دو گروه مورد مطالعه از نظر میزان FSH روز سوم همگن هستند. بررسی میزان متوسط اووسیت در گروه با تجویز پروژسترون عضلانی $4/67 \pm 8/76$ و در گروه با تجویز سیکلوژست $3/57 \pm 10/44$ بود. طبق نتایج حاصله میزان متوسط اووسیت در دو گروه درمانی با هم تفاوت دارد. با کنترل تعداد اووسیت به روش رگرسیون لجستیک، گروه درمانی با BHCG بررسی و مشخص شد که تعداد اووسیت تأثیری در نتیجه حاملگی دو گروه ندارد. تعداد آمبریوی ترانسفر شده در گروه پروژسترون عضلانی $1/17 \pm 3/08$ و در گروه با تجویز شیاف پروژسترون $1/02 \pm 3/32$ بود. دو گروه از نظر تعداد آمبریوی ترانسفر شده همگن هستند. بررسی دو گروه از نظر گریدینگ آمبریو در گروه پروژسترون عضلانی گرید یک آمبریو در ۸۹ نفر (۶۴/۵ درصد)، گرید دو در ۱۵ مورد (۱۰/۹ درصد)، گرید او ۲، ۳۴ مورد (۲۴/۶ درصد) در گروه شیاف پروژسترون گرید یک آمبریو ۳۱ مورد (۵۷/۴ درصد)، گرید ۲، ۱۰ مورد (۱۸/۵ درصد)، گرید او ۲، ۱۳ مورد (۲۴/۱ درصد) دو گروه از نظر گرید آمبریو همگن بودند.

در مورد علل نازایی در گروه اول عامل مردانه ۴۶ نفر (۳۳/۳ درصد)، عامل لوله‌ای ۳۹ مورد (۲۸/۳ درصد)، عامل

مختلف است. ب) پروژسترون عضلانی (۵۰ میلی گرم دوبار در روز) نیاز به تزریق روزانه دارد و ممکن است سبب واکنش‌های التهابی به طور نادر و تشکیل آبه استریل شود. از مزایای آن در دسترس بودن، ارزان و موثر بودن است. ج) پروژسترون واژینال به صورت ژل (کریون ۸ درصد یک اپلیکاتور ۹۰ میلی گرم در روز - کرم یا قرص ۶۰۰-۱۰۰ میلی گرم در روز) و شیاف واژینال پروژسترون (سیکلوژست ۴۰۰ میلی گرم دوبار در روز) از مزایای روش واژینال، آسان بودن روش تجویز است ولی قیمت نسبتاً گران و موارد نادر واکنش‌های آلرژیک از معایب آن است (۳ و ۴ و ۷).

به منظور مقایسه اثر پروژسترون تزریقی و شیاف پروژسترون، این مطالعه روی ۱۹۲ بیمار که تحت عمل IVF یا ICSI قرار گرفته بودند، انجام شد. برای حمایت فاز لوتئال در ۱۳۸ مورد از پروژسترون عضلانی ۱۰۰ میلی گرم روزانه و در ۵۴ مورد شیاف پروژسترون (سیکلوژست) ۴۰۰ میلی گرم دوبار در روز تجویز شد. این دو گروه از نظر درصد حاملگی، عدم سقط و تولد نوزاد زنده مقایسه گردیدند.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی (Cross Sectional) بود که به صورت دو گروهی انجام گردید. ۱۹۲ بیمار مراجعه کننده به مرکز ناباروری منتصریه مشهد که تحت عمل IVF یا ICSI قرار گرفته بودند و برای حمایت فاز لوتئال در ۱۳۸ مورد از پروژسترون عضلانی ۱۰۰ میلی گرم روزانه و در ۵۴ نفر شیاف واژینال پروژسترون عضلانی (سیکلوژست ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز) استفاده شده بود، مورد بررسی قرار گرفت.

متغیرهای مورد بررسی شامل سن، عامل نازایی، تعداد آمپول HMG برای تحریک تخمدان، میزان FSH روز سوم سیکل و تعداد اووسیت‌ها و تعداد آمبریوی ترانسفر شده و گرید آمبریو بود.

متغیرهای وابسته شامل نتیجه بتا HCG، میزان سقط و میزان تولد زنده بود. در این پژوهش هر بیمار فقط یک بار بررسی شده و egg donor ها در بررسی وارد نشدند.

موارد OHSS (سندرم تخمدان تحریک شده) و عدم باروری تخمک نیز از مطالعه خارج گردید. برای تعیین حجم نمونه با مراجعه به مقالات و براساس تعداد موارد حاملگی از فرمول مقایسه میانگین‌ها، مشخص شد که تعداد تقریبی ۵۰ مورد در هر گروه نیاز است.

نمونه‌گیری به روش آسان بود، به طوری که بیماران مراجعه کننده به بیمارستان منتصریه از تاریخ ۸۱/۷/۱ الی ۸۳/۱۰/۳۰ مورد بررسی قرار گرفتند و اطلاعات مورد نیاز در پرسشنامه‌ها وارد شد.

سوالات پرسشنامه شامل سن، علت نازایی، تعداد آمپول

بیمار به تعداد ۱۹۲ نفر صورت پذیرفت و در ۱۳۸ بیمار برای حمایت فازلوتال سیکل ART از آمپول پروژسترون عضلانی ۵۰ میلی گرم دو بار در روز و در گروه ۵۴ نفره دیگر از شیاف سیکلوژست ۴۰۰ میلی گرم دو بار در روز استفاده گردید. شروع درمان روز بعد از تجویز HCG و ادامه درمان تا هفته هفتم حاملگی بود. دو گروه از نظر سن، علت نازائی، FSH روز سوم، تعداد آمپول HMG مصرف شده، تعداد اووسیت برداشت شده و آمبریوی انتقال یافته از نظر آماری همگن بودند. تعیین نوع پروژسترون به طور تصادفی در دو گروه انتخاب شد. تفاوت معنی داری از نظر آماری در دو گروه از نظر نتایج حاملگی مشاهده نگردید. درصد مثبت بودن تست حاملگی، میزان سقط جنین و میزان حاملگی موفق در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.

مطالعات متعدد دیگری نیز در مورد اثرات فرم های مختلف پروژسترون انجام گردیده که نتایج متفاوتی به دست آمده است.

در مطالعه ای اثرات ۱۷ آلفاهیدروکسی پروژسترون کاپروات عضلانی (17OHP)، ۳۷۱ میلی گرم در روز هر سه روز و پروژسترون واژینال ۹۰ میلی گرم در روز به صورت ژل در سیکل های IVF در ۳۲۰ بیمار که همه سن کمتر از ۴۰ سال داشتند و از روش down regulation GnRH استفاده شده بود، مقایسه شد. حاملگی بیو کیمیکال، کلینیکال، سقط و ادامه حاملگی بررسی شد. 17OHP مزایای بیشتری در مقایسه با ژل داخل واژینال در حفاظت فازلوتال داشت (۱۱).

در تحقیقی روی ۴۳۰ بیمار دهیدروژسترون خوراکی و پروژسترون میکرونیزه داخل واژینال به عنوان حفاظت فازلوتال در سیکل های ART مقایسه شدند. تجویز واژینال پروژسترون ۲۰۰ mg/bid و یا دهیدروژسترون ۱۵ میلی گرم دو بار در روز، از زمان انتقال آمبریوی و در صورت مثبت شدن تست حاملگی تا ۱۲ هفته ادامه می یافت، میزان موفقیت حاملگی یکسان بود. تحمل فرم خوراکی از نظر مصرف راحت تر بود (۱۲).

طبق نظر Licciardi با وجود سطح خونی مشابه فرم خوراکی پروژسترون همراه با میزان کمتر لانه گزینی آمبریوی در مقایسه با فرم تزریقی آن است (۱۲و۴).

در مطالعه Propst نتایج بهتر از پروژسترون عضلانی نسبت به فرم واژینال حاصل شد (۷و۲).

طبق نظرات Tavanitou و Ludwig تجویز فرم خوراکی راحت تر است، ولی عوارض هپنوتیک و سداتیو دارد و اثرش غیر مطمئن است. فرم تزریق عضلانی دردناک است و ممکن است باعث رآکسیون موضعی یا آبنسه استریل شود، ولی بالاترین سطح سرمی پروژسترون را ایجاد می کند. در صورتی

تخمک گذاری ۲۷ مورد (۱۹/۶ درصد)، سایر علل ۲۶ مورد (۱۸/۶ درصد) و در گروه دوم عامل مردانه ۱۵ مورد (۲۷/۸ درصد)، عامل لوله ای ۱۷ مورد (۳۱/۵ درصد)، عامل تخمک گذاری ۱۳ مورد (۲۴/۱ درصد)، سایر علل ۹ مورد (۱۶/۷ درصد) بود. براساس آموزی کای اسکوتر دو گروه از نظر عامل نازائی همگن بودند.

با توجه به همگن بودن دو گروه نتایج تست حاملگی مثبت ۱۶-۱۵ روز بعد از تجویز HCG در گروه با تجویز پروژسترون عضلانی به این شرح بود: ۴۴ مورد تست مثبت حاملگی (۳۱/۹ درصد)، ۹۴ مورد تست منفی حاملگی (۶۸/۱ درصد)، در گروه با تجویز شیاف پروژسترون ۱۸ مورد تست مثبت (۳۳/۳ درصد)، ۳۶ مورد تست منفی (۶۶/۷ درصد). طبق نتایج فوق استفاده از هر کدام از دو روش تفاوت چندانی در میزان تست مثبت حاملگی نداشت.

بررسی دو گروه از نظر میزان سقط جنین در گروه اول ۹ مورد سقط (۲۰/۵ درصد) و ۳۵ مورد ادامه حاملگی (۷۹/۵ درصد) در گروه دوم ۴ مورد سقط (۲۲/۲ درصد) و ۱۴ مورد ادامه حاملگی (۷۷/۸ درصد) وجود داشت. میزان سقط در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشت.

در گروه با تجویز پروژسترون عضلانی ۳۱ مورد (۲۲/۵ درصد) منجر به تولد موفق نوزاد با قابلیت ادامه حیات و ۱۰۷ مورد (۷۷/۵ درصد) عدم موفقیت در تولد نوزاد زنده با قابلیت ادامه حیات شد و در گروه با تجویز شیاف پروژسترون ۱۲ مورد (۲۲/۲ درصد) حاملگی موفق و تولد نوزاد زنده و ۴۲ مورد (۷۷/۸ درصد) عدم موفقیت در تولد نوزاد زنده وجود داشت که باز هم تفاوت قابل توجهی در دو گروه وجود نداشت (جدول یک).

جدول ۱: بررسی میزان تولد زنده در دو گروه بیماران مورد مطالعه

تولد زنده	پروژسترون عضلانی	سیکلوژست (شیاف پروژسترون)		P	Mann Whithney:Z
		تعداد درصد	تعداد درصد		
صفر	۱۰۷	۷۷/۵	۴۲	۷۷/۸	۰/۱۳۱
یک قلو	۲۲	۱۵/۹	۱۰	۱۸/۵	۰/۱۳۱
دوقلو	۱	۵/۸	۲	۳/۷	۰/۱۳۱
سه قلو	۱	۰/۷	۰	۰	۰/۱۳۱
کل	۱۳۸	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۰/۱۳۱

بحث

زمان شروع حمایت فازلوتال در سیکل های ART می تواند بعد از تجویز HCG (۴)، روز برداشت تخمک (۸) یا روز انتقال جنین (۹و۱۰) باشد که معمولاً روز برداشت اووسیت حمایت فازلوتال با تجویز یکی از فرم های دارویی پروژسترون شروع می شود. در این بررسی، مقایسه ای به صورت مقطعی روی دو گروه

فرم تزریقی نیاز به تزریق روزانه دارد و ممکن است واکنش‌های التهابی و به طور نادر آنبه استریل ایجاد کند، ولی قیمت بسیار ارزان‌تر آن نسبت به فرم کپسول واژینال باعث ارجحیت آن در مورد بعضی افراد می‌شود. در روش واژینال مصرف آسان است و موارد واکنش‌های آلرژیک نادر است ولی متاسفانه هزینه مصرف بالاست.

نتایج حاصل از مطالعه ما اثرات درمانی مشابه در فرم‌های تزریقی و شیاف واژینال را نشان داد و لااقل تا موقعی که اختلاف قیمت این دو دارو قابل توجه است انتخاب فرم مصرف را تا حدودی می‌توان در اختیار بیمار گذاشت.

تشکر و قدردانی

از آقای دکتر محمدتقی شاکری متخصص محترم آمار و از کارکنان محترم بیمارستان منتصریه مشهد سپاسگزاری می‌گردد.

References

- 1) Gardner DK, Weissman DA, Howles CM, Shoham FZ. Textbook of assisted reproductive techniques laboratory and clinical perspectives united Kingdom-Martin Dunitz Ltd 2001-2002. p: 515.
- 2) Speroff L, Marc A. Fritz clinical gynecologic endocrinology and infertility. seventh Ed. Philadelphia. USA Lipincott. Williams&Wilkins. 2005; pp: 1247-8.
- 3) Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI, Johns DA, Madziar VA, McIntire DD. *Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles.* Fertil Steril. 1999;72(5):823-9.
- 4) Jonathan S. Berek Nevak's Gynecology. Thirteenth Ed. Los Angeles. California. Lipincott. Williams&Wilkins. 2002; p: 1030.
- 5) Pritts EA, Atwood AK. *Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials.* Hum Reprod. 2002;17(9):2287-99.
- 6) *Intra muscular versus intra vaginal progesterone as luteal phase and early pregnancy support in patients undergoing IVF-ET.* Fertility and Sterility. 2003; 80(Supplement 3): 134-135.
- 7) 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 Dec;76(6):1144-9.
- 8) Araujo E Jr, Bernardini L, Frederick JL, Asch RH, Balmaceda JP. *Prospective randomized comparison of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for luteal-phase support in assisted reproduction.* J Assist Reprod Genet. 1994;11(2):74-8.
- 9) Claman P, Domingo M, Leader A. *Luteal phase support in in vitro fertilization using gonadotrophin releasing hormone analogue before ovarian stimulation: a prospective randomized study of human chorionic gonadotrophin versus intramuscular progesterone.* Hum Reprod. 1992;7(4):487-9.

که فرم واژینال بالاترین سطح موضعی را در نسوج خواهد داشت (۱۴و۱۵).

در مطالعه Anthony و Kleinstein پروژسترون عضلانی موفق‌تر از ژل واژینال بود (۹). در حالی که در تحقیق Gibbons اثرات مشابه داشت (۱۶).

در تحقیق دیگر، ژل پروژسترون Cerinone و کپسول پروژسترون (Utrogas، ۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) را مقایسه شد که اثرش در لانه‌گزینی، سقط و ادامه حاملگی یکسان بود (۱۷).

در تحقیق گروه محققین nath Bardya و Hasan Shirazi اثرات و تحمل‌پذیری پروژسترون واژینال و دهیدروژسترون خوراکی نیز به اثرات مشابهی در وضعیت حاملگی و تحمل‌پذیری دارو منجر شد (۱۷).

نتیجه‌گیری

- 10) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Gerli S, Baldini D, Di Renzo GC. *17 alpha-hydroxyprogesterone caproate versus intravaginal progesterone in IVF-embryo transfer cycles: a prospective randomized study.* Reprod Biomed Online. 2004;9(1):17-21.
- 11) Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. *Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study.* J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97(5):416-20.
- 12) 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 Apr;71(4):614-8.
- 13) Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P. *Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments.* Hum Reprod Update. 2000;6(2):139-48.
- 14) Ludwig M, Diedrich K. *Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(5):452-66.
- 15) Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. *Randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles.* Fertil Steril. 2001 Dec;76(6):1144-9.
- 16) Kleinstein J; Luteal Phase Study Group. *Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogas 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction.* Fertil Steril. 2005; 83(6):1641-9.
- 17) Nathchakravarty B, Shirazi H. *Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone as luteal phase support in APT cycles: Results of randomized study.* Fertility Sterility. 2005; 97(5): 416-420.