

ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Barış ATA^{1,2}, Bülent URMAN¹

¹ V.K.V. Amerikan Hastanesi Kadın Sağlığı Merkezi, Tüp Bebek Ünitesi, İstanbul

² McGill Üreme Tıbbi Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Royal Victoria Hastanesi, McGill Üniversitesi, Montreal, Kanada

ÖZET

Luteal faz desteği üremeye yardımcı tedavi sikluslarının son basamağıdır ve tedavinin başarıyla sonuçlanma olasılığını artırmak için stimüle sikluslarda luteal faz desteklenmelidir. İn vitro fertilizasyon ve embriyo transferi tedavisi dünyada yaklaşık 30 yıldır uygulanmasına rağmen, optimum luteal faz desteği (LFD) uygulaması konusunda henüz bir görüş birliği oluşmamıştır. LFD protokolleri sadece ülkeler arasında değil, aynı ülkedeki klinikler ve aynı klinikte çalışan hekimler arasında bile farklılık göstermektedir. Bu derlemede, güncel kanıta dayalı tıp bilgisi ışığında optimal LFD uygulamasının nasıl olması gerektiği konusundaki görüşlerimize yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: derleme, in vitro fertilizasyon, luteal faz, luteal faz desteği, yardımcı üreme teknikleri

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 2 Sayfa: 83- 91

SUMMARY

LUTEAL PHASE SUPPORT FOR ASSISTED REPRODUCTION TREATMENT CYCLES

Luteal phase support is an integral part of assisted reproduction treatment. Despite 30 years long history of assisted reproduction treatment, a consensus on the optimal luteal phase support protocol has not been reached. Practices differ not only between countries or clinics in a single country, but even between clinicians in same clinic. We review currently available data on luteal phase support and present our opinion regarding an optimal protocol in the light of present evidence.

Key words: assisted reproduction, in vitro fertilization, luteal phase, luteal phase support, review

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 2 Pages: 83- 91

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Barış Ata. Güzelbahçe sokak no: 20 Nişantaşı, 34365 İstanbul

Tel.: (0212) 311 20 00

e-posta: barisata@hotmail.com

Alındığı tarih: 09.11 2008, revizyon sonrası alınma: 09.01 2009, kabul tarihi: 09.01 2009

LUTEAL FAZ

Luteal faz ovulasyonun gerçekleşmesinden, menstrual kanamanın başlangıcına veya gebelik oluşumuna kadar geçen periyoddur⁽¹⁾. Doğal bir siklusta preovulatar folikül ovülasyon sonrası korpus luteuma dönüşerek östrojen ve progesteron da dahil olmak üzere steroid hormonlar üretmektedir. Progesteron, östrojen etkisi altındaki endometriyumun sekretuar transformasyona uğrayarak reseptivite kazanmasını sağlamaktadır⁽²⁾. Endometriyal reseptivite, normalde blastokist adhezyonuna açık olmayan endometriyal epitelde fonksiyonel değişiklikler sonucu nidasyon ve implantasyonun gerçekleşebileceği koşulların oluşması durumudur. Endometriyumun embriyo implantasyonuna açık olduğu reseptif periyod sınırlıdır. Korpus luteumun fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirmesi için sürekli luteinizan hormon (LH) uyarısına gereksinim duyduğu gösterilmiştir⁽³⁾. Konsepsiyon ve implantasyonun gerçekleşmesi halinde korpus luteum fonksiyonlarını sürdürmek için embriyo tarafından salgılanan insan koryonik gonadotropini (HCG) tarafından uyarılmaktadır.

Doğal sikluslarda endojen progesteron üretiminin yetersizliğinin menstrual kanamanın erken başlamasına neden olduğu ve bu problemin eksojen progesteron uygulamasıyla düzeltilebildiği yaklaşık 60 yıl önce gösterilmiştir⁽⁴⁾. Luteal faz yetmezliği (LFY) olarak tanımlanan bu durumun sıklığının doğal sikluslarda %8 civarında olduğu tahmin edilirken in vitro fertilizasyon (IVF) teknolojisinin gelişimiyle beraber stimüle edilen tüm sikluslarda luteal fazın kısalması olduğu daha ilk uygulamalarda fark edilmiştir⁽⁵⁾. Steptoe ve Edwards insanlardaki ilk IVF denemelerinde gözledikleri biyokimyasal gebelikleri ve ektopik yerleşimli olan ilk klinik gebeliği, insan menopozal gonadotropinleri (HMG) ile ovaryan stimülasyonun luteal faz üzerindeki olumsuz etkilerine bağlayarak klinik çalışmalarına doğal sikluslarda devam etmeye karar vermişlerdir. Nitekim dünyanın ilk IVF bebeği olan Louise Brown doğal siklusta gerçekleştirilen bir uygulama sonucu doğmuştur⁽⁶⁾.

IVF sikluslarındaki luteal faz yetmezliğinin nedeni olarak başlangıçta oosit toplama işlemi sırasında granüloza hücrelerinin de aspire edilmesinin progesteron üretecek teka hücrelerinin sayısını azaltması olduğu düşünülmüşse de, daha sonra doğal sikluslarda preovulatar folikül aspirasyonunun steroid sekresyonu

veya luteal faz süresi üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı gösterilmesi bu teoriyi desteklememektedir⁽⁷⁾.

IVF sikluslarında gözlenen LFY'nin etyolojisini açıklamak için öne sürülmüş olan bir başka teori stimüle sikluslarda final oosit matürasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan HCG'nin LH sekresyonunu baskılamasıdır. Ancak normo-ovulatar kadınların stimüle edilmemiş doğal sikluslarında HCG uygulamasının LH sekresyonunu inhibe etmediğinin gösterilmiş olması bu teoriyi desteklememektedir⁽⁸⁾. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analoglarının hipofizer LH sekresyonu üzerindeki supresyonu da LFY etyolojisinde öne sürülen faktörlerden birisidir. Gerek uzun süreli supresyon sağlayan GnRH agonistleri, gerek daha kısa süreli supresyona neden olan GnRH antagonistlerinin luteal faz üzerindeki etkileri laboratuvar ve klinik yönleriyle incelendiğinde hipofiz supresyonu için hangi GnRH analogu kullanılırsa kullanılsın LFY oluştuğu gözlenmiştir⁽⁹⁾.

Steptoe ve Edwards tarafından LFY'nin tespit edildiği ilk IVF sikluslarında GnRH analoglarının kullanılmadığı⁽⁵⁾ ve GnRH analogları ile hipofiz supresyonu yapılmadan sadece folikül stimulan hormon (FSH) ile stimüle edilmiş sikluslarda yapılan intrauterin inseminasyon (IUI) sonrası gebelik oranlarının progesteron ile luteal faz desteği (LFD) uygulandığında daha yüksek bulunduğu⁽¹⁰⁾ göz önüne alındığında LFY etyolojisini açıklamak için en geçerli teori olarak stimüle sikluslarda gelişen multipl korpus luteumlar tarafından erken luteal fazda suprafizyolojik dozda salgılanan steroid hormonların hipotalamo hipofizer aksdan LH salınımını inhibe ederek luteal fazın kısalmasına neden olması gözükmektedir.

Yukarıda bahsedilen fizyopatolojik mekanizma göz önüne alındığında multipl foliküler gelişimin gerçekleştiği stimüle sikluslarda LFD gerektiği düşünülebilir. Günlük pratikte LFD yaygın olarak sadece IVF sikluslarında uygulanıyor olsa da, görüşümüze göre multifoliküler gelişim sağlanan ovaryan stimülasyon ve IUI sikluslarında da LFD uygulanmalıdır.

Luteal faz desteği üzerine bir çok klinik araştırma yapılmış ve meta-analizler yayınlanmış olmasına rağmen, maalesef optimal LFD protokolü üzerinde bir konsensüs henüz oluşmamıştır. Makalenin devamında luteal faz desteği ile ilgili sorular mevcut kanıtlar

ışığında cevaplandırılmaya çalışılacaktır.□

Luteal faz desteği ile ilgili cevaplanması gereken sorular şu şekilde sıralanabilir:

- 1.□ Kullanılması gereken optimal ajan nedir?
- 2.□ Uygulama yolu ne olmalıdır?
- 3.□ LFD ne zaman başlamalı ve ne zaman sona ermelidir?
- 4.□ Adjuvan ajanlar gerekli midir?

OPTİMAL AJAN□

Luteal faz desteği için kullanılan temel ajanlar progesteron ve HCG'dir. Progesteron veya HCG'nin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki ajandan birisiyle LFD uygulamasının gebelik oranlarını artırdığı aşıkardır^(1,3,11). Progesteron ve HCG'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı randomize çalışmaları derleyen meta-analizler gebelik oranları açısından farklı sonuçlar vermektedir. Daya ve Gunby tarafından 2004 yılında hazırlanan Cochrane sistematik derlemesinde iki ajanın etkinliği benzer bulunurken, 2005 yılında yayınlanan meta-analizi göz önüne aldığımızda gebelik oranları HCG ile bir miktar daha yüksek gözükmektedir^(3,11). Ancak, her iki derleme detaylı olarak incelendiğinde Nosarka ve ark. tarafından hazırlanan derlemenin uygulanan tarama stratejisi nedeniyle çok daha az çalışmayı içerdiği ve bu derlemede HCG'nin üstünlüğünün büyük oranda HCG ile oral progesteron kullanımını karşılaştıran bir çalışmaya dayandığı görülmektedir⁽¹²⁾. Aşağıda açıklanacağı gibi oral progesteron LFD için uygun bir ajan olmadığından bu çalışmanın meta-analize katılması ve sonuçların bu şekilde karşılaştırılması doğru değildir. Sonuç olarak HCG ve progesteron doğru kullanım yolları ile kıyaslandıklarında benzer gebelik ve doğum oranları sağlamaktadır. Bunların yanında sadece intramüsküler yolla uygulanabiliyor olmasının ötesinde HCG kullanımının progesterona kıyasla en önemli dezavantajı bir çok çalışmada ve sonuçta meta-analizlerin hepsinde görüldüğü gibi ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskinde neden olduğu anlamlı artıştır^(3,11). HCG tercih edilecek olsa bile en azından OHSS riski taşıyan hastalarda kullanılmaması uygun olacaktır. En başta polikistik overli hastalar olmak üzere, E2 düzeyi 2500 pg/ml'nin üzerine çıkan hastalar veya 10'dan fazla oosit toplanan IVF hastaları LFD için HCG uygulamasından kaçınılması gereken hastalar olarak belirtilmektedir⁽¹²⁻¹⁴⁾.□

HCG kullanımının bir diğer dezavantajı kanımızca uzun yarılanma ömrü (üriner HCG preparatları için plazma eliminasyon yarı ömrü 2.3 gün olarak bildirilmiştir)) nedeniyle tedavi sonrasında gebelik testlerinde yalancı pozitifliğe neden olarak hem hastalar hem klinisyenler için sıkıntı yaratabilme olasılığıdır^(15,16).□

Progesteron hem uygulama kolaylığı hem de OHSS açısından güvenli olması nedeniyle hastaların çoğu için optimal ajan olarak gözükmektedir.□

Literatürde progesteron ve HCG'nin birlikte kullanımının sadece progesteron kullanımı ile kıyaslandığı çalışmalar da bulunmaktadır^(3,17-20). Beraber uygulama gebelik oranlarında bir artış sağlamazken OHSS oranında anlamlı bir artışa neden olduğundan tamamen faydasız ve riskli görünmektedir.□

Sonuç olarak LFD için optimal ajan progesteron olarak gözükmektedir.

UYGULAMA YOLU□

HCG sadece intramüsküler yolla uygulanabiliyor olmasına karşın, progesteron İ.M. uygulama yanında oral, vaginal veya rektal yollarla da uygulanabilmektedir. Mikronize progesteronun (MP) oral kullanımının klinik sonuçları başarılı olmamıştır. Prematür over yetmezliği (POY) olan kadınlarda östrojen ile priming sonrası oral MP kullanımı ile vaginal veya intramüsküler kullanımın karşılaştırıldığı bir çalışmada oral kullanımın endometriyumda sekretuar transformasyonu sağlayamadığı görülmüştür^(2,21). Oral kullanımla progesteronun biyoyararlanımının azaldığı düşünülecek bir retro progesteron olan didrogesteronun oral kullanımı gündeme gelmiş ve araştırılmıştır. IVF sikluslarında didrogesteron ile vaginal MP'un karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer gebelik oranları elde edilmiş olmasına rağmen, yine POY'li kadınlarda yapılan benzer karşılaştırmalarda didrogesteron ile sekretuar transformasyonun senkronize olmadığı gözlenmiştir⁽²²⁻²⁴⁾. Yine oral bir progestagen olan klormadinonun progesteron ile karşılaştırıldığı bir çalışmada oral yolla uygulanan klormadinon ile İ.M. uygulanan progesterona kıyasla daha yüksek gebelik oranları bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Ancak bu konuda daha çok çalışma yapılarak güçlü kanıtlar sağlanmadıkça LFD için oral progestagenlerin tercih edilmesi kanımızca uygun görülmemektedir.

Intramusküler progesteron 25 - 100 mg/gün aralığında değişen dozlarda kullanılmaktadır. Vaginal progesteron kullanımı ile İ.M. kullanımı karşılaştıran çalışmalar mevcuttur⁽²⁶⁻³⁹⁾. Yayınlanmış meta analizlerde canlı doğum ve gebelik oranları açısından İ.M. kullanım lehine hafif bir eğilim gözlenirse de, daha sonra yayınlanan yeni çalışmaların vaginal progesteron lehine sonuç verdiği dikkate alınmalıdır. Bu çalışmaların da dahil edilmesiyle İ.M. uygulama lehine olan eğilim kaybolabilir^(3,37-40). Ek olarak HCG kullanımında olduğu gibi istenmeyen etkiler ve kullanım kolaylığı gibi diğer faktörler de seçim yaparken gözönüne alınmalıdır. İ.M. uygulama ağırlı olmanın yanında injeksiyon yerinde döküntü, inflamatuvar reaksiyon ve hatta abse gelişimine neden olabilmektedir^(30,41,42). Bunların da ötesinde LFD için İ.M. progesteron kullanan kadınlarda akut eozinofilik pnömoni geliştiğini bildiren vaka sunumları vardır⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Bu faktörlerle beraber İ.M. uygulamanın vaginal kullanıma göre üstünlüğünün belirsizliği de göz önüne alındığında vaginal uygulama en uygun kullanım yolu olarak gözükmektedir.□

Ülkemizde intramusküler formun yanında iki farklı vaginal progesteron preparatı bulunmaktadır. Mikronize progesteron kapsül ve kontrollü uzun salınımlı jel olan Crinone®. Vaginal MP için yapılmış bir doz belirleme çalışması olmadığından değişik dozlarda kullanılmaktadır. Günlük doz iki veya üç uygulamaya bölünmüş şekilde 300 - 600 mg arasında değişmektedir. Jel formu ise günde tek doz 90 mg olarak uygulanmaktadır. Vaginal MP ile jel formlarının etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda gebelik ve implantasyon oranları arasında fark görülmezken, uygulamanın hasta tarafından kabul edilebilirliğinin de değerlendirildiği bir çalışma jel lehine sonuç vermiştir⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada vaginal jel ve İ.M. progesteron karşılaştırılmış ve etkinlikler arasında fark gözlenmemiştir⁽³⁷⁾. Bu faktörler göz önüne alındığında jel ve MP arasında tercih yaparken hastanın yaşam tarzı ve ilaç maliyeti değerlendirilmelidir. Çalışan aktif bir kadın daha pahalı da olsa günde tek bir uygulama gerektiren jel formu tercih edebileceksen, luteal fazı istirahatte geçirecek olan bir kadın daha düşük maliyetli MP tercih edebilir.□

Mikronize progesteronun vaginal kullanım için üretilmiş tablet formu da (Endometrin ®) mevcut olmakla beraber ülkemizde bulunmamaktadır. Tablet formun avantajı olarak vaginal sekresyonda çözüldükten

sonra vagina duvarına yapışarak uzun süreli emilim sağlayacağı öne sürülmüştür⁽⁴⁹⁾. Tablet formun jel ve supozitivar formlarla karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda gebelik oranları ve istenmeyen etki profilleri benzer bulunmuştur^(49,50). Hasta uyumunun da değerlendirildiği araştırmada hastalar tablet formun kullanımını supozitivara kıyasla daha zor bulduklarını bildirmişlerdir⁽⁴⁹⁾.□

Progesteronun rektal kullanımının diğer yollara kıyasla daha yüksek serum progesteron düzeyi sağladığı gösterilmiş olmasına karşın IVF sonrası etkinliğini değerlendiren randomize çalışma bulunmaması ve uygulamanın hastalar tarafından kabul edilebilirliğinin düşük olması nedeniyle tercih edilmemelidir⁽⁵¹⁾.□

*Sonuç olarak bir kontrendikasyon olmadıkça vaginal yolla kullanımı optimal tercih olarak gözük-
mektedir.*

LUTEAL FAZ DESTEĞİ NE ZAMAN BAŞLAMALI, NE ZAMAN SONA ERMELİDİR?□

LFD'ne HCG uygulama günü, oosit toplama (OT) günü veya embriyo transferi (ET) günü başlanmaktadır. Literatür incelendiğinde LFD başlangıcı OT gününden 6 gün sonraya ertelendiğinde gebelik oranları düşmektedir⁽⁵²⁾. LFD'ne HCG günü, OT günü ve ET günü başlamanın sonuçlarını değerlendiren randomize bir çalışmada gebelik oranlarının bu üç farklı başlangıç zamanı arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir⁽⁵³⁾. Progesteronun uterin kontraksiyonları azaltıcı etkisini de göz önüne alarak LFD'ne en geç ET günü başlanması uygun görünmektedir.□

LFD'nin ne kadar devam edilmesi gerektiğini inceleyen üç randomize çalışma mevcuttur⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Bu çalışmaların ilkinde LFD'nin pozitif gebelik testi günü sonlandırıldığı grupla üç hafta daha devam eden grup arasında canlı doğum oranları arasında fark bulunmamıştır⁽⁵⁴⁾. Yakın zamanda yayınlanan diğer çalışmada ise bir grupta LFD pozitif HCG sonrası ilk ultrasonografik muayene günü kesilmiş, diğer grupta ise 3 hafta daha devam edilmiştir. Canlı doğum oranlarının bildirilmediği bu çalışmada abortus ve vaginal kanama şikayeti olan gebelerin oranları arasında fark gözlenmemiştir⁽⁵⁵⁾. Son olarak henüz sadece kongre bildirisi olarak sunulan bir çalışmada ise İ.M. progesteron ile LFD'ne gebelik testi gününe veya 8. gebelik haftasına kadar devam edilen iki grupta klinik

ve devam eden gebelik oranları benzer bulunmuştur (56). Bu bulgular değerlendirildiğinde LFD'nin pozitif HCG günü veya en geç ilk ultrasonografik muayenenin yapıldığı yaklaşık 7. gestasyonel haftada kesilmesiyle erken gebelik boyunca devam etmek arasında klinik sonuçlar arasında fark olmayacağı düşünülebilir. Amerika Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından infertilite tedavisinde erken gebelik döneminde progesteron desteği üzerine 2008 yılında yayınlanan bültende de aynı görüş belirtilmektedir(57).□

Sonuç olarak LFD'ne en geç ET günü başlanmalıdır, pozitif HCG günü veya en geç 7. gestasyonel haftada kesilebilir.

LUTEAL FAZ DESTEĞİ İÇİN PROGESTERON YANINDA ADJUVAN AJANLAR KULLANILMALI MI?□

IVF ilk uygulanmaya başlandığında bu yana aspirin, askorbik asit, prednizolon, östradiol ve GnRH agonistleri gibi ilaçlar yanında hipnoz, akupunktur gibi tamamlayıcı tıp uygulamalarının da gebelik oranlarını artırabileceği öne sürülmüştür(1). Her bir adjuvan uygulamanın arkasındaki teoriyi değerlendirmek veya her birisi ile ilgili çalışmaları tek tek yorumlamak bu makalenin amacını aşmaktadır. Bunun yerine makalenin devamında kanıtlar genel olarak değerlendirilerek görüşlerimiz aktarılacaktır.□

Kısaca özetlemek gerekirse bu uygulamalardan herhangi birisinin klinik sonuçlarını iyileştirebileceğine dair kantitatif metodolojik yöntemlerle ortaya koyulan objektif, tekrarlanabilir, güçlü kanıtlar yoktur.□

Östradiol kullanımını inceleyen çalışmalarda 2-6 mg/gün arasında farklı östadiol dozları kullanılmıştır (13,58-65). Ek olarak vaginal ve transdermal östrojen preparatları da incelenmiştir. Bu çalışmalar arasında östradiolün faydalı etkisi olabileceğini düşündüren sonuçlar çalışmaların 6 mg/gün kollarında elde edilmiştir. Ancak stimule sikluslarda östradiol düzeylerinin zaten suprafizyolojik düzeylere ulaştığı düşünülürse bu bulguların tesadüfi olma olasılığı yüksek olarak değerlendirilebilir.□

Yakın zamanda yayınlanan iki çalışma luteal fazda tek doz GnRH agonisti uygulamasının gebelik oranını artırdığını öne sürmüş olsa da, gerçekleştirdiğimiz daha büyük örneklem hacimli, randomize kontrollü çift kör bir çalışmada bu bulgunun tekrar edilememiş

olması ve söz konusu makalemizin tartışmasında belirtmiş olduğumuz gibi bu uygulamanın etki mekanizması olarak öne sürülen mekanizmaların kanaatimizce geçerli olmasının mümkün görünmemesi nedeniyle luteal fazda tek doz GnRH agonisti kullanımının önerilemeyeceği görüşündeyiz(66-68).□

Aspirin ile yapılan bir çok çalışma farklı sonuçlar vermekle beraber, bu çalışmaları farklı kriterler kullanarak derleyen meta analizler de farklı sonuçlara bildirmektedir(69-72). Kanıtları incelediğimizde vardığımız sonuç aspirin kullanımının genel IVF hasta popülasyonunda istikrarlı olumlu bir etkisinin gösterilememiş olduğudur. Görüşümüze göre luteal fazda aspirin tüm hastalarda kullanılması gereksizdir.□

Prednizolon ile yapılmış randomize çalışmalar gebelik oranlarında bir artış ortaya koymuş değildir(73-76). Bu nedenle rutin kullanımını önermek mümkün değildir.□

Akupunktur konusunda yayınlanan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir(77-82). Yayınlanan çalışmaların değerlendirildiği derlemelerde gebelik oranlarını en azından bu çalışmalarda uygulandığı şekliyle artırmadığı bildirilmektedir(82-84). Akupunktur ile ilgili çalışmaları gerek tek tek gerekse birarada değerlendirmek tekniğin doğası nedeniyle zordur. Herbir çalışmada uygulanan akupunktur tekniğinin farklı olması sonuçların uygun bir şekilde biraraya getirilerek metaanaliz yapılmasını neredeyse imkansız kılmaktadır. Yayınlanan derlemeler değerlendirilirken bu gerçek göz önünde tutulmalıdır. Çok yakın zamanda yayınlanan büyük ölçekli bir randomize çalışmada gerçek akupunktur ile placebo akupunktur uygulanan iki grup karşılaştırılmış ve akupunkturun bir yararı görülmemiştir(82). Mevcut durumda rutin akupunktur uygulamasını araştırma koşulları dışında önermek mümkün değildir.□

Güncel veriler LFD için progesteron yanında ek bir ilaç veya uygulamanın gebelik oranlarını artırdığı yönünde kanıt yoktur.□

Tüm değerlendirmelerin sonuçları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:□

LFD için HCG veya progesteron kullanılabilir, ancak OHSS riski altındaki hastalarda HCG kesinlikle tercih edilmemelidir. Uygulama kolaylığı progesteronu öne çıkartmaktadır. □

Progesteron oral olarak kullanıldığında LFD için yeterli değildir. Vaginal kullanım ile İ.M. kullanıma eşdeğer sonuçlar elde edildiğinden uygulama kolaylığı

ve yan etkilerde göz önüne alınarak vaginal kullanım tercih edilmelidir. Jel ve tablet formların etkinlikleri benzerdir bu nedenle seçimde hasta tercihi ve maliyet değerlendirilmelidir. □

LFD en geç ET günü başlamalıdır. Gebelik testi günü veya 7. gestasyonel haftada kesilmesi ile daha uzun uygulamanın sonuçları arasında fark gözükmemektedir.□

Adjüvan ajan ve uygulamaların faydalı olduğuna dair kanıt yoktur.

KAYNAKLAR

- 1.□ Fatemi, H.M., Popovic-Todorovic, B., Papanikolaou, E., Donoso, □ P., and Devroey, P., An update of luteal phase support in □ stimulated IVF cycles. Hum Reprod Update, 2007; 13(6): p. □ 581- 90.
- 2.□ Bourgain, C., Devroey, P., Van Waesberghe, L., Smits, J., □ and Van Steirteghem, A.C., Effects of natural progesterone □ on the morphology of the endometrium in patients with primary □ ovarian failure. Hum Reprod, 1990; 5(5): p. 537- 43.
- 3.□ Daya, S. and Gunby, J., Luteal phase support in assisted □ reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): □ p. CD004830.
- 4.□ Jones, G.S., Luteal phase defect: a review of pathophysiology. □ Curr Opin Obstet Gynecol, 1991; 3(5): p. 641- 8.
- 5.□ Edwards, R.G., IVF, IVM, natural cycle IVF, minimal stimulation □ IVF - time for a rethink. Reprod Biomed Online, 2007; 15(1): □ p. 106- 19.
- 6.□ Steptoe, P.C. and Edwards, R.G., Reimplantation of a human □ embryo with subsequent tubal pregnancy. Lancet, 1976; 1(7965): □ p. 880- 2.
- 7.□ Kerin, J.F., Broom, T.J., Ralph, M.M., Edmonds, D.K., Warnes, □ G.M., Jeffrey, R., et al., Human luteal phase function following □ oocyte aspiration from the immediately preovular graafian □ follicle of spontaneous ovular cycles. Br J Obstet Gynaecol, □ 1981; 88(10): p. 1021- 8.
- 8.□ Tavaniotou, A. and Devroey, P., Effect of human chorionic □ gonadotropin on luteal luteinizing hormone concentrations in □ natural cycles. Fertil Steril, 2003; 80(3): p. 654- 5.
- 9.□ Friedler, S., Gilboa, S., Schachter, M., Raziell, A., Strassburger, □ D., and Ron El, R., Luteal phase characteristics following □ GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. □ Reprod Biomed Online, 2006; 12(1): p. 27- 32.
- 10.□ Erdem, A., Erdem, M., Atmaca, S., and Guler, I., Impact of □ luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination □ cycles: a prospective randomized study. Fertil Steril, 2008.
- 11.□ Nosarka, S., Kruger, T., Siebert, I., and Grove, D., Luteal □ phase support in in vitro fertilization: meta-analysis of randomized □ trials. Gynecol Obstet Invest, 2005; 60(2): p. 67- 74.
- 12.□ Buvat, J., Marcolin, G., Guittard, C., Herbaut, J.C., Louvet, □ A.L., and Dehaene, J.L., Luteal support after luteinizing □ hormone-releasing hormone agonist for in vitro fertilization: □ superiority of human chorionic gonadotropin over oral progesterone. □ Fertil Steril, 1990; 53(3): p. 490- 4.
- 13.□ Farhi, J., Weissman, A., Steinfeld, Z., Shorer, M., Nahum, □ H., and 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(4): p. 761- 6.
- 14.□ Araujo, E., Jr., Bernardini, L., Frederick, J.L., Asch, R.H., □ and Balmaceda, J.P., Prospective randomized comparison of □ human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone □ for luteal-phase support in assisted reproduction. J Assist □ Reprod Genet, 1994; 11(2): p. 74- 8.
- 15.□ Urman, B. and Ata, B., Luteal phase support in assisted □ reproduction. Middle East Fertility Society Journal, 2007; □ 12(3): p. 160 - 6.
- 16.□ Damewood, M.D., Shen, W., Zacur, H.A., Schlaff, W.D., □ Rock, J.A., and Wallach, E.E., Disappearance of exogenously □ administered human chorionic gonadotropin. Fertil Steril, □ 1989; 52(3): p. 398- 400.
- 17.□ Fujimoto, A., Osuga, Y., Fujiwara, T., Yano, T., Tsutsumi, □ O., Momoeda, M., et al., Human chorionic gonadotropin □ combined with progesterone for luteal support improves □ pregnancy rate in patients with low late-midluteal estradiol □ levels in IVF cycles. J Assist Reprod Genet, 2002; 19(12): p. □ 550- 4.
- 18.□ Ludwig, M., Finas, A., Katalinic, A., Strik, D., Kowalcek, I., □ Schwartz, P., et al., Prospective, randomized study to evaluate □ the success rates using hCG, vaginal progesterone or a combination □ of both for luteal phase support. Acta Obstet Gynecol Scand, □ 2001; 80(6): p. 574- 82.
- 19.□ Wong, Y.F., Loong, E.P., Mao, K.R., Tam, P.P., Panesar, □ N.S., Neale, E., et al., Salivary oestradiol and progesterone □ after in vitro fertilization and embryo transfer using different □ luteal support regimens. Reprod Fertil Dev, 1990; 2(4): p. □ 351- 8.
- 20.□ Yovich, J.L., Edirisinghe, W.R., and Cummins, J.M., Evaluation □ of luteal support therapy in a randomized controlled study □ within a gamete intrafallopian transfer program. Fertil Steril, □ 1991; 55(1): p. 131- 9.
- 21.□ Devroey, P., Palermo, G., Bourgain, C., Van Waesberghe, L., □ Smits, J., and Van Steirteghem, A.C., Progesterone administration □ in patients with absent ovaries. Int J Fertil, 1989; 34(3): p.

- 88- 93.
- 22.□ Chakravarty, B.N., Shirazee, H.H., Dam, P., Goswami, S.K., Chatterjee, R., and Ghosh, S., Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005; 97(5): p. 416- 20.
 - 23.□ Beck-Peccoz, P. and Persani, L., Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis*, 2006; 1: p. 9.
 - 24.□ Patki, A. and Pawar, V.C., Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*, 2007; 23 Suppl 1: p. 68- 72.
 - 25.□ Iwase, A., Ando, H., Toda, S., Ishimatsu, S., Harata, T., Kurotsuchi, S., et al., Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet*, 2008; 277(4): p. 319- 24.
 - 26.□ Artini, P.G., Volpe, A., Angioni, S., Galassi, M.C., Battaglia, C., and Genazzani, A.R., A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *J Endocrinol Invest*, 1995; 18(1): p. 51- 6.
 - 27.□ Abate, A., Perino, M., Abate, F.G., Brigandi, A., Costabile, L., and Manti, F., Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. A comparative randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1999; 26(3-4): p. 203- 6.
 - 28.□ Anserini, P., Costa, M., Remorgida, V., Sarli, R., Guglielminetti, E., and Ragni, N., [Luteal phase support in assisted reproductive cycles using either vaginal (Crinone 8) or intramuscular (Prontogest) progesterone: results of a prospective randomized study]. *Minerva Ginecol*, 2001; 53(4): p. 297- 301.
 - 29.□ Geusa, S., Causia, F., Marinaccio, M., Stanziano, A., and Sarcina, E., Luteal phase support with progesterone in IVF/ET cycles: A prospective randomized study comparing vaginal and intramuscular administration. *Hum Reprod*, 2001; 16 (Abstract Book 1): p. 145.
 - 30.□ Propst, A.M., Hill, J.A., Ginsburg, E.S., Hurwitz, S., Politch, J., and Yanushpolsky, E.H., A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*, 2001; 76(6): p. 1144- 9.
 - 31.□ Perino, M., Brigandi, F.G., Abate, F.G., Costabile, L., Balzano, E., and Abate, A., Intramuscular versus vaginal progesterone in assisted reproduction: a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1997; 24(4): p. 228- 31.
 - 32.□ Saucedo-de la Llata, E., Galache, V.P., Hernandez, A.S., Santos, H.R., Arenas, M.L., and Patrizio, P., Randomized trial of three different forms of progesterone supplementation in ART: preliminary results. *Fertil Steril*, 2000; 74(Suppl 1): p. S150.
 - 33.□ Saucedo-de la Llata, E., Batiza, V., Arenas, L., Santos, R., Galache, P., and Hernandez - Ayup, S., Progesterone for luteal support: Randomized prospective trial comparing vaginal and i.m. administration. *Hum Reprod*, 2003; 18(Suppl 1): p. 130.
 - 34.□ Smitz, J., Devroey, P., Faguer, B., Bourgain, C., Camus, M., and Van Steirteghem, A.C., A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod*, 1992; 7(2): p. 168- 75.
 - 35.□ Porcu, E., Intramuscular versus vaginal progesterone in assisted reproduction. *Fertil Steril*, 2003; 80(Suppl 3): p. S131.
 - 36.□ Sumita, S. and Sofat, S., Intramuscular versus intravaginal progesterone as luteal phase and early pregnancy support in patients undergoing IVF-ET. *Fertil Steril*, 2003; 80(Suppl 3): p. S134.
 - 37.□ Khan, N., Richter, K.S., Newsome, T.L., Blake, E.J., and Yankov, V.I., Matched-samples comparison of intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*, 2008.
 - 38.□ Dal Prato, L., Bianchi, L., Cattoli, M., Tarozzi, N., Flamigni, C., and Borini, A., Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online*, 2008; 16(3): p. 361- 7.
 - 39.□ Yanushpolsky, E., Hurwitz, S., Greenberg, L., Racowsky, C., and Hornstein, M.D., Comparison of Crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: interim analysis of a prospective randomized trial. *Fertil Steril*, 2008; 89(2): p. 485- 7.
 - 40.□ Pritts, E.A. and Atwood, A.K., Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod*, 2002; 17(9): p. 2287- 99.
 - 41.□ Costabile, L., Gerli, S., Manna, C., Rossetti, D., Di Renzo, G.C., and Unfer, V., A prospective randomized study comparing intramuscular progesterone and 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*, 2001; 76(2): p. 394- 6.
 - 42.□ Lightman, A., Kol, S., and Itskovitz-Eldor, J., A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles. *Hum Reprod*, 1999; 14(10): p. 2596- 9.
 - 43.□ Khan, A.M., Jariwala, S., Lieman, H.J., and Klapper, P., Acute eosinophilic pneumonia with intramuscular progesterone after in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2008; 90(4): p. 1200 e3- 6.
 - 44.□ Veysman, B., Vlahos, I., and Oshva, L., Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg*

- Med, 2006; 47(5): p. 472- 5.
45. Bouckaert, Y., Robert, F., Englert, Y., De Backer, D., De Vuyst, P., and Delbaere, A., Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. *Hum Reprod*, 2004; 19(8): p. 1806- 10.
 46. Levine, H., Luteal support in IVF using the novel vaginal progesterone gel Crinone 8%: results of an open-label trial in 1184 women from 16 US centers. *Fertil Steril*, 2000; 74(4): p. 836- 7.
 47. Simunic, V., Tomic, V., Tomic, J., and Nizic, D., Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril*, 2007; 87(1): p. 83- 7.
 48. Ludwig, M., Schwartz, P., Babahan, B., Katalinic, A., Weiss, J.M., Felberbaum, R., et al., Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 103(1): p. 48- 52.
 49. Ng, E.H., Chan, C.C., Tang, O.S., and Ho, P.C., A randomized comparison of side effects and patient convenience between Cyclogest suppositories and Endometrin tablets used for luteal phase support in IVF treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007; 131(2): p. 182- 8.
 50. Doody, K.J., Schnell, V.L., Foulk, R.A., Miller, C.E., Kolb, B.A., Blake, E.J., et al., Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*, 2008.
 51. Chakmakjian, Z.H. and Zachariah, N.Y., Bioavailability of progesterone with different modes of administration. *J Reprod Med*, 1987; 32(6): p. 443- 8.
 52. Williams, S.C., Oehninger, S., Gibbons, W.E., Van Cleave, W.C., and Muasher, S.J., Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril*, 2001; 76(6): p. 1140- 3.
 53. Mochtar, M.H., Van Wely, M., and Van der Veen, F., Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Hum Reprod*, 2006; 21(4): p. 905- 8.
 54. Nyboe Andersen, A., Popovic-Todorovic, B., Schmidt, K.T., Loft, A., Lindhard, A., Hojgaard, A., et al., Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2002; 17(2): p. 357- 61.
 55. Aboulghar, M.A., Amin, Y.M., Al-Inany, H.G., Aboulghar, M.M., Mourad, L.M., Serour, G.I., et al., Prospective randomized study comparing luteal phase support for ICSI patients up to the first ultrasound compared with an additional three weeks. *Hum Reprod*, 2008; 23(4): p. 857- 62.
 56. Goudge, C.S., Nagel, T.S., and Damario, M.A., Duration of progesterone-in-oil support following in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET): a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*, 2008; 90(Supplement (September 2008)): p. S1.
 57. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 2008; 89(4): p. 789.
 58. Smitz, J., Bourgain, C., Van Waesberghe, L., Camus, M., Devroey, P., and Van Steirteghem, A.C., A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in busarelin and HMG induced superovulation. *Hum Reprod*, 1993; 8(1): p. 40- 5.
 59. Lewin, A., Benshushan, A., Mezker, E., Yanai, N., Schenker, J.G., and 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(1): p. 121-5.
 60. Lukaszuk, K., Liss, J., Lukaszuk, M., and Maj, B., Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril*, 2005; 83(5): p. 1372- 6.
 61. Fatemi, H.M., Kolibianakis, E.M., Camus, M., Tournaye, H., Donoso, P., Papanikolaou, E., et al., Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2006; 21(10): p. 2628- 32.
 62. Engmann, L., DiLuigi, A., Schmidt, D., Benadiva, C., Maier, D., and Nulsen, J., The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril*, 2008; 89(3): p. 554- 61.
 63. Gorkemli, H., Ak, D., Akyurek, C., Aktan, M., and Duman, S., Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest*, 2004; 58(3): p. 140- 4.
 64. Ceyhan, T., Basaran, M., Duru, N.K., Goktolga, U., Yilmaz, A., Korkmaz, C., et al., Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist. *Hum Reprod*, 2007; 22(Suppl): p. P320.
 65. Sema, J., Cholquevique, J.L., Villasante, A., Oriol, B., Requena, A., and Garcia-Velasco, J.A., Adding estradiol patches to the luteal phase of IVF/ICSI cycles did not improve pregnancy or miscarriage rates. *Fertil Steril*, 2006; 86(Suppl): p. S73.
 66. Tesarik, J., Hazout, A., and Mendoza, C., Enhancement of

- Embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Hum Reprod*, 2004; 19(5): p. 1176- 80.
67. Tesarik, J., Hazout, A., Mendoza-Tesarik, R., Mendoza, N., and Mendoza, C., Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod*, 2006; 21(10): p. 2572- 9.
68. Ata, B., Yakin, K., Balaban, B., and Urman, B., GnRH agonist protocol administration in the luteal phase in ICSI-ET cycles stimulated with the long GnRH agonist protocol: a randomized, controlled double blind study. *Hum Reprod*, 2008; 23(3): p. 668- 73.
69. Ruopp, M.D., Collins, T.C., Whitcomb, B.W., and Schisterman, E.F., Evidence of absence or absence of evidence? A reanalysis of the effects of low-dose aspirin in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2008; 90(1): p. 71- 6.
70. Khairy, M., Banerjee, K., El-Toukhy, T., Coomarasamy, A., and Khalaf, Y., Aspirin in women undergoing in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2007; 88(4): p. 822- 31.
71. Gelbaya, T.A., Kyrgiou, M., Li, T.C., Stern, C., and Nardo, L.G., Low-dose aspirin for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2007; 13(4): p. 357- 64.
72. Poustie, V.J., Dodd, S., and Drakeley, A.J., Low-dose aspirin for in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD004832.
73. Ubaldi, F., Rienzi, L., Ferrero, S., Anniballo, R., Iacobelli, M., Cobellis, L., et al., Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod*, 2002; 17(6): p. 1544- 7.
74. Revelli, A., Dolfin, E., Gennarelli, G., Lantieri, T., Massobrio, M., Holte, J.G., et al., Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*, 2007.
75. Moffitt, D., Queenan, J.T., Jr., Veeck, L.L., Schoolcraft, W., Miller, C.E., and Muasher, S.J., Low-dose glucocorticoids after in vitro fertilization and embryo transfer have no significant effect on pregnancy rate. *Fertil Steril*, 1995; 63(3): p. 571- 7.
76. Lee, K.A., Koo, J.J., Yoon, T.K., Do, B.R., Ko, J.J., and Cha, K.Y., Immunosuppression by corticosteroid has no effect on the pregnancy rate in routine in-vitro fertilization/embryo transfer patients. *Hum Reprod*, 1994; 9(10): p. 1832- 5.
77. Westergaard, L.G., Mao, Q., Krogslund, M., Sandrini, S., Lenz, S., and Grinsted, J., Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*, 2006; 85(5): p. 1341- 6.
78. Smith, C., Coyle, M., and Norman, R.J., Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer. *Fertil Steril*, 2006; 85(5): p. 1352- 8.
79. Dieterle, S., Ying, G., Hatzmann, W., and Neuer, A., Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study. *Fertil Steril*, 2006; 85(5): p. 1347-51.
80. Wang, W., Check, J.H., Liss, J.R., and Choe, J.K., A matched controlled study to evaluate the efficacy of acupuncture for improving pregnancy rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2007; 34(3): p. 137- 8.
81. Domar, A.D., Meshay, I., Kelliher, J., Alper, M., and Powers, R.D., The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 2008.
82. So, E.W., Ng, E.H., Wong, Y.Y., Lau, E.Y., Yeung, W.S., and Ho, P.C., A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment. *Hum Reprod*, 2008.
83. El-Toukhy, T., Sunkara, S.K., Khairy, M., Dyer, R., Khalaf, Y., and Coomarasamy, A., A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation. *BJOG*, 2008; 115(10): p. 1203- 13.
84. Ng, E.H., So, W.S., Gao, J., Wong, Y.Y., and Ho, P.C., The role of acupuncture in the management of subfertility. *Fertil Steril*, 2008; 90(1): p. 1- 13.