BRIEF REPORT

Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Compared with Pre-Ovulatory Injection of Human Chorionic Gonadotrophins for Ovulation Induction in Intrauterine Insemination Treatment Cycles

Sepideh Peyvandi[1],
Narges Moslemizadeh[1],
Aghdas Ebadi[2],
Maryam Shahidi[3]

[1] Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Resident in Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 5, 2012 ; Accepted March 5, 2013)

Abstract

Background and purpose: In a normal menstrual cycle Surge LH is produced in mid cycle. Gonadotrophin-releasing hormone agonist is successfully used in patients treated for ovulation induction. In this study the clinical outcome of intrauterine insemination (IUI) treatment cycles employing a gonadotrophin-releasing hormone agonist [Superfact)] or human chorionic gonadotrophin (HCG) was assessed.

Materials and methods: A group of 100 patients presenting with unexplained infertility were treated with clomiphene 100 mg for five days and human menopausal gonadotrophins (HMG) from day 3 of the cycle, on an individualized schedule. They were then randomly divided into two groups to receive either a single s.c. injection of 0.5 mg superfact or a single i.m. injection of 10,000 IU HCG after follicular maturation. IUI was performed approximately 34 and 36 h following the injection.

Results: Among the samples 47 were treated by HCG and the rate of mature ovarian follicles was 2.6±1.4. Pregnancy occurred in 18 (35.3%) cases. The group which received GnRHa consisted of 51 samples whose rate of mature ovarian follicles was 3.4±0.08.

Conclusion: These results showed that an s.c. injection of a relatively low dose of GnRHa can be as effective as HCG in induction ovulation but pregnancy rate is more by HCG in IUI treatment cycles.

Keywords: HCG, agonist, GnRhIUI

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(Supple 1): 235-240 (Persian).

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم ویژه نامه ۱ اسفند سال ۱۳۹۱ (۲۴۰-۲۳۵)

مقایسه اثر HCG با Gnrh- agonist بر میزان تخمک گذاری و باروری در سیکل تحریک تخمک گذاری در روش کمک باروری در سیکل های IUI

سپیده پیوندی[۱]
نرگس مسلمی زاده[۱]
اقدس عبادی[۲]
مریم شهیدی[۳]

چکیده

سابقه و اهداف: در سیکل طبیعی قاعدگی، در میانه سیکل Surge LH برای مرحله نهایی تخمک گذاری ایجاد می‌شود. از Gnrh-agonist نیز به صورت موفقیت‌آمیز در شروع موج LH در بیماران تحت تحریک تخمک گذاری با گنادوتروپین استفاده شده است. استفاده از آن موجب پاسخ فیزیولوژیک مشابه پاسخ خودبخودی surge LH میانه سیکل می‌شود. همچنین استفاده از آن برای زنان در معرض خطر سندرم بیش از حد تخمدان توصیه شده است. در این مطالعه میزان باروری در روش تحریک تخمک گذاری HCG با) Gnrh- agonist سوپرفکت) در زوج‌های تحت درمان کمک باروری در سیکل های IUI را با هم مقایسه کردیم.

مواد و روش ها: این بررسی در زوج‌های نابارور بدون علت مشخص که در سال ۱۳۸۹ به مراکز ناباروری شهرستان ساری مراجعه و کاندید انجام IUI بودند، صورت گرفت. تعداد سیک‌های IUI 100 سیکل در نظر گرفته شد. تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن و HMG صورت گرفت و در روز ۱۰ سیکل جهت بررسی پاسخ تخمدان توسط سونوگرافی ترانس واژینال انجام شد. وقتی قطر فولیکول غالب به ۱۸ میلی‌متر رسید، به صورت تصادفی به بیماران HCG یا سوپرفکت تجویز شد و IUI به طور متوسط ۳۴ تا ۳۶ ساعت بعد انجام گرفت.

یافته ها: از تعداد ۴۷ بیماران که تحت درمان با HCG قرار گرفتند تعداد فولیکول های غالب (بیشتر از ۱۶ میلی متر) ۱/۴ ± ۲/۶ بود و تعداد ۱۸ (۳۵/۳ درصد) مورد حاملگی رخ داد و در گروه سوپر فکت از ۵۱ بیمار تحت درمان، تعداد فولیکول‌های غالب ۰/۰۸۵ ±۳/۴ و میزان حاملگی ۱۱ مورد (۲۲/۹) بود.

استنتاج: این نتایج نشان داد اگر چه GnRh آگونیست در تخمک گذاری مؤثرتر است اما میزان باروری در گروه تحت درمان با HCG بیش‌تر بوده است.

واژه های کلیدی : hcg ، Agonist GnRh ، IUI

مقدمه

در طی دو دهه گذشته پیشرفت بسیاری در زمینه رژیم‌های تحریک تخمک گذاری به وجود آمده است. در سیکل طبیعی قاعدگی، در میانه سیکل Surge LH برای مرحله نهایی تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود(۱).

مؤلف مسئول: اقدس عبادی– ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران E-mail dr.jamkhane@gmail.com:
۱. گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دستیار جراحی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۳/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۱۰/۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۱۲/۱۵

این تغییر موجب شروع مجدد میوز، لوتئینیزه شدن و پارگی فولیکول و در نهایت تخمک گذاری می شود. به صورت روتین در سیکل های تحریک شده با پروتوکل های مختلف، HCGجهت تکامل مرحله نهایی رشد فولیکول استفاده می شود(۲).

از Gnrh-agonist نیز به صورت موفقیت آمیز در شروع موج LH در بیماران تحت تحریک تخمک گذاری با گنادوتروپین استفاده شده است. استفاده از آن موجب پاسخ فیزیولوژیک مشابه پاسخ خودبه خودی surge LH میانه سیکل، با رها سازی پیوسته هر دو هورمون LH و FSH می‌شود. همچنین استفاده از Gnrh-agonist برای زنان در معرض خطر سندرم بیش از حد تخمدان (OHSS) توصیه شده است(۳).

ناباروری نه تنها به عنوان یک بیماری بلکه به عنوان یک مسئله جدی تاثیر گذار بر زندگی خانوادگی می‌تواند به بهداشت خانوادگی جامعه صدماتی جدی وارد کند(۴). تزریق داخل رحمی اسپرم (IUI) یکی از روش های کمک باروری است. در این روش اسپرم مستقیماً به حفره رحمی تزریق می‌شود. این روش در همراهی با تحریک کنترل شده تخمدان، یک راه موثر و مقرون به صرفه برای بسیاری از انواع ناباروری می‌باشد(۴). از مهم‌ترین اندیکاسیون های این روش می‌توان به ناباروری به علت فاکتورهای خفیف مردانه، فاکتورهای سرویکس و موارد ناباروری بدون توجیه، اشاره کرد(۵-۶). تکنیک ساده، قیمت ارزان و عوارض کم این روش، آن را به یک انتخاب طبیعی در بسیاری از زوج ها که میل به بچه دار شدن دارند، تبدیل کرده است(۴). در ضمن به خاطر اینکه بسیاری از ناباروری ها نسبتا خفیف هستند و با تشخیص مناسب و درمان مناسب برطرف می‌شوند، بسیاری از ژنیکولوژیست ها و اندوکرینولوژیست ها تمایل دارند که تا ۶ سیکل IUI را قبل از انجام روش های تهاجمی تر (مانند IVF) را به بیماران توصیه کنند(۵-۷-۸). جهت تحریک تخمک‌گذاری از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود که شامل استفاده از کلومیفن سیترات، گنادوتروپین ها و... می شود و جهت رهاسازی تخمک از HCG استفاده می‌شود. از عوارض آن می توان به سندرم افزایش حساسیت تخمدان (OHSS) اشاره کرد که با بزرگ شدن سایز تخمدان ها و شیفت مایع به فضای سوم اشاره کرد. این سندرم در موارد شدید می‌تواند منجر به شوک هیپوولمیک و اختلالات مغزی- عروقی شود. زنان در معرض خطر شامل زنانی با سن زیر ۳۵ سال و تخمدان های پلی کیستیک، بالاتر بودن میزان استرادیول سرم، فولیکول‌های متعدد تخمدان می باشند. در مطالعات مختلف نشان داده شد که استفاده از GNRHA gonist به جای HCG جهت آزاد سازی تخمک در سیکل‌های IVF موجب کاهش خطر سندرم OHSS و رسیده شدن نهایی اووسیت بدون آثار منفی بر روی میزان باروری می‌شود(۹).

با توجه به نبود مطالعات کافی در زمینه مقایسه HCGوGnrh-agonist در زمینه القای تخمک گذاری، میزان بارداری در روش کمک باروری IUI این مطالعه جهت مقایسه اثر HCG با Gnrh- agonist بر میزان تخمک‌گذاری و باروری در سیکل تحریک تخمک گذاری در روش کمک باروری در سیکل های IUI و همچنین پیامدهای بارداری شامل میزان حاملگی، حاملگی چندقلویی و بروز OHSS طراحی شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش کوهورت آینده نگر صورت گرفت. در این مطالعه زوج های نابارور به علت فاکتور مردانه خفیف تا متوسط و ناباروری با علت ناشناخته که در سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰ به مرکز ناباروری مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری و مرکز حضرت مریم، که کاندید انجام IUI بودند، پس از کسب رضایت نامه مورد مطالعه قرار گرفتند.

خانم‌های با سن ۱۸ تا ۳۸ سال با سیکل قاعدگی منظم ۳۵-۲۶ روزه که دارای رحم و تخمدان ها نرمال در سونوگرافی، باز بودن لوله‌های رحمی در هیستروسالپنلوگرافی، میزان استرادیول ، FSH ، LH نرمال در روز سوم سیکل قاعدگی و همچنین وجود فاکتور مردانه بر اساس معیارهای WHO وارد مطالعه شدند. در صورت وجود اندومتریوز، سندرم تخمدان پلی کیستیک، بیماری های رحمی (پولیپ- میوم- نواقص مولرین)، فاکتور مردانه شدید و عدم پاسخ به تحریک تخمک گذاری فولیکول با سایز کمتر از ۱۲ میلی متر در روز ۱۰ سیکل و تعداد فولیکول بیشتر یا مساوی ۴ از مطالعه خارج شدند.

تعداد بیماران بر اساس میزان حاملگی در دو روش ۱۰۰ بیمار (۵۰ بیمار در هر گروه) در نظر گرفته شد. در این مطالعه پروتوکول تحریک تخمدان به صورت زیر بر روی بیماران انجام گرفت. کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم در روز برای ۵ روز از روز ۳ تا ۷ سیکل قاعدگی و HMG با دوز ۷۵ واحد بین الملل در روز ۸، ۹ و ۱۰ سیکل به بیماران تجویز شد و در روز ۱۰ سیکل جهت بررسی پاسخ تخمدان توسط سونوگرافی ترانس واژینال انجام شد. وقتی قطر فولیکول غالب به ۱۸ میلی‌متر رسید، به صورت تصادفی به بیماران ۱۰۰۰۰ واحد آمپول HCG یا ۰/۵ میلی گرم (Gnrh-agonist سوپرفکت) تجویز شد. اسپرم به روش Swim up آماده شد و تزریق داخل رحمی اسپرم بطور متوسط ۳۴ تا ۳۶ ساعت بعد انجام گرفت.

ساپورت فاز لوتئال با دریافت ۱۰۰ میلی گرم پروژسترون ۳ قرص در روز (۱/۵ قرص هر ۱۲ ساعت) از روز بعد از IUI تا ۱۸ روز انجام شد. سطح hCG سرم ۱۴ روز بعد از IUI اندازه گیری شد. تأیید تخمک‌گذاری با سونوگرافی ترانس واژینال به صورت مشاهده مایع در کلدوساک ۳۶ ساعت بعد از تزریق HCG یا سوپرفکت صورت گرفت. میزان حاملگی، چندقلویی، OHSSبه ازای هر سیکل IUI ثبت شد.

جهت آنالیز داده ها از نرم افزار آماری SPSS 16.0 و آزمون های student t، مجموع مربعات و آزمون دقیق فیشر برای استفاده شد ($p > ۰/۵$) به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها و بحث:

متوسط سن بیماران در گروه دریافت کننده HCG ۲۵/۷ ± ۴/۲ و در گروه دریافت کننده Gnrh-agonist ۲۸ ± ۹/۴ بود. طول مدت نازایی در گروه دریافت‌کننده ۴/۲ ± ۲/۸ و در گروه دریافت کننده Gnrh-agonist ۵ ± ۳/۷ بود BMI. درگروه دریافت کننده ۲۵/۷ ± ۴/۳ HCG و در گروه دریافت کننده ۲۶/۹ ± ۴/۵ Gnrh-agonist بود. هیچ اختلاف معنی‌داری از لحاظ آماری بین سن بیماران دو گروه، تعداد بیماران با نازایی اولیه یا ثانویه، BMI وجود نداشت.

از ۵۰ بیمار که تحت درمان با HCG سه بیمار به علت عدم پاسخ به درمان از مطالعه حذف شدند. از ۴۷ بیمار ۳۵ نفر در گروه دریافت کننده HCG تخمک‌گذاری کردند که از این تعداد ۱۸ بیمار (۳۵/۳ درصد) حامله شدند و از ۵۰ بیمار در گروه دریافت‌کننده Gnrh-agonist 40 بیمار تخمک گذاری کردند که از این تعداد ۱۱ بیمار (۲۲/۹ درصد) حامله شدند که بین نتایج دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت.

تعداد فولیکول‌های غالب (بیش‌تر از ۱۶ میلی متر) در روز تزریق HCG به طور متوسط ۱/۴ ± ۲/۳ و در گروه دریافت کننده ۳ ± ۰/۷Gnrh-agonist بود. ضخامت اندومتر در روز تزریق HCG به طور متوسط ۱/۷ ± ۸/۴ و در گروه دریافت کننده Gnrh-agonist ۸/۴ ± ۱/۵ بود. که بین تعداد فولیکول غالب و ضخامت اندومتر دو گروه در روز تزریق HCG و Gnrh-agonist اختلاف معنی داری نداشت.

در گروه دریافت کننده HCG چهار مورد سقط و دو مورد دوقلویی و در گروه دریافت کننده -Gnrh

agonist دو مورد سقط رخ داد. دوقلویی در این بیماران رخ نداد.

در گروه دریافت کننده Gnrh-agonist سندرم OHSS رخ نداد اما در گروه دریافت کننده HCG دو مورد سندرم OHSS خفیف رخ داد که علایم بیمار به صورت اتساع و درد شکم، تهوع و افزایش سایز تخمدان به بیش از ۱۰ سانتی متر بود. هیچ موردی از آسیت شدید، هیپوولمی و اختلال الکترولیتی رخ نداد. در مطالعه ما میزان تخمک گذاری در دو گروه مشابه بود اما میزان حاملگی در گروه دریافت کننده HCG بیش‌تر از گروه Gnrh-agonist بود (۳۵/۳ درصد حاملگی در مقابل ۲۲/۹ درصد)، که این تفاوت از نظر آماری معنی داری نبود. همچنین ضخامت آندومتر، تعداد فولیکول غالب در دو گروه مشابه بود.

E.Shalev و همکاران تحریک تخمک گذاری با HCG و Gnrh-agonist در سیکلهای IUI بر روی ۴۸ بیمار (۲۴ بیمار در هر گروه) با یکدیگر مقایسه نمود. جهت القاء تخمک گذاری از HMG با دوز ۷۵ واحد از روز ۵ سیکل تزریق شد. زمانی که سایز فولیکول به ۱۶ میلی‌متر یا بیش‌تر رسید جهت تحریک تخمک گذاری از ده هزار واحد HCG یا یک دهم میکرو گرم تریپتورلین استفاده شد. هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر نوع نازایی اولیه یا ثانویه، استرادیول سرم، تعداد فولیکول‌های غالب و میزان بارداری وجود نداشت. در گروه Gnrh-agonist دو مورد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) و در گروه HCGشش مورد رخ داد که از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت. نتایج این مطالعه مشابه نتایج مطالعه حاضر می باشد(۳).

Kumar و همکاران در سال ۲۰۰۴ اثر تزریق HCG و Gnrh-agonist در سیکل‌های IUI برای ۶۰ بیمار با یکدیگر مقایسه نمود. جهت القاء تخمک‌گذاری از قرص کلومیفن سیترات ۱۰۰ میلی گرم روزانه در روزهای ۲ تا ۶ سیکل و سپس تزریق ۷۵ واحد FSH برای روزهای ۶ تا ۹ سیکل استفاده شد. جهت تحریک تخمک گذاری از ده هزار واحد HCG یا ۴۰۰ میکروگرم نافرلین یا یک دهم میلی‌گرم تریتورلین استفاده شد. میزان تخمک گذاری، سندرم OHSS میزان بارداری و فاز لوتئال کوتاه مورد بررسی قرار گرفت میزان تخمک گذاری در هر سه گروه مشابه بود. میزان بارداری اگرچه در گروه Gnrh-agonist کمتر بود اما از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت و مشابه مطالعه ما بود. هیچ موردی از OHSS در گروه Gnrh-agonist رخ نداد اما میزان فاز لوتئال کوتاه در این گروه بیشتر بود(۱۰).

در مطالعه Lanzone A که در سال ۱۹۹۴ در ایتالیا انجام شد HCG و Gnrh-agonist جهت تحریک تخمک‌گذاری در ۳۳ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOD) مورد بررسی قرار گرفت. میزان حاملگی و تخمک گذاری در هر دو گروه مشابه بود بزرگی تخمدان در فاز لوتئال، از پروژسترون پلاسما و طول مدت فاز لوتئال به طور معنی داری در Gnrh-agonist کم‌تر بوده است. در نهایت نتیجه گیری شد که Gnrh-agonist در بیمارانی که در معرض خطر OHSS قرار دارند نسبت به HCG گزینه بهتری است(۱۱).

در تمام موارد استفاده از پروتوکل های مختلف تحریک تخمک گذاری ،جهت ایجاد Surge LH، تنظیم زمان تخمک‌گذاری، نزدیکی و IUI نیاز به تزریق HCGبرای تکامل مرحله نهایی رشد فولیکول و تخمک گذاری است(۱۲) که به علت شباهت ساختار مولکولی و فعالیت بیولوژیکی این دو هورمون، HCG می تواند جایگزین LH شود(۱۳). طبق نظر Gonen در سیکل‌های IVF افزایش FSH و LH سرم بعد از تزریق دوز Gnrh-agonist در میانه سیکل جهت تکمیل مراحل تکامل فولیکول کفایت می کند(۱۴). این زنان دارای استرادیول کمتری در فاز لوتئال هستند. از طرفی وجود استرادیول بالاتر موجب تداخل با لانه گزینی و سقط

زودرس می‌شود(۱۵) Shalve گزارش کرد که میزان سقط در گروه Gnrh-agonist بیش‌تر بوده است که با نتایج این مطالعه و مطالعه Kumar همخوانی نداشت.

در مطالعه ما HCG و Gnrh-agonist اثر مشابه در میزان تخمک گذاری داشتند و می‌توان از Gnrh-agonist در زمان محدودیت تهیه HCG جهت القای تخمک گذاری استفاده کرد. میزان حاملگی در گروه دریافت کننده HCG بیش‌تر از گروه Gnrh-agonist بود (۳۵/۳ درصد حاملگی در مقابل ۲۲/۹ درصد)، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود که شاید به علت کم بودن حجم نمونه باشد و در مطالعه ای با نمونه بیشتر این یافته معنی دار گردد. توصیه می‌گردد مطالعه ای باحجم نمونه بیشتر واندازه گیری سطح هورمون ها در میانه سیکل و فاز لوتئال که در مطالعه ما انجام نگرفت صورت پذیرد.

References

1.Lunenfeld B, Insler V. Future trends in infertility management, challenges ahead. Fertile Steril 1997; 68: 977-80.

2. Fishel SB, Webster J, Faratian B, Jackson P, Shelton K, Johnson J. Estabilishing pregnancies after follicular stimulation with clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin only. Hum Reprod 1991; 6:106-12.PMID

3. Shalev E, Geslevich Y, Matilsky M, Ben-Ami M. Induction of pre-ovulatory gonadotrophin surge with gonadotrophin-releasing hormone agonist compared to pre-ovulatory injection of human chorionic gonadotrophins for ovulation induction in intrauterine insemination treatment cycles. Hum Reprod 1995; 10(9): 2244-7. PMID

4.Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? Gynecol Obstet Invest 2005; 59(1): 3-13. PMID

5. Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Intrauterine insemination with washed capacitated sperm cells in the treatment of male factor, cervical factor and unexplained infertility. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1989; 15: 151–4. PMID

6. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate–intrauterine insemination. Fertil Steril 2002; 78: 1088–95. PMID

7. Aboulghar MA,MansourRT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update. Arch Gynecol Obstet 2003; 267: 177–88. PMID

8. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S,Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination.An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 74–81.

9. Shalev E, Geslevich Y, Ben-Ami M. Induction of pre-ovulatory luteinizing hormone surge by gonadotrophin-releasing hormone agonist for women at risk for developing the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1994; 9: 417-419.

10. kumar R, Raj Kumar SH. Use of Gonadotrophin Releasing Hormone Agonist Instead of Human chorionic gonadotrophin for triggering ovulation. J Obstet Gynecol 2004; 54: 383-386. PMID

11. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, gonadotrophin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotrophin hyperstimulated cycles. Fertile steril 1994; 62: 35-41.
12. Ferraretti.A.P , Gracia J.e , Acost A.A. Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in vitro fertilization in normal mensturing women. Fertil Steril 1983; 40: 742.
13. Dufau H.L, Catt R.J, Tsuruhara T. Retention of in vitro biological activities by desialytated human luteinizing hormone and chorionic gonadotrophin. Biochem Biophys Res Commun 1971; 44: 1022-1029.
14. Gonen Y, Balakier H, Casper F. Use of gonadotrophin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. J Clin Endocrino 1990; 71: 918-922.
15. Forman R, Fries N, Celeisch- Allert j. Evidence for an adverse effect of elevated oestradiol concentration in embryo implantation. Fertil steril 1988; 49: 118.