

تأثیر تجویز استرادیول در فاز لوتئال سیکلهای ART و نتایج حاملگی

دکتر ربابه طاهری پناه^{۱*}، دکتر محمد غفورزاده یزدی^۲، دکتر محمدعلی کریم زاده میبیدی^۳

چکیده

مقدمه: لانه گزینی یکی از مراحل بسیار مهم و حیاتی در هر سیکل درمانی ART می باشد که به دو عامل جنین و پذیرش آندومتر بستگی دارد. پروتکولهای درمانی مختلفی از جمله پروژسترون و استروژن و غیره برای دست یابی به آندومتر بهتر پیشنهاد شده است. به نظر می رسد که استروژن با تغییر وضعیت هورمونی، پذیرش آندومتر و میزان حاملگی را افزایش می دهد. هدف از این بررسی تأثیر اضافه نمودن استرادیول به پروژسترون در فاز لوتئال بر میزان حاملگی در سیکلهای ART است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و به صورت آینده نگر و تصادفی است که از اردیبهشت لغایت بهمن ماه ۱۳۸۰ بر روی بیمارانی که جهت درمان ناباروری و انجام IVF و ICSI به مرکز ناباروری یزد مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. زنان بالای ۴۰ سال و آندومتریوز و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان کنار گذاشته شدند. پروتکول درمانی long با آگونیست GnRH بود. بیمارانی که به مرحله ترانسفر رسیده بودند، به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول علاوه بر ۱۰۰mg پروژسترون عضلانی از روز هفتم ترانسفر، استرادیول نیز به درمان آنها جهت حمایت از فاز لوتئال اضافه گردید و در صورت مثبت بودن جواب B-hCG در روز ۱۴ ترانسفر، در مان به همان روش تا هفته هشتم حاملگی ادامه می یافت. در گروه دوم فقط ۱۰۰ میلی گرم پروژسترون عضلانی روزانه تجویز گردید. بیماران حامله از نظر سقط و سلامت جنین های متولد شده نیز پیگیری شدند.

نتایج: میزان حاملگی در ۳۴ بیمار گروه I، که استرادیول نیز مصرف کرده بودند ۲۶/۵٪ و در ۳۴ بیمار گروه II که فقط پروژسترون دریافت کرده بودند ۱۱/۸٪ (۴ مورد) بود که از نظر آماری معنی دار تلقی گردید (P=۰/۰۳۴). میزان سقط در گروه استرادیول بیشتر (۳مورد) بوده ولی در گروه دیگر هیچ سقطی مشاهده نگردید (P=۰/۱۱۹). دو مورد ناهنجاری ماژور در گروه اول مشاهده گردید که تفاوت معنی دار نبود (P=۰/۲۴۶). نتیجه گیری: به نظر می رسد افزودن استروژن به پروژسترون برای حمایت از فاز لوتئال در بیمارانی که تحت تحریک تخمک گذاری با پروتکول long قرار گرفته اند موجب افزایش پذیرش آندومتر و افزایش میزان حاملگی می گردد.

واژه های کلیدی: حمایت فاز لوتئال، ART، استرادیول، میزان حاملگی

مقدمه

یکی از مراحل اساسی و محدود کننده در دست یابی به نتایج قابل قبول به دنبال سیکلهای ART، لانه گزینی جنین است که از دو عامل عمده یعنی آندومتر و دیگری جنین تأثیر پذیر می باشد. امروزه با انتقال جنینهای با کیفیت مناسب و همچنین

کشت جنین تا مرحله بلاستوسیست سعی گردیده است تا بر این عامل مهم فائق آیند. همچنین بررسی های زیادی در زمینه آندومتریوم و پذیرش آن و تعیین زمان پنجره لانه گزینی و تغییراتی که در آن دوره زمانی در آندومتر پدید می آید انجام گرفته است. یکی از علل اشکال در پذیرش آندومتر اختلالات هورمونی و نارسایی و کاهش فعالیت تخمدان و جسم زرد در طی دوره فاز لوتئال می باشد که معمولاً به دنبال سیکلهای ART و به خصوص مواردی که در آنها به منظور پیشگیری از LH surge زودرس از GnRH-a استفاده می شود، مشاهده می گردد و بدین منظور تقویت فاز لوتئال ضروری به نظر می رسد. داروهایی که

۱- استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری - بیمارستان امام حسین (ع)، تلفن: ۰۲۱-۲۲۰۰۴۵۶۶، ۰۲۱-۲۲۲۳۳۲۷، ۰۲۱-۲۲۰۰۴۵۶۶، نماز: ۰۹۱۲۱۰۹۶۳۸۵، ۰۲۱-۲۲۰۰۴۵۶۶

Email: Taheripناه@sbsmu.ac.ir

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

۲- استادیار گروه زنان و زایمان

۳- استاد و مدیر گروه زنان و زایمان

۲، ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

تاریخ دریافت: ۱۳۸۴/۶/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۷/۶

مترشحه در فاز پرولیفراتیو دارد. از آنجا که down Regulation حاصل در سیکلهای ART، مانع از ترشح استرادیول در حد کافی می‌شود، معمولاً استرادیول و پروژسترون از فاز میدلوتئال شروع به کاهش می‌یابد. در این طرح درصدد برآمدیم تا تأثیر افزودن استرادیول بر پذیرش آندومتر و در نتیجه بهبود لانه‌گزینی و میزان حاملگی را مورد ارزیابی قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و به روش آینده‌نگر است. بیماران ناباروری که به علل مختلف از اردیبهشت ۱۳۸۰ لغایت بهمن ماه ۱۳۸۰ به مرکز ناباروری یزد مراجعه نموده و به مرحله ترانسفر جنین رسیده بودند وارد مطالعه گردیدند. افرادی که سیکلهای اهدای تخمک و سن بالای ۴۰ سال داشته از مطالعه کنار گذاشته شدند. پروتکول تحریک تخمک‌گذاری بیماران به روش long یعنی تجویز روزانه ۰/۵ mg بوسرلین (Superfact, Serono) از فاز میدلوتئال سیکل قبل و سپس کاهش آن به ۰/۲۵ mg در روز از زمان شروع گنادوتروپین بوده است. تحریک تخمک‌گذاری با ۲۲۵ IU hMG (Humogon, Serono) از روز دوم سیکل شروع و در صورت نیاز دوز دارو بر اساس سونوگرافی روز هفتم و پس از آن تعدیل و تا زمان تجویز hCG (Pregnyl, Oreganon) ادامه می‌یافت. هنگامی که قطر فولیکول بالغ در سونوگرافی به بیش از ۱۷ میلی‌متر می‌رسید، میزان ۱۰۰۰۰ واحد hCG تزریق گردیده و ۳۶ ساعت پس از آن، اقدام به پونکسیون می‌گردید. پس از جمع‌آوری تخمک عمل IVF یا میکرو اینجکشن بر روی اووسیتها انجام شده و امبریوهای بارور شده پس از ۴۸ ساعت با کاتتر والاس (labotec) به داخل رحم ترانسفر گردید.

لازم به‌ذکر است که به منظور حذف خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) هیچیک از بیمارانی که تعداد فولیکولهای آنها بیش از ۱۱ عدد بوده است، در این مطالعه وارد نشدند. ۶۸ بیمار وارد مطالعه گردید و بر اساس جدول تصادفی اعداد به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول که همان گروه مورد می‌باشد، از روز پونکسیون تخمدان ۱۰۰ mg پروژسترون واژینال روزانه به طور عضلانی تزریق گردید. سپس از روز هفتم ترانسفر هر روز ۲mg استرادیول والرات خوراکی نیز تجویز شد. این دو

برای تقویت فاز لوتئال استفاده می‌شوند مشتمل بر پروژسترون، استروژنها و هورمون جفتی انسان (hCG) است. متآنالیزهای موجود نشان می‌دهد که تقویت فاز لوتئال در ضمن پروتکول طولانی از مزایای کلینیکی فراوانی بهره می‌برد (۱،۲،۳).

نیاز به تقویت فاز لوتئال منجر به مطرح شدن سوالاتی می‌شود که در آغاز مقاله به آن اشاره گردید. کدام عامل دارویی برای تقویت فاز لوتئال، به نحوی که کارایی خوبی داشته و خطری برای بیمار نداشته باشد، ارجح است؟ مطالعاتی که بر روی انسان و دیگر پرماتها از ابتدای دهه ۱۹۷۰ انجام شده است نشان می‌دهد که کورپوس لوتئوم برای فعالیت فیزیولوژیک خود نیاز به تحریک مداوم LH دارد و مقدار تجمعی آن حدود ۴۰۰ IU/day تخمین زده شده است (۴-۶).

معمولاً پروژسترون و استروژن به منظور جبران عدم تعادل هورمونی و کاهش نامناسب هورمونی تجویز می‌گردد، در حالیکه تجویز hCG به منظور تحریک تولید این هورمونها از کورپوس لوتئوم می‌باشد. از آنجایی که دیگر ترشحات کورپوس لوتئوم نقش مهمی را در آماده‌سازی آندومتر و فراهم نمودن شرایط مطلوب لانه‌گزینی و رشد ونمو جنین ایفا می‌نماید. مطالعات مختلفی در مورد تجویز hCG در فاز لوتئال انجام شده است که برخی از نتایج با میزان حاملگی بهتر در مقابل پروژسترون به تنهایی (۳۶/۹٪ در مقابل ۱۳/۷٪) همراه می‌باشد (۱،۲،۷). در حالی که در بررسی‌های دیگر میزان حاملگی با hCG قابل مقایسه با پروژسترون به تنهایی می‌باشد (۸-۱۰). البته در برخی از موارد به تجویز توأم پروژسترون و hCG در مقایسه با پروژسترون تنها مطرح گردیده است. در این تحقیقات به جز افزایش میزان OHSS، تفاوتی در میزان لانه‌گزینی و حاملگی مشاهده نگردید (۱۱،۱۲). به طور خلاصه هنوز هیچ مطالعه‌ای نتوانسته ثابت کند که تقویت فاز لوتئال با hCG بر پروژسترون ارجح است. از طرفی hCG بالقوه احتمال بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) که در موارد شدید تهدیدکننده زندگی است و ترومبومبولیسم را افزایش می‌دهد (۷).

به هر حال تأثیر پروژسترون بر روی آندومتر بستگی به تعداد گیرنده‌های آن دارد که آن هم تحت تأثیر میزان استرادیول

محسوب می‌گردد. ($P=0/034$) میزان لانه‌گزینی که براساس تعداد ساکهای حاملگی به ازای تعداد آمبریوی ترانسفر شده محاسبه می‌گردد در گروه استرادیول با احتساب موارد دو قلبی ۳/۸٪ و در گروه پروژسترون به تنهایی فقط ۵ مورد بوده است (۴٪). گرچه میزان دوقلوبی در گروه استرادیول از نظر آماری بیشتر است ولی با ($P=0/50$) معنی‌دار نیست. نکته دیگر میزان سقط در این بیماران است که در گروههای فوق به ترتیب ۳ مورد در گروهی که استرادیول دریافت کرده‌اند و هیچ سقطی در گروه کنترل مشاهده نشد. تنها نکته مهم بررسی موارد سقط بوده که در گروه استرادیول بیشتر بوده ولی معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0/119$). دو مورد به صورت سقط فراموش شده و یک مورد هم دو قلبی بوده است. ناهنجاریهای جنین‌های گروه دوم که فقط پروژسترون به تنهایی دریافت کرده بودند، شامل یک مورد آنانسفالی و دیگری یک مورد دوقلو که در هنگام تولد دو نوزاد دختر، یکی سالم و دیگری با ناهنجاری مفصل ماندیبول و آترزی مری به دنیا آمد که پس از مدت کوتاهی فوت نمود. اگرچه، هیچ مورد ناهنجاری واضح در گروه استرادیول مشاهده نگردید و این تفاوت معنی‌دار نبود ($P=0/246$)، ولی این نگرانی وجود دارد که هر چند تجویز استرادیول موجب افزایش حاملگی شود، ولی میزان سقط را ممکن است مختصری افزایش دهد. بنابراین می‌توان گفت مصرف استروژن در دوره آمبریونیک تراژن نبوده و نسبت به جامعه عادی میزان ناهنجاری جنین را افزایش نمی‌دهد.

جدول (۱): اطلاعات دموگرافیک بیماران در دو گروه کنترل و استرادیول

متغیرها	گروه ۱ (استرادیول) (تعداد ۳۴)	گروه ۲ (کنترل) (تعداد ۳۴)	Pvalue
سن	$31/9 \pm 3/2$	$29/5 \pm 2/8$	$>0/2$
علت نازایی			
لوله‌ای	۱۱ (۳۲/۳٪)	۴ (۱۱/۲٪)	$>0/51$
مرد	۱۹ (۵۵/۸٪)	۲۳ (۷۶/۶٪)	$>0/5$
تخم‌دانی	۳ (۸/۸٪)	۶ (۱۷/۶٪)	$>0/6$
ناشناخته	۱ (۲/۹٪)	۱ (۲/۹٪)	$>0/5$
متوسط مدت نازایی	$11/7 \pm 2/6$	$10/7 \pm 3/4$	$>0/8$

* Pvalue در هیچیک از موارد معنی‌دار نیست.

دارو در صورت مثبت بودن نتیجه و بارداری تا هفته هشتم حاملگی ادامه می‌یافت. در گروه دوم (۳۴ بیمار) به عنوان گروه کنترل برای تقویت و حمایت فاز لوتئال آمپول پروژسترون ۱۰۰ میلی‌گرم در روز عضلانی از روز ترانسفر جنین شروع گردید. نتیجه سیکل درمانی با انجام B-hCG در روز ۱۲ و ۱۵ ترانسفر و سپس سونوگرافی در موارد مثبت پیگیری گردید. سپس بیماران تا زمان ختم حاملگی از نظر شیوع سقط و یا ناهنجاریهای مادرزادی پیگیری شدند. جهت تجزیه و تحلیل داده‌های تحقیق از آزمون T-Test و Q-square استفاده شد و $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

در این بررسی ۶۸ سیکل درمانی مورد بررسی قرار گرفت که بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده و ۳۴ نفر در گروه اول پروژسترون همراه استرادیول و ۳۴ نفر در گروه دوم فقط پروژسترون دریافت نمودند، جدول (۱) مشخصات هر دو گروه از بیماران را نشان می‌دهند. اختلاف معنی‌داری بین سن بیمار، مدت زمان ناباروری و علت نازایی بین دو گروه مشاهده نمی‌گردد.

در جدول (۲) تعداد سیکلهای درمانی ART بر اساس اندیکاسیون مورد لزوم در هر دو گروه به نمایش گذاشته شده است. همانطور که مشاهده می‌شود تفاوت محسوسی در تعداد تخمک به دست آمده، تعداد تخمکهای بارور شده و میزان آمبریوهای منتقل شده مشاهده نگردید.

۹ مورد حاملگی در گروه اول (۲۶/۴٪) و در گروه دوم ۴ مورد (۱۱/۸٪) اتفاق افتاد که اختلاف آن از نظر آماری معنی‌دار

جدول (۲): خصوصیات سیکلهای درمانی، IVF و ICSI در گروه کنترل و مطالعه

متغیر	گروه I (استرادیول)	گروه II (کنترل)	Pvalue
تعداد سیکل	۳۴	۳۴	
تعداد تخمک به دست آمده (میانگین)	۲۴۶(۷/۲۳±۳/۳)	۳۴۳(۱۰/۴±۴/۵)	>۰/۱
تعداد تخمک بارور شده (میانگین)	۲۲۴(۶/۵۸±۲/۱)	۲۷۱(۸/۲±۳/۶)	>۰/۵
تعداد جنینهای بارور(%)	۱۴۳(۶۳/۸)	۱۸۵(۶۸/۳)	>۰/۶
تعداد جنینهای منتقل شده (میانگین)	۱۳۲(۳/۸۸±۱/۲)	۱۲۲(۳/۷±۱/۵)	>۰/۵

* Pvalue<۰/۰۵: معنی دار است

غلبه بر این امر، حمایت از فاز لوتئال با روشهای مختلف ضرورت پیدا می کند. حمایت از فاز لوتئال به دو روش تجویز پروژسترون و hCG^(۱) امکان پذیر می باشد. البته در بسیاری از موارد به علت نگرانی از بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان از تزریق hCG اجتناب می گردد و فقط پروژسترون به تنهایی تجویز می گردد.

برخی مطالعات متآنالیز نشان می دهد که میزان لانه گزینی در سیکلهایی که hCG دریافت کرده اند، بیشتر است و علتی را که می توان برای آن مطرح نمود اثر تحریکی hCG برروی جسم زرد و افزایش همزمان هر دو هورمون پروژسترون و به خصوص استرادیول است که می تواند اثر مفیدی در تنظیم شرایط آندومتر و نسبت هورمونی ایفا نماید.^(۳)

با توجه به افت بیشتر هورمونهای استروئیدی در سیکلهای GnRH-a و میزان E2 و پروژسترون بالاتر در سیکلهای حامله بدون تحریک تخمک گذاری نسبت به سیکلهای غیرحامله است و همچنین کاهش محسوس میزان حاملگی و لانه گزینی در سیکلهای اهداء تخمک به دنبال کاهش و حذف E2 در فاز لوتئال^(۱۸)، وجود یک نسبت صحیح از استرادیول و پروژسترون برای پیشرفت یک حاملگی طبیعی ضروری به نظر می رسد.^(۱۲)

در این بررسی ما در صدد برآمدیم تا مقایسه ای بین دو روش تجویز پروژسترون به تنهایی یا همراه با استروژن انجام دهیم. در یک مطالعه به بیمارانی که تحت پروتکول مهار هیپوفیز با تجویز GnRH-a بودند، در فاز لوتئال علاوه بر پروژسترون تزریقی از روز ترانسفر جنین ۲ mg استرادیول والرات روزانه تجویز گردید ولی در نهایت تفاوت محسوسی را در غلظت سرمی استرادیول و پروژسترون پیدا نکردند و میزان حاملگی بالینی نیز در آنها ۲۸٪ در مقابل ۲۶/۵٪ بوده است.^(۱۹) اشکال این مطالعه تعداد کم

جدول (۳): میزان حاملگی و پیش آگهی در گروه کنترل و استرادیول

متغیر	گروه I (استرادیول)	گروه II (کنترل)	Pvalue
تعداد سیکل	۳۴	۳۴	
تعداد حاملگی (%)	۹(۲۶/۵)	۴(۱۱/۸)	*۰/۰۳۴
میزان سقط (تعداد)	۳	۰	۰/۱۱۹
دوقلوئی (تعداد)	۲	۱	۰/۵۰
ناهنجاری (تعداد)	۰	۲	۰/۲۴۶

* Pvalue< ۰/۰۵: معنی دار است.

بحث

به نظر می رسد که استروژن نقش مهمی را در فاز لوتئال و آماده سازی آندومتر و افزایش پذیرش آن ایفا می کند. مطالعات مختلفی که در زنان سالم انجام گرفته است نشان می دهد که غلظت استرادیول در سیکلهای حامله بیشتر از موارد غیر حامله بوده^(۱۳-۱۵) و این افزایش استرادیول از روز ششم پس از پیک LH شروع شده و در تمام طول سیکل ادامه می یابد که احتمالاً ناشی از تحریک گنادوتروپینها از جمله hCG از جنین در مرحله قبل از لانه گزینی می باشد.^(۱۴) در واقع یافته های موجود از تجویز آنتاگونیست استروژن (کلومیفن) به زنان نشان داده است که استروژن فاز لوتئال دو وظیفه عمده یعنی ۱) تعدیل گیرنده های پروژسترونی آندومتر و ۲) نقش مهمی را در رشد و تکامل یک آندومتر ترشعی ایفا می کند.^(۱۶)

تخلیه فولیکولهای حاوی هورمونهای استروئیدی و تخریب سلولهای گرانولوزا تا حدودی موجب کاهش E2 و پروژسترون در فاز لوتئال می گردد، این پدیده در مواردی که بیمار تحت پروتکول تحریک تخمک گذاری طولانی و به کمک GnRH-a بوده است، به علت کاهش مقدار LH نمایان تر است.^(۱۷) به منظور

از مقالات اشاره دقیق به آن نشده است و ممکن است تجویز استرادیول تا هفته ۸ جنینی موجب بروز ناهنجاریهای جنینی گردد. هرچند که مطالعات مختلف و متاآنالیز ۲۶ مطالعه بر روی مصرف OCP افزایش شانس بروز ناهنجاریهای جنینی، اندام و قلبی را افزایش نداده است^(۲۵) ولی قابل ذکر است که میزان استروژن موجود در قرصهای پیشگیری کننده کمتر از مقدار استروژنی است که ما به بیماران خود تجویز نموده ایم. همانطور که در مطالعه ما مشاهده گردید در گروه مطالعه از بین ۹ بیماری که حامله شده بودند، ۳ مورد به علت مرگ داخل رحمی که در مورد یک قلو و جنین مرده و یک مورد هم دوقلو با سقط فراموش شده در هفته ۱۰ حاملگی خاتمه پیدا کرده است، که به نظر می رسد نسبت به جمعیت عادی کمی بیشتر بوده و خود زنگ خطری در این زمینه خواهد بود. در حالیکه در گروه دیگر از بین ۶ مورد حاملگی فقط یک مورد سقط شده و یک مورد جنین آنانسفال و دیگری ناهنجاری صورت و آترزی مری بوده است.

نتیجه گیری

بر اساس این مطالعه احتمالاً تجویز استرادیول به بیمارانی که تحت پروتکول GnRH-a طولانی بوده و خطر بروز سندرم OHSS مطرح نیست، به خصوص در مواردی که از نوع طولانی اثر این فرآورده ها استفاده می شود در افزایش میزان لانه گزینی مفید خواهد بود، ولی مطالعات آینده نگر بیشتری به منظور بررسی تأثیر استرادیول و یافتن دوز مناسب آن و بررسی ناهنجاریهای احتمالی لازم می باشد.

سپاسگزاری

از کلیه همکاران مرکز ناباروری و تحقیقاتی یزد به خصوص آقایان محمد حسین امیرارجمند، مهرداد سلیمانی، سرکار خانم حسینی و خانم کرمانی که ما را در مراحل مختلف این طرح تحقیقاتی یاری فرمودند، نهایت تشکر را داریم.

بیماران و شروع استرادیول از روز ترانسفر بوده است. بدین منظور در مطالعه دیگری که انجام گرفته بود، از فاز میدلوتال یعنی زمانی که بیشترین افت را داشته است ۲ mg/day استرادیول والرات تجویز گردید که نتایج حاصل نشان داد میزان حاملگی در افرادی که استرادیول دریافت کرده بودند ۳۹/۶٪ است در حالی که در گروه مقابل فقط ۲۵/۶٪ می باشد که این اختلاف از نظر آماری محسوس است^(۸). همانطور که ذکر گردید علت این است که در سیکلهای IVF-ET غلظت سرمی استرادیول و پروژسترون، اگر حمایت از فاز لوتئال صورت نگیرد^(۱۷) به خصوص در سیکلهایی که GnRH-a گرفته اند چشمگیرتر است و همین مسئله باعث کاهش میزان لانه گزینی و حاملگی می باشد^(۱۷،۱۷،۲۰). لذا در صورت عدم نگرانی از بروز OHSS استفاده از hCG در این موارد ارجح می باشد^(۲۱،۲۲).

در مورد تأثیر استرادیول در فاز لوتئال بایستی اذعان داشت که هرچند پروژسترون هورمون اصلی وقایع فاز لوتئال است ولی استرادیول (E2) و به خصوص نسبت E2/P از اهمیت خاصی برخوردار است. کمبود استروژن با تأخیر بلوغ آندومتر و کاهش پذیرش آن همراه است. شواهد نشان می دهد که استروژن موجود در فاز لوتئال اثر تعدیل کننده ای بر روی غلظت و تعداد گیرنده های پروژسترونی آندومتر داشته و از طرفی باعث افزایش حساسیت و پاسخ دهی آنها می گردد.

تحقیقات ارتباط منفی بین سطح سرمی استرادیول در فاز لوتئال و میزان لانه گزینی را نشان داده اند^(۲۰،۲۳)، در حالی که محققین دیگر دریافتند که E2 تکمیلی در ابتدای فاز لوتئال تأثیری بر روی میزان حاملگی ندارد^(۲۴). البته ما هم در این بررسی مشاهده کردیم که تعداد حاملگی در گروهی که استرادیول دریافت کرده بودند بالاتر بوده است. نکته مورد توجه نتایج حاملگی های حاصل از تجویز استروژن در فاز لوتئال است، زیرا در هیچ یک

References

- 1- Belaisch-Allart J, de Mouzon J, Lapousterle C, Mayer M. *The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist/HMG treatment in an IVF programme.* Hum Reprod 1990; 5:163-6.
- 2- Abate A, Brigandi A, Abate FG, Manti F, Unfer V, Perino M. *Luteal phase support with 17alpha-hydroxyprogesterone versus unsupported cycles in in vitro fertilization: a comparative randomized study.* Gynecol Obstet Invest 1999;48:78-80.
- 3- Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. *The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials.* Fertil Steril 1994; 61: 1068-76.
- 4- Mougald NR, MacDonald GJ, Creep RO. *Effect of hCG- antiserum on ovulation and corpus luteum formation in the monkey (macaca fascicularis).* J Clin Endocrinol 1971; 32:579-85.
- 5- Van de Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, Ferin M, Jewelewicz R, Warren M & et al. *Mechanism regulating the menstrual cycle in women.* Recent Prog Horm Res 1970; 26: 63-71.
- 6- Albano C, Grimbizis G, Smits J, Riethmuller-Winzen H, Reissmann T, Van Steirteghem A, & et al. *The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix.* Fertil Steril 1998;70:357-9.
- 7- Herman A, Ron-El R, Golan A, Raziel A, Soffer Y, Caspi E. *Pregnancy rate and ovarian hyperstimulation after luteal human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization stimulated with gonadotropin-releasing hormone analog and menotropins.* Fertil Steril 1990; 53: 92-6.
- 8- Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D. *Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles.* Fertil Steril 2000; 73:761-6
- 9- Van Steirteghem AC, Smits J, Camus M, Van Waesberghe L, Deschacht J, Khan I et al. *The luteal phase after in-vitro fertilization and related procedures.* Hum Reprod 1988; 3: 161-4.
- 10- Araujo EJ, 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; II: 74-8.
- 11- Mochtar MH, Hogerzeil HV, Mol BW. *Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRHa/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial.* Hum Reprod 1996; II: 1602-5.
- 12- Lejuene B. *Differences in the luteal phase after failed and successful IVF and ET.* J IVF-ET. 1986.3;358-65
- 13- Baird Dd. *Preimplantation hormonal deficiencies between conception and no conception menstrual cycles of 32 normal women.* Hum Reprod. 1997. 12;2607-13
- 14- Stewart DR, Overstreet JW, Nakajima ST, Lasley BL. *Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab 1993 Jun;76(6):1470-6
- 15- Lipson SF. *Comparison of solitary steroid profile in naturally occurring conception and non-conception cycles.* Hum Reprod 1996;11;2090-6
- 16- Fritz MA, Westfahl PK, Graham RL. *The effect of luteal phase estrogen antagonist on endometrial development and luteal function in women.* J Clin

- Endocrinol Metab 1987;65:1006–13.
- 17- Hutchinson-Williams K, Decherney A, Lavy G, Diamond MP, Naftolin F, Lunenfeld B. *Luteal rescue in in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertil Steril 1990;3:495–501.
- 18- Younis JS, Simon A, Laufer N. *Endometrial preparation: lessons from oocyte donation*. Fertil Steril 1996;66:873–84.
- 19- Lewin A, Benshushan A, Mezker E, Yanai N, Schenker JG, Goshen R. *The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization-embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support*. Fertil Steril 1994; 62: 121-5.
- 20- Smith EM, Anthony FW, Gadd SC, Masson GM. *Trial of support treatment with human chorionic gonadotrophin in the luteal phase after treatment with buserelin and human menopausal gonadotrophin in women taking part in an in vitro fertilisation programme*. BMJ 1989; 298: 1483-6.
- 21- Golan A, Ron-El R, Herman A, Doffer Y, Weinraub Z, Caspi E. *Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review*. Obstet Gynecol Surv 1989;44:430
- 22- Casper R, Wilson E, Collins J. *Enhancement of human implantation by exogenous chorionic gonadotropin*. Lancet 1983;2:1191–2.
- 23- Forman R, Fries N, Testart J, Balaish-Allan J, Hazout A, Frydman R. *Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentration on embryo implantation*. Fertil Steril 1988;49:118–22
- 24- Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen G, et al. *The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/hMG treatment for superovulation in IVF or GIFT*. Hum Reprod 1988;3:585–90.
- 25- Speroff .L,Glass R,Case.N .*Clinical gynecologic Endocrinology and infertility*,2001,5th edition,854.