

مقایسه نتایج روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH و hCG

تنها با دوز استاندارد در سیکل های IUI با پروتکل های آنتاگونیست

دکتر راضیه دهقانی فیروز آبادی^۱، دکتر عباس افلاطونیان^۲، دکتر رباب داور^۱

دکتر لیلی سخاوت^{۳*}، دکتر فاطمه منصوری مقدم^۴

۱. دانشیار گروه زنان و زایمان و فلوشیپ نازایی، مرکز تحقیقات و درمانی ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۲. استاد گروه زنان و زایمان و فلوشیپ نازایی، مرکز تحقیقات و درمانی ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۳. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
۴. متخصص زنان، فلوشیپ ناباروری، مرکز تحقیقات و درمانی ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۷/۳۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱/۲۰

خلاصه

مقدمه: یکی از مراحل مهم در موفقیت تکنیک های کمک باروری، تحریک مؤثر فولیکول های تخمدان و القاء مناسب تخمک گذاری می باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر استفاده از روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) بر روی القاء تخمک گذاری و مقایسه آن با روش hCG تنها با دوز استاندارد در تکنیک IUI با پروتکل آنتاگونیست انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۱۰۰ زوج نابارور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شد. زنان نابارور ۱۸ تا ۳۵ ساله که تحت درمان با پروتکل آنتاگونیست قرار گرفته بودند، پس از رسیدن حداقل ۳ فولیکول به ۱۸ میلی متر، به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. به یک گروه، hCG با دوز کم (۲۵۰۰ واحد) به اضافه آگونیست GnRH (۰/۲ میلی گرم تریپتورلین) و به گروه بعدی hCG تنها (۱۰۰۰۰ واحد) به صورت عضلانی تزریق شد. در هر دو گروه، ۳۴-۳۶ ساعت پس از تزریق، IUI انجام شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون های کای اسکور و تی دانشجویی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: بیماران از نظر ضخامت آندومتر، میزان استرادیول در روز تزریق hCG و تعداد آمپول های گنادوتروپین مصرف شده تفاوتی نداشتند (p=۰/۱). سندرم تخمدان تحریک شده در گروه hCG تنها، بیشتر بروز کرد ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (p=۰/۱). بارداری شیمیایی در گروه آگونیست GnRH بالاتر بود (p=۰/۰۳)، و دو گروه از نظر بارداری کلینیکی اختلاف معناداری نداشتند (p=۰/۰۷).

نتیجه گیری: روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH، می تواند یک روش خوب و حتی جایگزین روش های استاندارد HCG در تحریک تخمک گذاری در پروتکل های آنتاگونیست محسوب شود.

کلمات کلیدی: تحریک تخمک گذاری، تکنیک های کمک باروری، گنادوتروپین جفتی، هورمون آزاد کننده گنادوتروپین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر لیلی سخاوت؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران. تلفن: ۰۹۱۳۱۵۲۵۶۳۷؛ پست الکترونیک: sekhavat@ssu.ac.ir

مقدمه

یکی از مراحل مهم در موفقیت تکنیک های کمک باروری، تحریک تخمک گذاری است. هدف استفاده از پروتکل های تحریک تخمک گذاری، رشد همزمان چند فولیکول و به دست آوردن چند اووسیت و در نتیجه، چند جنین می باشد تا بتوان جنین های با کیفیت مناسب را انتقال داد و یا آنها را برای سیکل های بعدی فریز کرد (۱). یکی از مسائل مهم در سیکل های تحریک تخمک گذاری، ترشح ناگهانی LH قبل از بازیافت اووسیت می باشد که حدود ۵۰-۲۰٪ سیکل ها به این دلیل لغو می شوند (۲).

درمان کمکی با آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین ها، نیاز به سنجش مکرر سطح سرمی LH را برطرف می کند و ترس از لوتئینه شدن زودرس را از بین می برد و میزان لغو شدن سیکل ها به کمتر از ۲٪ می رسد. شایع ترین رژیم درمانی، استفاده از رژیم استاندارد طولانی مدت است که مؤثرترین رژیم نیز می باشد (۳). اما برای حساسیت زدایی هیپوفیز، به استفاده طولانی مدت (۲-۳ هفته) و سپس استفاده از تعداد بیشتری از آمپول های گنادوتروپینی جهت تحریک تخمدان نیاز است (۴). که این موضوع عوارض بسیاری از جمله عوارض کمبود استروژن را نیز به دنبال دارد (۵).

اخیراً با معرفی آنتاگونیست های GnRH به صحنه طب بالینی، گزینه دیگری برای تحریک تخمدان در لقاح مصنوعی فراهم شده است. آنتاگونیست ها به طور رقابتی به گیرنده های GnRH هیپوفیز متصل می شوند و بدینوسیله مانع تأثیر GnRH بر روی هیپوفیز و در نتیجه باعث سرکوب فوری FSH و LH می شوند؛ در واقع آنتاگونیست ها می توانند به طور کاملاً مؤثری از ترشح پیش از موعد LH جلوگیری کنند (۶). آنتاگونیست ها مزایای بالقوه متعددی بر آگونیست ها دارند. اولین مزیت این است که مدت درمان با آنتاگونیست ها به طور قابل توجهی کمتر از مدت درمان با آگونیست ها است (۷) و چون تنها هدف درمان با آنتاگونیست ها، پیشگیری از ترشح ناگهانی و پیش از موعد LH می باشد، می توان تجویز آن را تا مراحل نهایی تکامل فولیکول و تا بعد از افزایش میزان

استرادیول به تأخیر انداخت تا علائم کمبود آندروژن ها به وجود نیایند. مزیت دوم این است که چون هر گونه اثر مهاری آگونیست ها بر پاسخ تخمدان به تحریک گنادوتروپین از بین می رود، دوز کلی و مدت زمان لازم برای تحریک گنادوتروپینی کاهش پیدا می کند.

همچنین مطالعات نشان داده اند که آنتاگونیست ها می توانند باعث کاهش نوع شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شوند (۸). سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، یکی از عوارض مهم سیکل های تحریک تخمک گذاری است که گاهی جهت پیشگیری از بروز آن، سیکل های تحریک تخمک گذاری را لغو می کنند (۹). در مطالعات اولیه، از تزریق تک دوز آنتاگونیست بر اساس پاسخ تخمدانی بیشتر استفاده می شد. تک دوز آنتاگونیست، زمانی که سطح استرادیول به میزان مشخصی برسد و یا اندازه فولیکول مناسب باشد، تزریق می شود (۱۰).

در پروتکل استاندارد IUI تلقیح اسپرم به فاصله ۳۲ تا ۳۶ ساعت پس از تزریق hCG (که خاصیت بیولوژیک مشابه LH دارد) به میزان ۱۰۰۰۰ داخل رحمی، انجام می شود (۱۱). در پروتکل آنتاگونیست برای بلوغ نهایی اووسیت، استفاده از یک دوز آگونیست GnRH به عنوان جایگزین hCG امکان پذیر می باشد. آگونیست GnRH به اندازه hCG برای القاء تخمک گذاری مؤثر می باشد و جدا از ریزش LH، باعث ریزش FSH نیز می شود که این ریزش در مورد hCG وجود ندارد.

یکی از روش های جانشین hCG، استفاده از آگونیست GnRH می باشد که اولین بار توسط لانزون و همکاران پیشنهاد شد. گزارش شده است که این آگونیست از نظر موفقیت، اثری مشابه HCG دارد ولی از نظر بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بی خطر است (۱۲). مطالعات اولیه نشان داده اند که وقتی جهت القاء نهایی تخمک گذاری از آگونیست استفاده می شود، نتیجه بارداری کمتر است، که این امر به دلیل اثر تضعیفی آگونیست بر روی جسم زرد می باشد. با این وجود، بر اساس مطالعاتی که انجام شده، وقتی دوز بسیار کمی از hCG به هنگام استفاده از آگونیست جهت القاء تخمک گذاری استفاده می شود و یا وقتی که hCG موقع

گرفتن تخمک اضافه می شود، با نتایج خوب و قابل مقایسه با hCG همراه بوده است (۷).

در مطالعه هومایدان و همکاران (۲۰۰۹) که بر روی ۱۳۲ نفر انجام شد، در سیکل های آنتاگونیست که از آگونیست جهت القاء تخمک گذاری استفاده شده بود، وقتی دوز پایینی از hCG در زمان گرفتن تخمک داده شد، با گروه hCG با دوز بالا قابل مقایسه بود (۱۳). در مطالعه هومایدان و همکاران (۲۰۰۵)، با استفاده از داروهای آگونیست GnRH به طور قابل ملاحظه ای نسبت به استفاده از hCG تنها، تعداد اووسیت های مرحله متافاز بیشتر شده بود. همچنین خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در این گروه آگونیست کاهش یافته بود (۴).

با توجه به اهمیت سیکل های تحریک تخمک گذاری، خطر بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، عدم وجود تجربه استفاده از آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) در کشور و جلوگیری از باطل شدن سیکل های در معرض خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر استفاده از روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH بر روی القاء تخمک گذاری و مقایسه آن با روش hCG تنها با دوز استاندارد در تکنیک IUI با پروتکل آنتاگونیست در مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری دانشگاه شهید صدوقی یزد انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۱۰۰ زوج نابارور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بین ۱۸ تا ۳۵ سال، آزمایش اسپرم طبیعی، شاخص توده بدنی طبیعی (۱۸-۳۰) کیلوگرم بر متر مربع، وجود داشتن هر دو تخمدان و باز بودن لوله ها بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: داشتن فاکتور لوله ای، آندومتر یوز شدید، آمنوره هیپوتالامیک، الیگواستنواسپرمی (تعداد و شکل غیر طبیعی اسپرم) شدید و داشتن آنومالی رحم بود.

این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق مرکز ناباروری رسید و به تمام بیمارانی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، اطلاعات کافی در مورد انجام طرح و هدف از انجام آن داده شد و پس از گرفتن رضایت کتبی از آنها، اطلاعات مورد نیاز این مطالعه در چک لیستی تهیه شد و اطلاعات پرسیده شد و همچنین نتایج آزمایشات در آن ثبت شد.

حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ (خطای ۵٪) و توان آزمون ۸۰٪ جهت رسیدن به اختلاف معنی دار در میزان بارداری کلینیکی به اندازه ۲۰٪ با توجه به مطالعه هومایدان (۳)، ۶۰ نفر در هر گروه محاسبه شد که با در نظر گرفتن امکان عدم رضایت بیمار و یا اشکال در به انتها رسیدن مطالعه، حجم نمونه معادل ۷۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. تمام بیماران، داوطلب درمان با پروتکل آنتاگونیست بودند. بررسی های اولیه شامل سونوگرافی واژینال از نظر طبیعی بودن رحم و تخمدان ها و آنالیز اسپرم از نظر طبیعی بودن تعداد اسپرم و شکل و حرکت آنها بود و در صورتی که بیماران قاعدگی نامنظم داشتند، بررسی هورمونی شامل FSH و LH نیز انجام شد. پروتکل تحریک تخمک گذاری بدین صورت اجرا شد: به تمام زنان، کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم از روز ۳ تا ۷ سیکل قاعدگی داده شد و سپس آمپول گنادوتروپین (Gonal-F)، ۱۵۰ واحد به صورت روزانه و زیر جلدی از روز ۸ تا ۱۰ سیکل قاعدگی داده شد. روز هفتم برای بیماران، سونوگرافی انجام شد و زمانی که اندازه فولیکول به ۱۴-۱۳ میلی متر رسید، آنتاگونیست GnRH (cetorelix) به صورت زیر جلدی تزریق شد و با انجام سونوگرافی روزانه، بر اساس تعداد و اندازه فولیکول ها، دوز گنادوتروپین تنظیم می شد. زمانی که حداقل ۳ فولیکول به ۱۸ میلیمتر رسید؛ افراد با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه (۷۰ نفر) hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH (۲۰۰ میلی گرم تریپتورلین زیر جلدی) به اضافه ۲۵۰۰ واحد hCG و گروه دیگر (۷۰ نفر) تنها ۱۰۰۰۰ واحد HCG عضلانی تزریق می شد. در هر دو گروه، ۳۶-۳۴ ساعت بعد IUI انجام شد.

به هیچ یک از بیماران پس از انجام IUI، دارویی جهت تقویت فاز لوتئال داده نشد. دو هفته پس از IUI، تست بارداری (β Hcg) انجام شد و در صورتی که مثبت بود، بارداری شیمیایی تلقی می شد. در صورت مثبت بودن این تست، بیمار ۱۰ روز بعد جهت تعیین قلب جنین، سونوگرافی واژینال می شد. مثبت بودن ضربان قلب جنین، بارداری کلینیکی تلقی می شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و روش های آمار توصیفی مورد

تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر افراد دو گروه از نظر سن 30.8 ± 3.4 در مقایسه با 31.4 ± 3.6 ، میزان FSH پایه 5.7 ± 1 در مقایسه با 6.2 ± 1.2 و علت نازایی همسان بودند. مشخصات فردی بیماران در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- بررسی متغیرهای فردی در دو گروه مقایسه نتایج روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH و HCG تنها با دوز استاندارد در سیکل های IUI با پروتکل آنتاگونیست

متغیرهای فردی	hCG به اضافه آگونیست GnRH	HCG تنها	سطح معنی داری
سن (سال) (میانگین \pm انحراف معیار)	30.8 ± 3.4	31.4 ± 3.6	۰/۲
مدت ناباروری (سال) (میانگین)	۴	۴/۵	۰/۳
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) (میانگین \pm انحراف معیار)	26.2 ± 1.9	26.8 ± 2.3	۰/۱
میزان FSH پایه (میانگین \pm انحراف معیار)	5.7 ± 1	6.2 ± 1.2	۰/۰۹
فاکتور مردانه	۲۸ (۴۰)	۲۷ (۳۸/۶)	
علت ناباروری	۱۴ (۲۰)	۱۵ (۲۱/۴)	
تعداد (درصد)	۱۱ (۱۵/۷)	۱۲ (۱۷/۲)	۰/۱
فاکتور لوله ای	۱۱ (۱۵/۷)	۱۰ (۱۴/۳)	
نامشخص	۶ (۸/۶)	۸ (۱۰)	
Mixed			

بیشترین مدت زمان ناباروری در بیماران دو گروه، کمتر از ۶ سال بود. همچنین در این مطالعه، بیشترین دلیل ناباروری در بیماران مورد مطالعه، مربوط به فاکتور مردانه بر اساس نتایج مطالعه، افراد دو گروه از نظر ضخامت آندومتر (9.2 ± 2) در مقایسه با 8.7 ± 1.8 ، بیشترین

میزان استرادیول در روز تزریق (1575.90 ± 996) در مقایسه با 1660.5 ± 1020 و تعداد آمپول های گنادوتروپین مصرفی (30.7 ± 11.8)، 29.3 ± 9.5 تفاوت معناداری نداشتند ($p=0.1$) (جدول ۲).

جدول ۲- بررسی نتایج تحریک تخمدان در دو گروه مقایسه نتایج روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH و HCG تنها با دوز استاندارد در سیکل های IUI با پروتکل آنتاگونیست

ویژگی (میانگین \pm انحراف معیار)	hCG به اضافه آگونیست GnRH	HCG تنها	سطح معنی داری
مدت تحریک تخمک گذاری (روز)	10.1 ± 2	9.5 ± 1.7	۰/۴
استفاده از آنتاگونیست (به روز)	5.1 ± 1.9	4.6 ± 1.6	۰/۲
ضخامت آندومتر (میلیمتر)	9.2 ± 2	8.7 ± 1.8	۰/۱
استرادیول روز تزریق HCG (pg/ml)	1575 ± 996	1660 ± 1020	۰/۰۸
تعداد گنادوتروپین استفاده شده (میانگین)	۳۰	۲۹	۰/۰۶
سندرم تحریک بیش از حد تخمدان تعداد (درصد)	۰ (۰)	۵ (۷/۱)	۰/۱

بارداری شیمیایی در گروه HCG با دوز کم، بالاتر بود (p=0/03)؛ با این وجود دو گروه از نظر بارداری کلینیکی اختلافی نداشتند (p=0/07). سندرم تحریک

بیش از حد تخمدان در گروه hCG تنها، بیشتر بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (p=0/1) (جدول ۳).

جدول ۳- بررسی نتایج بارداری در دو گروه مقایسه نتایج روش hcG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH و HCG تنها با دوز استاندارد در سیکل های IUI با پروتکل آنتاگونیست

ویژگی	hcG به اضافه آگونیست GnRH	HCG تنها	سطح معنی داری
بارداری شیمیایی تعداد (درصد)	۳۶ (۵۱/۴)	۲۲ (۳۱/۴)	۰/۰۰۳
بارداری کلینیکی تعداد (درصد)	۲۸ (۴۰)	۱۸ (۲۵/۷)	۰/۰۷

بحث

تخمدان در گروه hCG تنها بالاتر بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

در مطالعه هومایدان و همکاران (۲۰۱۰) که با اضافه کردن دوز کم hCG به آگونیست GnRH انجام شد، اختلافی در میزان بارداری مشاهده نشد (۱۳) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. اما در مطالعه هومایدان و همکاران (۲۰۰۵)، میزان بارداری کلینیکی در گروه hCG تنها نسبت به گروه آگونیست GnRH بالاتر بود (۴). نتایج مطالعه دانیلی و همکاران نشان دهنده بالاتر بودن کیفیت و تعداد اووسیت های به دست آمده و افزایش ضخامت آندومتر در روش hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH نسبت به hCG تنها بود، ولی میزان بارداری شیمیایی و کلینیکی در هر دو گروه مشابه بود و دلیل آن ممکن است ناشی از کاهش قدرت پذیرش آندومتر در مصرف کنندگان آگونیست GnRH باشد (۱۵) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

از نقاط قوت مطالعه حاضر، انتخاب مشابه گروه ها و به کار گرفتن روش های استاندارد برای ورود و یا خروج از مطالعه بود. البته کم بودن تعداد افراد مورد مطالعه می تواند از نقاط ضعف مطالعه به شمار آید. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده، پیشنهاد می شود مقایسه این دو روش درمانی در مطالعات وسیع تر و تخصصی تر انجام شود تا نتایج آن از اعتبار بیشتری برخوردار شود.

نتیجه گیری

اضافه کردن آگونیست GnRH به دوز کمتر hCG می تواند یک روش آسان و بدون عارضه نسبت به hCG تنها با دوز بالا در تحریک تخمک گذاری در پروتکل های

در مطالعه حاضر، دو روش hCG با دوز کم (۲۵۰۰ واحد) به اضافه آگونیست GnRH (۰/۲ میلی گرم تریپتورلین^۱ و hCG تنها (۱۰۰۰۰ واحد) در زنان نابارور ۱۸ تا ۳۵ ساله که تحت درمان با پروتکل آنتاگونیست قرار گرفته بودند، مورد مقایسه قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعه، میزان بارداری شیمیایی در گروه hCG با دوز کم به اضافه آگونیست GnRH، از گروه hCG تنها بالاتر بود و دو گروه از نظر بارداری کلینیکی اختلاف آماری معنی داری نداشتند که با نتایج مطالعه هومایدان (۲۰۰۹) همخوانی داشت (۳). در مطالعه حاضر، اختلاف معنی داری بین این دو پروتکل در دوره تحریک، تعداد آمپول های گنادوتروپین مورد استفاده، پیک استرادیول و ضخامت آندومتر مشاهده نشد که با نتایج مطالعه موری و همکاران (۲۰۰۷) که جهت مقایسه این دو پروتکل انجام دادند، همخوانی داشت (۱۴). در مطالعه شاپیرو و همکاران (۲۰۰۸) که بر روی افراد پر خطر انجام شد، وقتی دوزهای بسیار پایین (HCG- 2500- 1000 واحد) در زمان القاء تخمک گذاری به آگونیست GnRH اضافه می شد، نتایج بسیار قابل قبولی از بارداری حاصل می شد، در ضمن این روش، مؤثر و بدون عارضه برای افرادی که در معرض سندرم تحریک بیش از حد تخمدان هستند، می باشد. همچنین سندرم تحریک بیش از حد تخمدان با نوع رژیم تحریکی و تعداد آمپول های گنادوتروپین مصرفی در ارتباط بود (۸). در مطالعه حاضر، اگر چه میزان سندرم تحریک بیش از حد

¹ Triptorelin

آنتاگونیست باشد و حتی در سایر پروتکل های تحریک تخمک گذاری نیز جایگزین hCG با دوزهای بالا شود.

این مطالعه حاصل پایان نامه فلوشیپ نازایی می باشد. بدینوسیله از پرسنل سخت کوش مرکز ناباروری که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

تشکر و قدردانی

منابع

1. Schieve LA, Devine O, Boyle CA, Petrini JR, Warner L. Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births. *Am J Epidemiol.* 2009 ; 170 (11):1396-407.
2. Ledger WL. Patient scheduling for gonadotrophin-releasing hormone antagonist protocols. *Hum Fertil (Camb).* 2002; 5(1): G29-32.
3. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18: 630–634.
4. Humaidan P, Bredkjær H, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard LG, Yding Andersen C. GnRH agonist (Buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomised study. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1213 – 20.
5. Lawrence . Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory hCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2006; 13: 173 – 178.
6. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod.* 2006; 21:1894–900.
7. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, Van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of hCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2887– 92.
8. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Thomas S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertile Steril.* 2008, 90(1): 231-3.
9. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, Dunitz M. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques (ART).* Israel: Obygn: 2001, 204-214.
10. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* 2005; 20 (9): 2373-2375.
11. Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertility and sterility.* 2011;95(1):1-8.
12. Lanzone A, Fulghesa AM, Apa R, Caruso A. LH Surge induction by GnRH agonist at the time of ovulation. *Gynecol Endocrinol.* 1989; 3: 213-320.
13. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer EH, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2010; 93(3): 847-54.
14. Morey Schachter, Shevah Friedler, Raphael RonEl, Ariel L. Zimmerman Can pregnancy rate be improved in GnRH antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? *Fertile Steril.* 2007; 90:1087-1093.
15. Bodri D, Guillén JJ, Galindo A, Mataró D, Pujol A, Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2009; 91(2):365-71.