

보조생식술에 있어서 황체기 보강요법

아주대학교 의과대학 산부인과학교실

김미란 · 황경주

Luteal Phase Support in Assisted Reproductive Technology

Miran Kim, Kyungjoo Hwang

Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine

서 론

보조생식술에 있어서 성공적인 임신은 주로 두 가지 요인에 달려있다. 하나는 배아의 질이고 또 다른 하나는 배아가 착상하는 자궁내막이다. 자궁내막의 준비는 증식기에 시작하여 배아 착상에 적합한 상태를 제공하기 위하여 황체기까지 연장된다. 프로게스테론은 일차적으로 기질 (stroma)에 영향을 주는 반면 에스트라디올은 주로 자궁내막의 샘 (gland)에 영향을 주며 황체에서 분비되는 프로게스테론은 착상을 위해 자궁내막의 분화를 유도하며 이러한 과정에서 기질과 샘 (gland) 조직의 성숙도가 일치 (synchronization) 되어야 한다.¹ 양질의 배아를 이식 할지라도 임신율이 여전히 낮은 것을 보면 배아의 착상이 보조생식술의 성공을 결정하는데 매우 중요하다는 것을 알 수 있다. 그러나, 보조생식술에서 양질의 배아를 이식함에도 불구하고 낮은 착상률을 보이는 결정적인 요인은 과배란 유도에 따른 황체의 기능과 밀접한 연관이 있는 것으로 사료된다. 대부분의 보조생식술에서 생식샘자극호르몬 (gonadotropin) 과 생식샘자극호르몬 호르몬제 {gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist}를 사용하게 되면서 황체기 보강이 일반적으로 시행되고 있으며 대규모의 메타-분석에서도 황체기 보강시 임신율 및 지속율에 향상을 볼 수 있었다.^{2,3} 따라서 본 연재에서는 황체기

보조요법의 여러 방법과 그에 따른 차이점, 효과, 적절한 투여 기간 및 최근 논란이 되고 있는 것들에 대하여 소개하고자 한다.

본 론

1. 황체기 생리 (Luteal phase physiology)

정상적인 황체의 기능은 배아 착상을 위한 자궁을 준비하고 임신을 위해 자궁내막을 안정화 시키는 데 필수적이다. 정상 황체기는 황체에서 분비되는 적절한 프로게스테론 양과 자궁내막의 분비기로의 전환 (secretory transformation)을 포함한 정상적인 호르몬 환경에 의해 특징지어진다.⁴ 황체는 황체기 동안 뇌하수체 생식샘자극호르몬의 분비에 의존한다. 즉 황체화 호르몬의 신호가 없으면 황체는 기능 부전을 초래해 결과적으로 프로게스테론 또는 에스트로겐 분비가 비정상적일 수 있다. 착상은 포배기 배아와 모체의 자궁내막 간의 특별한 상호작용을 통해 이루어지며 난소에서 분비되는 스테로이드 호르몬은 자궁내막의 분화를 유도한다. 착상가능시기 (implantation window)는 배란 후 8~10일 사이로 자궁이 배아를 받아들일 수 있는 기간으로 정의된다.⁵ 프로게스테론 또는 에스트로겐의 적절한 자극이 없다면 자궁내막의 수용성이 손상될 수 있고 결과적으로 착상율과 임신율의 감소를 초래할 수 있다.

2. 보조생식술에서 황체기 보강의 필요성

1) 생식샘자극호르몬 효현제 (GnRH agonist)를 사용하는 경우

보조생식술에 있어서 높은 황체호르몬의 노출은 조기 황체화 (premature luteinization)를 가져오고 난자의 과성숙을 유도하여 결과적으로 주기 취소율의 증가 또는 임신율의 감소를 가져온다.⁶ 생식샘자극호르몬 효현제는 뇌하수체 생식샘자극호르몬의 분비를 억제하여 주기 취소율을 감소시키고 난자의 수를 증가시킨다.

외부의 생식샘호르몬에 정상적으로 반응하는 여성에서 체외수정시술시 생식샘자극호르몬 효현제 사용이 임신률을 80~127% 향상시킴을 확인할 수 있었고,⁷ 그 후 생식샘자극호르몬 효현제를 짧은 기간 동안 사용하는 것보다 생식샘호르몬 사용 전 14~21일 동안 사용하는 것이 더 우월함을 알게 되어 현재는 정상 반응군에서 난소 자극 주기에 이러한 장기요법 (long protocol)을 사용하게 되었다.⁸ Edwards와 Steptoe (1980)는 배란 유도에 따른 황체기 부적절성이 체외수정시술의 실패를 가져올 수 있다고 처음 제안하였으며⁹ 그 후 많은 연구자들이 생식샘자극호르몬 효현제 투여 장기요법 (long protocol) 시 황체기 보강요법이 임신율에 확실한 잇점이 있음을 보여주었다.¹⁰⁻¹²

생식샘자극호르몬 효현제를 사용한 체외수정시술 시 난자 채취 당일 자궁내막의 생검을 했을 때 90% 이상에서 자궁내막의 진보 (advancement)를 보였으며 3일 이상 자궁내막이 진보되었을 때 임신이 관찰되지 않았다.¹³ 황체기 중기에 시행한 자궁내막 생검시 2~4일의 지연이 나타났다.¹¹ 그러나, 프로게스테론 또는 hCG로 황체기 보강을 했을 때 중, 후기 자궁내막의 조직학적, 전자현미경, 면역화학 염색 모두 정상을 보여주었다.¹⁴ 보조생식술을 이용한 주기에서 황체기 결함이 일어나는 기전은 다음과 같은 요인들에 의할 것으로 제시되고 있다.

(1) 생식샘자극호르몬 효현제에 의한 지속적인 뇌하수체 억제에 결과로 내인성 황체 형성 호르몬의 분비가 황체기 동안에도 억제된다.

(2) 초기 황체기의 에스트라다이올과 프로게스테론이 생리적 수치 이상으로 높게 올라가서 자궁내

막의 발달을 앞당기고 배아와 자궁내막 사이의 부조화를 조장하여 체외수정의 임신율을 감소시킨다. 수용력이 있는 자궁내막은 배아와 자궁내막 간의 순차적인 대화를 용이하게 한다. 고농도의 프로게스테론 혹은 변화된 에스트라다이올/프로게스테론 비 (ratio)는 자궁내막 발달에 영향을 주어 배아 착상에 영향을 줄 수 있다.

(3) 자연 주기에 비해 자극 주기에서 난소의 스테로이드 생성 기간이 더 짧고, 과배란 유도 주기에서는 혈중 에스트라다이올과 프로게스테론의 농도가 급격히 감소하여 성공적인 착상을 방해한다.

(4) 난자 채취시 난자 주변 과립막 세포의 흡입은 프로게스테론의 생성을 방해할 수 있다.

2) 생식샘자극호르몬 효현제를 사용하지 않은 경우

전술한 바와 같이 생식샘자극호르몬 효현제를 사용하여 과배란 유도를 한 경우에 황체기 보강을 하는 것은 일반적인 동의를 얻고 있으나 단순히 외인성 생식샘호르몬이나 clomiphene과의 병합요법에서도 황체기 보강요법이 반드시 필요한지에 관해서는 아직 객관적인 결론을 내릴만한 자료는 부족하다. 생식샘자극호르몬 효현제를 사용하지 않은 보조생식술에서는 황체기 동안 프로게스테론 보충이 필요하지 않다고 하였고,¹⁵ clomiphene citrate/hMG로 과배란 유도를 시행한 경우 황체기 보조요법을 한 군과 하지 않는 군간에 임신율에 차이가 없다고 하였다.¹⁶ 그러나 과배란 유도과 난자 채취 과정 모두가 황체기에 부정적인 영향을 줄 수 있으므로 현재 대부분의 불임센터에서는 생식샘자극호르몬 효현제를 사용하지 않은 경우에도 황체기 보강요법을 시행하고 있다 (Table 1).

3) 생식샘자극호르몬 길항제 (GnRH antagonist)를 사용하는 경우

생식샘자극호르몬 길항제의 사용을 중단하면 뇌하수체 생식샘자극호르몬이 바로 회복되기 때문에 황체기가 덜 교란될 것이라는 가설이 가능하다. 인공수정시 생식샘자극호르몬 길항제를 사용한 초기 연구에서는 이 가설이 타당한 것으로 보였으나,¹⁷ 체외수정시술을 시행한 군에서 황체기 보강을 하지 않는 경우 임신율이 유의하게 감소하고,¹⁸ 초기 및 중기 황체기의 황체 형성 호르몬 수치가 기준치 이하

Table 1. Clinical pregnancy rate in luteal phase support (hCG and progesterone) versus no treatment (Artini et al., 1995 & Abate et al., 1999)

	RR (95% CI)
hCG vs. no treatment	2.72 (1.56~4.90)*
Progesterone (IM) vs. no treatment	2.38 (1.36~4.27)*
Progesterone (vaginal) vs. no treatment	2.11 (0.95~4.67)

RR = relative risk, CI = confidence interval, IM = intramuscular

*Significant difference between compared groups, p< 0.05

로 나타났으며¹⁹ 황체기가 짧아졌다.²⁰ 최근의 전향적 연구결과에서도 황체기 보강을 하지 않으면 조기에 황체기 용해 (luteolysis)가 일어나 임신에 좋지 않은 영향을 주는 것으로 보고하였다.²¹ 따라서 생식샘자극호르몬 길항제 사용시에도 황체기 보강요법이 체외수정시술 시에는 고려되어야 한다.

3. 황체기 보강요법

1) hCG 대 프로게스테론

초기 보고들에 의하면 생식샘자극호르몬 표현제와 생식샘호르몬을 이용한 배란 유도 시에 hCG를 주사함으로써 황체기 결함을 극복할 수 있으며,²² 무작위 대조시험 분석에서는 프로게스테론 단독 투여보다는 hCG를 함께 투여하는 것이 더 효과적이었다.¹¹

이에는 두 가지 이유가 있다. 체외수정시술 주기 중 황체기에 hCG를 근주함으로써 황체가 구제되어 지속적인 에스트로겐, 프로게스테론의 분비가 가능하고,²³ 또한 황체에서 분비되는 알려져 있지 않은 다른 인자가 착상에 영향을 미칠 수 있으므로 황체기 때 단순히 에스트로겐과 프로게스테론을 보충해주는 이상의 이득이 있을 수 있다 하여 근주 hCG가 프로게스테론 단독보다 더 우월할 것이라는 주장이 있었으나,²⁴ 현재의 연구결과에서는 근주 hCG와 질식 혹은 근주 프로게스테론과는 큰 차이가 없다고 보고있다 (Table 2).

근주 hCG의 사용은 실제로 다른 방법으로 황체기 보강을 하거나 치료 받지 않는 군에 비해 난소과자극증후군을 유의하게 높인다는 보고가 있어,²⁴⁻²⁷ 난

Table 2. Clinical pregnancy rates comparing hCG with progesterone

	RR (95% CI)
hCG vs. progesterone (oral) (Buvat et al., 1990)	1.15 (0.50~2.91)
hCG vs. progesterone (IM) (Artini et al., 1995)	0.98 (0.68~1.42)
hCG vs. progesterone (vaginal) (Artini et al., 1995)	0.9 (0.72~1.14)

소과자극증후군의 고위험 여성에서는 프로게스테론의 사용이 선호되고 있다.

2) 프로게스테론

(1) 경구 프로게스테론

경구 프로게스테론 (micronized progesterone)은 복용의 용이성 때문에 매력적이나 경구 투여는 흡수 후 간에서 대부분이 비활성화 되어 실제적인 생체이용률은 10% 미만으로 매우 불량하다. 경구 프로게스테론의 대사물질은 안정, 졸림, 다른 최면 작용과 안면홍조, 오심, 체액저류 등의 부작용과 관련이 있다. 경구 프로게스테론이 각 시기에 맞는 자궁내막을 형성하는데 비효과적이었고 질식 프로게스테론이나 근주 hCG보다 비효과적이기 때문에 황체기에 경구 프로게스테론 보강은 바람직하지 않다.²⁸

(2) 프로게스테론 근육주사

프로게스테론 근육주사는 대부분의 불임센터에서 황체기 보강요법으로 선호되고 있는데 이유는 근주 프로게스테론 투여가 황체기 보강의 최선의 방법으로 생각되기 때문이다.² 근주요법은 경구요법과는 달리 간을 통과하지 않으므로 매우 빠르게 체내로 흡수되거나 적절한 혈중 농도의 유지를 위하여 매일 주사하여야 하고 흔히 사용되는 progesterone-in-oil 제제는 통증이 있을 뿐 아니라 주사부위에 염증과 무균성 농양을 만들기도 하며,²⁰ 프로게스테론 운반물질 지질에 대한 중증 알러지 반응도 보고된 바 있다. 프로게스테론 25 mg을 근주시 황체기 동안 혈중 농도가 정상적으로 유지된다고 하였고, 이후 무작위 연구에서 50 mg 프로게스테론이 경구 프로게스테론 200 mg보다 혈중 최고치와 지속기간이 더 만족할만하다고 하였다.²⁹ 일반적으로 하루 25~100 mg의 용량이 사용되고 있다.

지용성 프로게스테론의 근주 방법은 위험한 부작용

용 (중증 염증 반응, 무균성 농양 및 통증) 때문에 대체재로서 생체내에서 분해가 천천히 되고 작용기간이 오래가는 합성 프로게스테론의 일종인 17 α -hydroxyprogesterone caproate (17-HPC)가 있다. 최근에 17-HPC의 투여가 체외수정술의 황체기 보강을 위하여 근주와 비교하여 임상적 임신 및 지속 임신율에서 유의한 차이가 없고 편리함을 고려할 때, 17-HPC가 황체기 보강에 더 효과적임을 보고하였다.³⁰ 그러나 17-HPC는 천연 프로게스테론과는 달리 혈중 HDL을 낮추고 태아 기형유발의 가능성을 완전히 배제할 수 없어 지용성 프로게스테론의 근주를 대체할 수 있으려면 더 많은 증거가 필요하다.

(3) 질을 통한 프로게스테론 투여

질 점막 상피세포는 단백질과 지질을 쉽게 흡수한다. 또한 질 자체가 프로게스테론의 저장고 역할을 하면서 약물대사과정에 있어 rate-limiting membrane으로서의 기능도 할 수 있으며, 환자들이 쉽게 접근할 수 있고 질 분비물이나 자극 증상과 같은 미미한 부작용만 보고되었다.³¹ 프로게스테론의 질식 투여는 지질 유액인 프로게스테론 캡슐 (Utrogestan[®], 100 mg)과 polycarbophil를 기본으로 한 지질-수용성 유액 겔 (Crinone[®], 90 mg)이 사용되고 있다.

프로게스테론 질식 투여가 근주보다 낮은 혈중 농도를 보이나 정상적인 자궁내막의 황체기 변화를 유도하는 것은 자궁내막으로 바로 흡수될 수 있는 지역적인 요인으로 이것을 자궁의 일차 통과 효과 (first uterine pass effect)라 하며,³² 투여 후 먼저 전신 순환을 거치지 않음으로써 가능하다. 결과적으로 전신 혈중 농도는 낮지만 자궁내막 조직에서는 높은 농도를 유지하여, 자궁에서는 극대화된 생물학적 작용을 나타내고 전신적인 부작용은 줄어들게 된다. First uterine pass effect의 정확한 기전은 완전히 알려져 있지 않으나 예상되는 바는 첫째, 자궁내 풍부한 정맥 혹은 질 임파계, 정맥이나 동맥을 통할 수 있다는 것, 둘째, 조직을 통한 직접적인 확산에 의한다는 것인데 두 번째는 정자의 이동과 비슷한 경로이다.

체외수정술에서 프로게스테론 투여방식에 따른 무작위 전향적 검사에 의하면 micronized progesterone 400~600 mg을 질식 투여하여 근주 방법보다 우위 혹은 비슷한 임신율과 혈중 농도를 유지하였

다.³³ 프로게스테론 겔과 근주 프로게스테론이 착상율, 임상적, 지속 임신율이 비슷하다고 보고하였고, 질식 투여가 근주보다 자궁내막이 좀더 생리적인 형태와 유사하게 변하고, 자궁내막에서의 프로게스테론 농도가 더 높아서 자궁 활동을 감소시켜 체외수정술시 착상율을 높인다고 하였다.^{34,35} 그러나 높은 자궁내막 프로게스테론의 농도는 자궁내막의 성숙을 빨리 시켜 일부 체외수정 배아 이식 환자에서 착상가능시기 (implantation window)를 빨리 닫히게 하는 원인이 되기도 하여 전향적 무작위 연구를 포함한 분석에 의하면 근주가 경구 및 질식 투여보다 더 효과적이라고 하였다.^{15,36}

Crinone[®] 8% gel은 미국 FDA에서 공식적으로 인정 받은 황체기 보강 치료제이다. 이 약은 반감기가 길고 환자-환자간 흡수의 변이가 적다는 장점을 가지고 있어 micronized progesterone보다 접근성이 용이하다. Crinone[®]과 Utrogestan[®]을 비교한 대부분의 임상시험에서 두 체제가 유사한 성적을 보였고 환자의 편리함과 임신율 및 유산율에 있어서는 Crinone[®]이 우월하였다.³⁷

(4) 기타 프로게스테론 투여 방법

비강, 설하, 경피, 직장을 통한 투여 방법들이 폐경여성의 호르몬 치료법이나 다른 용도를 위하여 소개되어 왔다. 냉동 배아 이식 후 황체기 보강을 위하여 비강요법을 시행하였을 때 근주와 비교하여 비슷한 임신율을 보고한 바 있으나,³⁸ 아직까지 기타의 방법들은 황체기 보강에 적합한 효과를 보이지 못하여 현재 널리 사용되고 있지는 않다.

3) 에스트로겐 요법

생식샘자극호르몬 길항제와 생식샘호르몬을 사용한 주기에서 프로게스테론 단독 투여시 황체기

Table 3. Clinical pregnancy rates comparing variations of additional estrogen or hCG

	RR (95% CI)
E2 + P vs. P alone (Farhi et al., 2000)	1.15 (0.83~1.58)
hCG + P vs. P alone (Ugar et al., 2001)	1.02 (0.62~1.68)
E2 + P vs. hCG (Smits et al., 1988)	0.99 (0.50~1.92)

E2 = estradiol, P = progesterone

말기에 estradiol 농도가 정상주기에 비해 감소한다는 사실에 근거하여 estradiol valerate를 추가로 투여하는 것에 대한 연구가 시행되었다. 비록 estradiol valerate를 추가시 임신율과 착상율이 향상됨을 보고 했지만,^{39,40} 여러 연구들은 생식샘자극호르몬 길항제와 생식샘호르몬을 사용한 주기에서 황체기 보강 동안 프로게스테론에 estradiol valerate을 추가하는 것에 대한 어떠한 잇점도 찾지 못했다.^{41,42} 따라서 아직까지는 보조생식술 주기에서 황체기 동안 에스트라디올의 역할은 여전히 논쟁중이다 (Table 3).

4) 황체기 보강의 시작과 종료 시기

정상 황체에서 난포 성숙을 위한 hCG 주사 이후 적절한 프로게스테론의 반응은 8~12일 후에 나타난다고 알려져 있으며,⁴³ LH surge 후 4일째에 반응을 보인다고도 하였다.⁴⁴ 이러한 반응은 인간 황체에서 초기 황체기에서는 LH/hCG 수용체가 발현되지 않으며, LH surge 후 6~10일 사이인 중기 황체기에 수용체 발현이 높아지는 결과와 일치한다. 따라서 과배란 유도 주기에서도 난자 채취 후 첫 주 동안의 호르몬 투여에 대하여 의문점을 제기해 왔다.

그러나, 이식 전에 2~4일 동안 프로게스테론을 투여한 후 배아 이식을 해야만 임신에 성공한다고 한 보고도 있으며,⁴⁵ 배아 이식 전에 프로게스테론을 질로 투여하면 자궁 수축을 감소시켜 배아의 이탈을 막는다고 하였다.⁴⁶ 이러한 결과들을 감안하면 황체기 보강은 난자 채취를 기준으로 되도록 빨리 시작하는 것이 바람직하다 할 것이다.

정상 임신 과정에서 프로게스테론의 생성은 임신 7주 경에 luteo-placental shift가 일어난다. 그러나 태반 형성 초기 과정에서는 충분한 프로게스테론이 만들어지지 못하고 자체적으로 충분한 프로게스테론 형성 시기는 대략 임신 10~12주 경으로 보고 있다.⁴⁷ 이러한 이유로 체외수정시술을 시행한 후의 황체기 보강은 대략 임신 10주 정도까지 유지시켜 온 것이 일반적이다.

결 론

1. 보조생식술 여성에서 황체기 보강은 필요하다.
2. 황체기에 경구 프로게스테론의 사용보다는 hCG가 더 우월하고, 질식 혹은 근주 프로게스테론

과 hCG는 그 효과에서 큰 차이가 없으나, hCG는 난소 과자극증후군의 위험성이 증가하므로 근주 프로게스테론이 일반적으로 사용된다.

3. 프로게스테론 근주 방법과 질내 투여법은 황체기 보강의 효과면에서 동등하다고 보고되고 있으므로 임상적는 환자의 편리성을 고려하여 질내 투여법을 적절하게 사용하는 것이 바람직하다.

4. 프로게스테론에 에스트로젠을 추가하여 투여하는 것이 생식샘자극호르몬 길항제와 생식샘호르몬을 사용한 주기에서 착상율을 증가시킨다는 일부 연구가 있으나 아직까지는 보조생식술 주기에서 황체기 동안 에스트라디올의 역할은 여전히 논쟁중이다.

5. 황체기 보강은 난자 채취 직후부터 시작하여 임신 10주 정도까지 시행하는 것이 추천된다.

참 고 문 헌

1. Valbuena D, Jasper M, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Ovarian stimulation and endometrial receptivity. Hum Reprod 1999; 14: 107-11.
2. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod 2002; 17: 2287-99.
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. Toner JP. The luteal phase: luteal support protocols. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editors. Textbook of assisted reproductive techniques. Kentucky: Martin Dunitz Ltd; 2001. p.515-26.
5. Paria BC, Lim H, Das SK. Molecular signaling in uterine receptivity for implantation. Semin Cell Dev Biol 2000; 11: 67-76.
6. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotropin releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1990; 5: 357-76.
7. Hughes EG, Federkow DM, Daya S, Sagle MA, Van

- De Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2002; 58: 888-96.
8. Gomel V, Cheung PCK (eds). *In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction 1997* Monsuzzi Editore, Bologna. p.405-15.
 9. Edwards RG, Steptoe PC. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 737-56.
 10. Smitz J, Erard P, Camus M. Pituitary gonadotropin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. *Hum Reprod* 1992; 7: 1225-9.
 11. 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.
 12. Smitz J, Devroey P, Camus M. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod* 1988; 3: 585-90.
 13. Lass A, Peat D, Avery S, Brinsden B. Histological evaluation of endometrium on the day of oocyte retrieval after gonadotropin releasing hormone agonist follicle stimulating hormone ovulation induction for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 3203-5.
 14. Balasch J, Jove I, Marquez M, Vanrell JA. Hormonal and histological evaluation of the luteal phase after combined GnRH agonist/gonadotropin treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Hum Reprod* 1991; 6: 914-7.
 15. Daya S. Efficacy of progesterone support in the luteal phase following in-vitro fertilization and embryo transfer: meta-analysis of clinical trials. *Hum Reprod* 1988; 3: 731-4.
 16. Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, Devroey P. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies; clinical options. *Hum Reprod* 2000; 15(SI): 129-48.
 17. Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, Lombroso G, et al. Comparison of luteal phase profile in gonadotropin stimulated cycles with or without a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Hum Reprod* 2001; 16: 2258-62.
 18. Albano C, Grimbizis G, Smitz J, Reithmuller-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.
 19. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with hMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 2001; 16: 663-7.
 20. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Effect of clomiphene citrate on follicular and luteal phase lutenizing hormone concentrations in in vitro cycles stimulated with gonadotropins and gonadotropins-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 2002; 77: 733-7.
 21. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJC, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, or gonadotropin-releasign hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4186-92.
 22. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7: 597-600.
 23. Hutchins-Williams KA, Decherney AH, Lavy G, Diamond MP, Naftolin F, Lunenfeld B. Luteal rescue in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1990; 53: 495-501.
 24. 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; 11: 1602-5.
25. Buvat J, Marcolin G, Guittard C, Herbaut JC, Dehaene JL. Luteal support after luteinizing hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization: superiority of human chorionic gonadotropin over progesterone. *Fertil Steril* 1990; 53: 490-4.
 26. 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: 487-9.
 27. Araujo E, 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: 74-8.
 28. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77: 318-23.
 29. Simon JA, Robinson DW, Andrews MC, Hildebrand JR 3rd, Rocci ML Jr, Blake RE, et al. The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 1993; 60: 26-33.
 30. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Gerli S, Baldini D, Di Renzo GC. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproated versus intravaginal progesterone in IVF-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 17-21.
 31. Archer D, Fahy G, Viniegra-Sibal A, Snipes W, Foldsy RG. Initial and steady-state pharmacokinetics of a vaginally administered formulation of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 471-8.
 32. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 139-48.
 33. Artini PG, Volpe A, Angioni S. A comparative randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 51-6.
 34. Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI. Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 823-9.
 35. Schoolcraft WB, Hesla JS, Gee MJ. Experience with progesterone gel for luteal phase support in a highly successful IVF programme. *Hum Reprod* 2000; 15: 1284-8.
 36. Abate A, Perino M, Abate FG. Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer: a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 16: 203-6.
 37. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, et al. Luteal phase support using either Crinone or Utogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 48-52.
 38. Stovall DW, Van Voorhis BJ, Mattignly KL, Sparks AF, Chapler FK, Syrop CH. The effectiveness of sublingual progesterone administration during cryopreserved embryo transfer cycles: results of a matched follow-up study. *Fertil Steril* 1996; 65: 986-91.
 39. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levvan 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.
 40. Gorkemli H, Ak D, Akyurek C. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone þ estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 140-4.
 41. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta analysis of the randomized trials. *Hum Reprod* 2002; 17: 2287-99.
 42. Lewin A, Yanai N, Benhushan A. 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.
43. Dawood MY. Corpus luteal insufficiency. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 121-7.
44. Fritz MA, Hess DL, Patton PE. Influence of corpus luteum age on the steroidogenic response to exogenous human chorionic gonadotropin in normal cycling women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 709-16.
45. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986; 314: 806-11.
46. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2001; 75: 1136-40.
47. Kleinstein J. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertil Steril* 2005; 83: 1641-9.
-