

# İNTRASTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU VE EMBRYO TRANSFERİNİ TAKİBEN LUTEAL DESTEK İÇİN CRİNONE VE 17-HİDROKSİPROGESTERON KAPROATIN KARŞILAŞTIRILMASI

Nuray BOZKURT\*, Mustafa BAŞARAN\*\*, Hakan YARALI\*\*\*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekoloji ve Obstetrik Bölümü, Beşevler, Ankara

\*\* Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji ve Obstetrik Bölümü, Zonguldak

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji ve Obstetrik Bölümü, Ankara

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada alternatif bir intramuskuler progesteron olan 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat (17-HPC) ile vaginal Crinone %8'in ICSI ve ET'ni takiben luteal destek için kullanılmasının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya ICSI ve ET yapılan ikiyüz yetmiş iki hasta dahil edildi. Oosit toplanmasının ertesi gününden başlayarak 63 hastaya Crinone %8 (90 mg günlük) ve 209 hastaya her dört günde bir 250 mg 17-hidroksiprogesterone kaproat (Proluton) verildi.  $\beta$ hCG pozitifliği, klinik gebelik, implantasyon ve abortus oranları iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** ICSI ve ET yapılan kadınlarda oosit toplanmasının ertesi günü başlanarak günde bir kere Crinone verilmesi, i.m. 17-hidroksiprogesteron kaproat verilmesi ile benzer gebelik, implantasyon ve abortus oranları sağlanmıştır.

**Yorum:** Vaginal progesteron desteği sonuçları, günlük intramuskuler progesterona benzer etkide olduğu düşünülen ve ona bir alternatif olarak önerilen intramuskuler 17-HPC desteğinden sonra elde edilen sonuçlarla benzerdir. Vaginal yolla progesteron desteği efektif ve tolere edilebilen bir metoddur.

**Anahtar kelimeler:** crinone, 17-Hidroksiprogesterone kaproat, luteal destek

## SUMMARY

### Comparison of Crinone and 17-Hydroxyprogesterone Caproate for Luteal Support Following Intrastoplasmic Sperm Injection and Embryo Transfer

**Objective:** This study aimed to compare an intramuscular alternative, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate with vaginal Crinone 8%, both of which are used for luteal support following ICSI and ET.

**Study Design:** Two hundred seventy-two patients undergoing ICSI and ET were included. Sixty-three patients were supplemented with Crinone 8% (90 mg once daily) and 209 patients with 250 mg 17-hydroxyprogesterone caproate (Proluton) every four days starting on the day after oocyte retrieval. Positive  $\beta$ hCG, clinical pregnancy, and implantation and abortion rates were compared among these groups.

**Results:** In women undergoing ICSI and ET, once a day progesterone supplementation with Crinone beginning the day after oocyte retrieval results in comparable pregnancy, implantation and abortion rates with women supplemented with i.m. 17-hydroxyprogesterone caproate.

**Conclusion:** The results of vaginal progesterone administration were similar to the results obtained after intramuscular

---

**Yazışma Adresi:** Nuray Bozkurt, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler Ankara

Tel: (0312) 202 59 05 / Cep Tel: 0537 313 92 68

e-mail: nmbozkurt@yahoo.com

Alındığı tarih: 21.02.2007, Revizyon Sonrası Alınma: 29. 03. 2007, Kabul Edildi: 17. 04. 2007

*17-HPC, which is taught to have similar effects with daily intramuscular progesterone and offered as an alternative for it, administration. It can be said that luteal phase support through vaginal administration is an effective and tolerable method.*

**Key words:** crinone, 17-Hydroxyprogesterone caproate, luteal support

## GİRİŞ

Yardımcı üreme tekniklerinde, luteal faz desteği stimülasyon siklusunun ikinci yarısında progesteron verilerek yapılır. In-vitro fertilizasyondan (IVF) sonra luteal faz desteği (LFD) ihtiyacı ilk defa Edward ve Steptoe tarafından bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Daha sonra diğer araştırmacılar tarafından ovaryan stimülasyonun luteal faz desteğine yol açtığı gösterilmiştir<sup>(2,3)</sup>. Soliman ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif randomize çalışmaların metaanalizinde LFD'nin IVF den sonra gebelik oranını arttırdığı bulunmuştur<sup>(4)</sup>.

Multiple maturasyona bağlı suprafizyolojik dozlarda serum E2 konsantrasyonları, ovulasyonu takiben multiple korpus luteum gelişimine bağlı suprafizyolojik dozlarda progesteron seviyesi, luteal fazda salınan endojen luteinize edici hormonun (LH) supresyonu (Gonadotropin salıcı hormon (GnRH) agonistinin uzun süreli kullanımından sonra hipofiz supresyonuna sekonder gelişen) ve oosit toplanması işleminde follikül aspirasyonu yoluyla granuloza hücrelerinin alınmasından sonra progesteron üretiminde bozulma olması luteal faz yetmezliğinden sorumlu olabilir. Stimüle sikluslarda ovaryan steroid üretiminin süresi normalden kısa olduğu için başarılı implantasyonu önleyebilecek erken menstruasyon sözkonusu olabilir. Ayrıca, IVF programı için down-regulasyon uygulanan hastalardaki luteal yetmezlik ovulasyon indüksiyonu sırasında folliküllerin heterojen populasyonuna bağlı olabilir. Hcg injeksiyonu zamanında küçük folliküller tamamen matur olmadıkları için luteinize olabilirler ve bu korpus luteumun erken hasarına yol açabilir<sup>(5,6)</sup>.

GnRH agonisti uygulanan sikluslarda serum LH seviyesi ve pitüiter gonadotropinler en az on gün baskılır. GnRH sikluslarında prematür luteal gerileme agonistlerle uzamış gonadotropin desensitizasyonuna bağlı olabilir. Bundan dolayı bu sikluslarda luteal faz desteği savunulur<sup>(7,8)</sup>. Luteal desteğin gebelik oranlarını arttırdığı bildirilmiştir<sup>(9,10,11)</sup>.

Progesteron desteği ovulatuvar hCG dozundan bir gün

sonra<sup>(12)</sup>, oosit toplanmasından bir gün sonra<sup>(13)</sup> veya embryo transfer gününde<sup>(14)</sup> verilebilir. Hasta muhtemel menstruasyon tarihine kadar en az 12 veya 14 gün progesteron almalıdır. Eğer gebelik testi pozitifse, progesteron desteği embryo transferinden sonraki otuzuncu güne<sup>(15)</sup>, fetal kardiyak aktivite görülünceye<sup>(14)</sup> ya da gestasyonun 12. haftasına kadar<sup>(12)</sup> verilebilir. Progesteron oral, intramuskuler, transvaginal, sublingual, nazal veya rektal yolla verilebilir<sup>(7)</sup>. İlk üç yöntemle verilmesi en yaygın olarak kullanılır. Mikronizasyonun progesteron absorpsiyonu artırıcı etkisine rağmen oral alımdan sonra sistemik progesteron seviyeleri yeterli endometrial desteği sağlamak için düşük seyretmektedir. Oral verilen progesteronun karaciğerde aşırı metabolizasyonu nedeniyle sadece %10'u dolaşıma katılır ve yüksek metabolit konsantrasyonları santral sinir sistemine sedatif etki gösterir. IVF sikluslarında, oral progesteron desteği vaginal veya intramuskuler yolla verilmesine göre daha az başarılıdır<sup>(16,17)</sup>.

Progesteron intramusküler olarak ilk geçiş etkisi olmaksızın verilebilir. Bununla birlikte hastalar için konforlu bir metod değildir. Abse gelişimi, allerjik cevap gibi ciddi yan etkilere neden olabilir ve yan etkilerin geçmesi intramuskuler enjeksiyondaki yağın yarılanma süresinin uzun olmasına bağlı olarak haftalar sürebilir<sup>(18)</sup>. Ayrıca, tek kullanımlık iğneler, iğne için personel ihtiyacı ve günlük enjeksiyonlar bu metoden diğer dezavantajlarıdır. 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat (17-HPC), 17 $\alpha$ -OH progesteron ve kaproik asid esterifikasyonundan oluşan bir progesteron derivasyonudur. Bu intramuskuler enjeksiyondan sonra daha uzun ve çok progestasyonel aktivite sağlar, yavaş salınım ve uzun zaman etkinliğinin hasta uyumunu artması nedeniyle tercih edilebilir. IVF-ET sikluslarında günlük intramuskuler progesterona alternatif olarak kullanılır<sup>(6)</sup>.

Vaginal yolla progesteron uygulamanın ağrısız olduğundan dolayı hasta tarafından daha kabul edilebilir olması, kullanışlı olması, kullanırken bir alet ya da

özel bir öğrenme süreci gerektirmemesi, hepatic ilk geçiş etkisi olmaması gibi çeşitli avantajları vardır. Santral sinir sistemi etkisi yoktur ayrıca ilk uterin geçiş etkisi olarak bilinen lokal endometrial etki oluşturur (7,18). Crinone %8 emulsiyon sisteminde 90 mg mikronize progesteron içeren biyoadeziv bir jeldir ve vajen mukozasına yapışacak şekilde oluşturulmuştur. Konrtollü ve destekli dağılım sağlar. Diğer preparatlara göre avantajları daha uzun süreli olması, daha düşük dozlarda etkili olması ve absorpsiyonunun hastalar arasında daha az değişkenlik göstermesidir<sup>(19)</sup>. Yardımcı üreme tekniklerinde luteal faz desteği efektifdir ve artmış gebelik oranları ile sonuçlanır. Ama progesteronun optimal verilme yolu henüz saptanmamıştır<sup>(20)</sup>. Bu çalışmada ICSI ve ET'yi takiben luteal faz desteği sağlamak için intramusküler bir alternatif olan 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat ile vaginal Crinone %8'i karşılaştırmak amaçlanmıştır.

### Yöntem Bireyler

Bu çalışma Mart 2001 ile Ocak 2002 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Ünitesinde, çeşitli infertilite nedenleriyle (Tablo I) ICSI (intrastoplazmik sperm injeksiyonu) ve takiben ET(embriyo transferi) uygulanan 272 hastayı kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bir hasta çalışmaya sadece bir kere dahil edilmiştir, takip eden diğer siklusları çalışmaya alınmamıştır. Hastalara ovulasyon indüksiyonu için benzer gonadotropin preparatları uygulanmıştır. Luteal destek amacıyla oosit toplamadan sonra başlayarak 63 hastaya crinone %8 (günlük 90mg intravaginal) ve 209 hastaya hidroksiprogesteron kaproat-proluton (dört günde bir 250mg i.m.) verilmiştir.

**Tablo I:** Çalışmaya katılan hastaların infertilite sebepleri

İnfertilite Tanısı	Crinone(%8)	i.m. Progesterone(17-HPC)
Sınırdaki erkek faktörü	18	51
Ağır erkek faktörü	26	73
Tubal faktör	8	20
Endometriosis	-	8
Tubal + erkek faktörü	3	4
Sınırdaki erkek faktörü + endometriosis	-	2
Açıklanamayan infertilite	8	51
Toplam	63	209

Her iki grupta da hastaların büyük bir kısmına (Crinone % 87.1, i.m. progesterone (17-HPC) %89.4). Luteal long GnRH agonist protokolü uygulanmıştır. Bu

protokolde GnRH agonisti olarak Lucrin ya da Suprecur kullanılmıştır. Normal over yanıtı olan olgularda en sık kullanılan protokoldür. Adetin 21. günü Lucrin 10 Ü/gün ya da Suprecur 600 mikrogram/gün olarak başlanır. Adetin 2.-4. günleri arasında başlangıç kan E2 ve LH düzeylerine bakılır ve aynı gün başlangıç ultrasonografisi yapılır. Arzu edilen over baskılanması için ultrasonografide 12 mm çaptan büyük kist olmaması ve E2'nin 60 pg/ml altında olması gereklidir. E2 ve USG sonrasında hastaya göre uygun görülen dozda gonadotropin injeksiyonuna başlanır. Gonadotropin injeksiyonlarına başlandığı gün, Lucrin dozu 5 Ü/gün'e düşürülür, Suprecur dozu değiştirilmez. 18 mm çaptan büyük en az 3-4 folikül varlığında i.m. hCG (10.000 i.u.) olarak uygulanır. 36 saat sonra yumurta toplama işlemi yapılır.

Diğer hastalarda farklı protokoller uygulanmıştır. Mikrodoz Flare-Up Protokolü; kötü over yanıtı olan veya öngörülen ya da GnRH agonisti etkisine aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kullanılır. Adetin üçüncü günü oral kontraseptif (OK) kullanımına başlanır ve 21 gün kullanılır. 24. gün (OK kullanımına başlanan gün birinci gün kabul edilirse) Lucrin 2x40 mikrogram (2x10 ünite) s.c olarak başlanır. Adetin 2-4. günleri arasında başlangıç E2 ve LH düzeylerine bakılır ve USG yapılır. 26.gün yüksek doz gonadotropin injeksiyonlarına başlanır. OK-Luteal Long Protokolü; standart luteal-long protokole bazal fonksiyonel over kisti geliştiren ya da E2 baskılanmasında sıkıntı yaşanan olgularda PCOS gibi adet düzensizliği olan ve aşırı cevap veren olgularda tercih edilir. Adetin 3. günü oral kontraseptif kullanımına başlanır ve 21 gün kullanılır. OK kullanımının başlandığı gün birinci gün kabul edilirse 15. gün Suprecur 600mikrogram/gün veya Lucrin 10 ünite/gün başlanır ve OK ile birlikte kullanılır. OK 21. gün kesilir, Suprecur veya Lucrin hCG gününe kadar devam edilir. Adetin 2-4. günleri arasında yapılan E2 ve USG sonrasında uygun görülen gonadotropin dozuna başlanır. Gonadotropin injeksiyonlarına başlandığı gün Suprecur kullanılıyor ise doz değiştirilmez (600mikrogram/gün), Lucrin kullanılıyor ise doz 5 ünite/gün'e düşürülür. Stop Lucrin Protokolü; kötü over yanıtı öngörülen olgularda kullanılır. Adetin 21. günü 10 ünite/gün Lucrin s.c. başlanır. Adetin 2.-4. günleri arasında başlangıç kan E2 ve LH düzeylerine bakılır ve USG yapıldıktan sonra yüksek dozda gonadotropin injeksiyonuna başlanır. Gonadotropin injeksiyonlarına başlandığı gün Lucrin bir daha

kullanılmamak üzere kesilir. Over yanıtı izleminde daima E2 ile birlikte LH takip edilir. Risk yüksek olmasa da Lucrin kesilmesine bağlı gereğinden erken LH yükselmesi riski vardır.

Bu üç protokolda de 18 mm çaptan büyük 3-4 folikül varlığında i.m. hCG (10.000 i.u.) yapılır ve 36 saat sonra vajinal USG eşliğinde yumurta toplanır. Çalışmada olan hastaların hepsine ICSI işlemi uygulanmıştır. Bütün hastalara döllen embriyonun transfer işlemi yumurta toplama işleminden üç gün sonra yapıldı. Yumurta toplama işleminden bir gün sonra Crinone %8 jel günde 90mg ya da hidroksiprogesteron kaproat (Proluton) dört günde bir 250mg olarak luteal fazı desteklemek amacıyla yumurta toplanmasından bir gün sonra başlandı ve 14.-16. günde bakılan gebelik testine kadar devam etti. Gebelik mevcutsa gestasyonun 10. haftasına kadar aynı şekilde uygulandı.

Bu çalışmanın hipotezi ICSI-ET işleminden sonra luteal fazın desteklenmesi için verilen Crinone %8 intravajinal jel ve i.m. hidroksiprogesteron kaproatın eşit etkili yöntemler olduğunu göstermekti. Bu hipotezi değerlendirmek için iki grup arasında pozitif  $\alpha$ hCG, klinik gebelik, implantasyon oranı ve abortus oranı karşılaştırıldı.

Pozitif  $\alpha$ hCG, >20 mIU/ml olarak kabul edildi. Klinik gebelik, USG ile gebelik kesesinin görülmesi olarak; spontan abortus gestasyonun 20. haftasından önce gebelik kaybı olarak tanımlandı. İmplantasyon oranı, transfer edilen embriyo başına gebelik kesesi görülmesi olarak hesaplandı.

### Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Ki kare tablolarında ve nonparametrik değerlerin kıyaslanmasında, student's t test crinone ve proluton gruplarının parametrik verilerinin kıyaslanmasında, Mann Whitney U Test embriyo grade derecelerinin her iki grupta kıyaslanmasında kullanılmıştır. p değeri 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## SONUÇLAR

Luteal destek Crinone %8 veya 17-HPC verilerek sağlanan hastalarda, hasta yaşı, infertilite süresi, üçüncü gün FSH ve E2 seviyeleri, kullanılan gonadotropin dozajı ve metafaz II oosit sayısı her iki grupta farksız olarak bulundu (Tablo II).

**Tablo II:** Hastalarda değerlendirilen bazı parametreler

	Crinone %8	i.m. 17-HPC	p value
Yaş	32.40±4.83	32.19 ±4.75	p>0.05
İnfertilite süresi (ay)	98.62 ±61.98	106.21±64.37	p>0.05
3. gün ortalama FSH değeri (mIU/ml)	7.04±2.0	8.16	p>0.05
3. gün ortalama E2 değeri (pg/ml)	46.91±34.4	56.3±32.9	p>0.05
Toplam indüksiyon dozu (ampul sayısı)	41.63±11.2	42.28±15.9	p>0.05
hCG gününe kadar indüksiyon süresi (gün)	10.41±1.78	10.28±2.2	p>0.05
Metafaz 2 oosit sayısı	7.98±4.26	8.71±5.24	p>0.05
Transfer edilen embryo sayısı	3.10±1.45	3.14±1.50	p>0.05

Her iki grup arasında pozitif  $\beta$ hCG oranı, klinik gebelik oranı, implantasyon ve abortus oranı benzerdi (Tablo III).

**Tablo III:** Luteal faz destek metodlarının sonuçları

	Crinone %8	17-HPC	P value
Pozitif $\beta$ hCG	%38,7	%42,4	p>0.05
Klinik gebelik oranı	%38.7	%38,5	p>0.05
İmplantasyon oranı	%17	%15	p>0.05
Abortus oranı	%20	%20	p>0.05

## TARTIŞMA

Luteal faz desteği için progesteron kullanırken verilme şekli yüksek gebelik oranı sağlamanın yanısıra hasta açısından en kullanışlı ve tolere edilebilecek şekilde olmalıdır. Oral progesteron kullanımında kötü absorpsiyon oranları izlendiği için güncel çalışmalar daha çok intramusküler ve vaginal progesteron üzerine odaklanmıştır.

Prospektif, çift kör, randomize, bir çalışmada Abate ve ark, intramusküler ve vaginal progesteronu (Crinone %8) karşılaştırmışlar ve tubal faktör nedeniyle infertilitesi olan 156 hastaya ya intramusküler progesteron 50 mg ya da vaginal progesteron jel 90 mg vermişlerdir<sup>(21)</sup>. Kontrol grup intramusküler sodyum klorür solusyonu almıştır. Progesteron seviyesi ve gebelik hızı intramusküler grupta diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ve intamusküler yolun vaginal yola göre daha üstün olduğu savunulmuştur. Diğer bir randomize çalışmada, 201 hastaya Crinone %8 (90 mg/gün) ve intramusküler (50 mg/gün) progesteron luteal destek için verilmiştir<sup>(18)</sup>. İnamusküler progesteron desteği yapılan hastalarda Crinone alanlara göre daha yüksek embryo implantasyonu, klinik gebelik ve canlı doğum oranları izlenmiştir. İki retrospektif

çalışmada Crinone verilen gruplarda diğer gruplardan daha kötü sonuçlar bildirilmiştir ama bu iki çalışmanın güvenilirliği vaginal progesteron alan hastaların sayısının az olması ve kötü prognostik faktörlere sahip olması nedeniyle tartışılabilir<sup>(22,23)</sup>.

Chantilis ve ark, Crinone ve günlük intramuskuler progesteron alan grupların sonuçlarını pozitif BhCG ve devam eden gebelik oranları açısından benzer bulmuşlardır<sup>(24)</sup>. Bir diğer çalışmada Bieber ve ark, 40 yaşın üzerinde her iki gruba da dozu ikiye katlayarak vermişler ve benzer sonuçlar bildirmişlerdir<sup>(25)</sup>. 16 IVF merkezinden Crinone %8 90 mg/ gün verilen 1000 siklusun sonuçları değerlendirilmiş ve SART (Society of Assisted Reproductive Technologies Register) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Buna göre, rutin protokol ve Crinone %8 verilmesi arasında fark bulunmamıştır<sup>(26)</sup>. Ayrıca, vaginal yol çalışmadaki hastalar tarafından daha kullanışlı ve daha az ağırlı olarak bildirilmiştir. Schoolcraft ve ark, retrospektif bir çalışmada Crinone %8 ve intramuskuler progesteron kullanımını karşılaştırmışlar ve embryo transfer başına benzer canlı doğum oranları izlemişlerdir<sup>(27)</sup>. Aynı şekilde onların çalışmasında da önceden intramuskuler progesteron deneyimi olan hastalar vaginal yolu daha kullanışlı ve daha az ağırlı olarak değerlendirmişlerdir.

Benzer olarak, bizim çalışmamızda da intramuskuler progesteron (17-HPC, 250 mg dört günde bir) veya vaginal progesteron jel (Crinone %8, 90 mg/gün) kullanılması ile pozitif BhCG, klinik gebelik, implantasyon ve abortus oranları arasında fark bulunmamıştır. Crinone %8 kullanan hastalar bu yolu daha kolay ve daha az ağırlı olarak tanımladılar ve intramuskuler progesteron kullanan hastaların primer şikayeti ağrı oldu.

Vajinal progesteron uygulanmasının ayrıca endometrial gelişim üzerine de önemli etkisi vardır. Casanas-Roux ve arkadaşlarının estrojen ve doğal vajinal progesteron jel (Crinone) ile tedavi edilen tüm postmenopozal kadınlarda günlük 45 mg kadar düşük dozda bile endometriumun sekretuar transformasyonu izlenmiştir<sup>(28)</sup>. Devroey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, overi olmayan bir grup hastada endometrial morfoloji 3 farklı tedavi rejimiyle incelenmiş: intramuskuler progesteron 50 mg, oral ultragestan 300 mg veya intravajinal ultragestan 300-600 mg. Intramuskuler ve oral grupta endometrium gelişimi heterojen ve yetersiz bulunurken, mikronize progesteronun vajinal uygulanmasından sonra endometrial morfoloji doğal

siklusa tamamen uygun olarak gözlenmiştir<sup>(29)</sup>. Bu durum progesteronun karaciğere ulaşmadan uterusu direkt ve uterin aktivite üzerine pozitif etkisiyle açıklanmıştır. Vajinal progesteron verildikten altı saat sonra myometriuma tamamen difüzyon izlenmiştir<sup>(30)</sup>. Serum progesteron seviyeleri im progesterondan sonra daha yüksek izlenmesine rağmen iki şekilde de benzer gebelik oranları bulunmuştur<sup>(31)</sup>.

17-HPC ve yağda progesteron YÜT sikluslarında luteal destek sağlamak için im olarak randomize verilmiştir. Benzer klinik ve devam eden gebelik oranları izlenmiştir<sup>(32)</sup>. 17-HPC nin intramuskuler progesterona benzer etkili olduğu ve uzun etkili olması nedeniyle ona alternatif olabileceği düşünülür. Literatürde çok sayıda 17-HPC ile vaginal progesteronu karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Biz bu konuda sadece bir çalışma bulduk ve yakında yapılan bu prospektif çalışmada 3 günde bir 17-HPC verilmesi intravajinal progesteron verilmesine göre daha etkili bulunmuştur<sup>(33)</sup>. Bizim çalışmamızda vaginal progesteron ve im 17-HPC verilmesi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir, ayrıca vaginal yolla progesteron kullanan hastalar daha çok memnuniyet bildirmişlerdir. Bundan dolayı yardımcı üreme tekniklerinde luteal destek sağlamak için vaginal yolla progesteron kullanılmasını önerilmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Edward R.G., Steptoe P.C.: Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87:737-56.
2. Smitz J., Erard P, Camus M, Devroey P, Tournaye H, Wisanto A.et al.: Pituitary gonadotropin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using Gn-RH agonist and HMG in a desensitization or flare-up protocol. Hum Reprod. 1992; 7:1225-9.
3. Smitz J., Bourgain C., Van Waesberghe L., Camus M., Devroey P.: Van Steirteghem A. C. A prospective randomized study on oestriodiol alerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. Hum Reprod. 1993;8:40-5.
4. Soliman S., Daya S., Collins J., Hughes E.G.: The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. Fertil Steril. 1994;61:1068-76.
5. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80:452-66.

6. Loredana C, Sandro G, Claudio M et al. A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2001; 76:394-396.
7. Posaci C., Smitz J., Camus M., Osmanagaoglu K., Devroey P.: Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. *Human Reprod.* 2000;15:129-148.
8. Smitz J, Devroey P., Camus M. et al.: The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH- agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Human Reprod.* 1998;3:585-590.
9. Smith E.M., Anthony F. W., Gadd S.C. et al.: Trial of support treatment with human chorionic gonadotropin in the luteal phase after treatment with buseralin and human menopausal gonadotropin in woman taking part in an in vitro fertilization programme. *Br Med J.* 1989;1483-1486.
10. Belaisch-Allart J., De Mouzon J., Lapousterle C. et al.: The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist/HMG treatment in an IVF programme. *Human Reprod.* 1990;5: 163-166.
11. Albano C., Grimbizis G., Smitz J., Riethmüller-Winzen H., Reissman 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 Cetorelix. *Fertil Steril.* 1998;70:357-9.
12. Smitz J, Devroey P, Faguer B et al. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Human Reprod* 1992a; 7:168-175.
13. Buvat J, Marcolin G, Guittard C et al. Luteal support after luteinizing hormone releasing hormone agonists for in vitro fertilization: superiority of human chorionic gonadotropine over oral progesterone. *Fertil Steril* 1990; 53:490-494.
14. Claman P, Domingo M, Leader A. Luteal phase support in vitro fertilization using gonadotropine releasing hormone analogue before ovarian stimulation: a prospective randomized study of human chorionic gonadotropine versus i.m. progesterone. *Human Reprod* 1992; 7:487-489.
15. Araujo E, Jr, Bernardini L, Frederick JL et al. Prospective randomized comparison of human chorionic gonadotropine versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproduction. *J. Assist Reprod Genet* 1994; 11: 74-78.
16. 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;71(4):614-8.
17. Friedler S, Raziell A, Schachter M, Strassburger D, Bukovsky I, Ron-El R.: Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod.* 1999;14(8):1944-8.
18. Propst A.M., Hill A. J., Gingsburg E.S., Hurtwitz S., Politch J., Yanushpolsky E.H.: A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.*
19. Abramowicz JS, Archer DF. Uterin endometrial peristalsis- a transvaginal ultrasound study. *Fertil Steril.* 1999; 54: 51-4.
20. Daya S, Gunby J.: Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004830.
21. Abate A., Perino M., Abate F. G. et al.: 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.
22. Sartor S., Webster B., Robbins L., Pitts K., Turczynski C.: Crinone for luteal phase support is associated with lower clinical and ongoing pregnancy rates in an in vitro fertilization (IVF) programme. *Fertil Steril.* 1998; 70(Suppl 1)S225-5 (Abstract)
23. Damarío M. A., Goudas V.T., Session D.R., Hammit D.G., Dumesic D.A.: Crinone 8% vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1999;72:830-6.
24. Chantilis S. J., Zeithoun K.M., Patel S. I., Johns D.A. et al.: Use of Crinone vaginal progesterone gel for luteal support in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 1999;72:823-9.
25. Bieber E.J., Barness B., Cohen D.P., Smith G.D., Miller A.M., McFadden C.M. et al.: IVF pregnancy rates are unaffected by the use of Crinone 8% compared to intramuscular (im) progesterone. *Fertil Steril.* 1998; 70 (Suppl 1): S227-8
26. Levine H.: Luteal support from the vaginal progesterone (P) GEL Crinone 8% preliminary results of multicentered trial show higher pregnancy rates than historical controls. 47th Meeting Society For Gynecologic Investigation, Chiago, IL, 22-25 March 2000.
27. Schoolcraft W.B., Hesla J.S., Gee M.J.: Experience with progesterone gel for luteal support in a highly successful IVF programme. *Human Reprod.* 2000;15:1284-8.
28. Casanax- Roux F. C., Nisolle M., Marbaix E.: Morphometric, immunohistological and three-dimensional evaluation of the endometrium of menopausal woman treated by oestrogen+ Crinone, a new slow-release vaginal progesterone. *Human Reprod.* 1996;11:357-363.
29. Devroey P., Palermo G., Bourgain C. et al. : Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil.* 1989; 34:188-193.

30. Bulletti C., De Ziegler D., Flamigni C. et al.: Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Human Reprod.* 1997;12:1073-1079.
31. Penzias AS.: Luteal phase support. *Fertil Steril.* 2002;77(2):318-23.
32. Pabuccu R, Akar ME.: Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005Jun;17(3):277-81.
33. 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