

# Luteal Faz Desteği Başlama Zamanlarının Randomize Karşılaştırılması

L. Cem Demirel, Belgin Selam, Tolga Ergin, Arda Lembet, Deniz Gökalp Kaya, Harika Bodur Öztürk

Acıbadem Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

Randomize kontrollü çalışmamızın amacı luteal faz desteğinin başlama-  
sında farklı zaman sürelerinin in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslerinde kli-  
nik sonuçlar üzerine etkisini araştırmaktır. Ardışık 180 IVF siklusünün 92'si  
A grubu, 88'i B grubu olarak düzenlendi. Grup A'da luteal faz vajinal mikro-  
nize progesteron, oosit toplanmasından (OPU) hemen sonra, grup B'de ise  
OPU sonrası 48. saatte başlandı. Her iki grupta da transfer başına klinik ge-  
belik oranı ve embriyo başına implantasyon oranı benzer bulundu (sırası-  
yla %34.ve %35.4, p:1.00; %13.8 ve %15.3, p:0.59). Çalışma gruplarındaki  
abortus oranları arasında fark izlenmedi. IVF sikluslerinde progesteron des-  
teğinin OPU günü ya da 48 saat sonra başlanması klinik sonuçları değiştir-  
memektedir.

**Anahtar sözcükler:** Luteal faz desteği, in vitro fertilizasyon

## RANDOMIZED COMPARISON OF THE TIMING FOR INITIATION OF LUTEAL PHASE SUPPORT

### ABSTRACT

The purpose of the current prospective randomized controlled study is to investigate whether the different time periods for the initiation of luteal phase support modify the clinical outcomes in in vitro fertilization (IVF) cycles. Out of 180 consecutive cycles, 92 were assigned to group A and 88 were assigned to group B. In group A, luteal phase was supplemented with intravaginal micronized progesterone starting right after the follicular puncture, while in group B, the same dose was started intravaginally 48 hours after the oocyte retrieval. The clinical pregnancy rate per transfer and implantation rate per embryo were similar in groups A and B (34.8% and 35.4%, p:1.00; 13.8% and 15.3%, p:0.59; respectively). Abortion rates were also comparable between the two study groups. Initiation of the progesterone supplementation either on the day of oocyte retrieval or 48 hours later does not alter clinical outcomes in IVF cycles.

**Key words:** Luteal phase support, time of initiation, in vitro fertilization

## Giriş

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonist (GnRHa) protokollerinin in vitro fertilizasyon (IVF) sikluslerinde kullanımı luteal fazda hormon desteği gerektirmektedir. Randomize çalışmaların meta analizi GnRH agonist protokol sonrası luteal faz desteğinin hiç tedavi edilmeyen gruba göre daha yüksek gebelik oranları ile sonuçlandığını göstermiştir (1). GnRH antagonist sikluslerinde de luteal faz desteğinin kullanımı önerilmektedir.

Luteal faz desteğinin gerekliliği kabul edilse de, dozu, süresi ve uygulama şekli tartışmalıdır. Progesteron (P) ve human chorionic gonadotropin (hCG) karşılaştıran randomize çalışmalar uygu-

lama yöntemleri ve P dozunun fertilité sonuçları üzerine etkisini karşılaştırmışlardır. Luteal faz desteğine yumurtaların toplanmasından (oocyte pick-up-OPU) öncesi günden embriyo transferi sonrasına kadar değişik zamanlarda başlanabilmektedir. **Luteal faz desteğinin farklı zamanlarda başlanması klinik verile-  
re etkisi halen bilinmemektedir. Literatürde luteal faz desteği başlama zamanlarının birbirine üstünlüğünü kanıtlayan randomize kontrollü yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda luteal faz desteğinin iki farklı sürede başlatılmasının IVF klinik sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır.**

## Gereç ve Yöntem

GnRHa uzun protokolü ile kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanan ardışık 180 intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)

siklüsü, oosit toplanma (OPU) günü sabah prospektif randomize iki gruba ayrıldı. **Randomizasyon bilgisayarından türetilen rastgele sayı tablolarıyla uygulandı.**

ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) siklüslerinin tümünde endikasyon erkek faktörüne bağlı infertiliteydi. Önceki siklüsün luteal faz ortasında günde 500 µg leuprolide acetate başlayarak down regülasyon sağlandı. Serum estradiol (E2) seviyesinin <50 pg/ml olması ve 10 mm üzerinde folikül izlenmemesi ile down regülasyon teyit edildikten sonra günde 150-450 IU dozunda FSH (GonalF 75 IU, Serono) ile over stimülasyonu başlanırken agonist dozu da 250 µg'a düşürüldü. Gonadotropin dozu hastanın cevabına göre step down yaklaşımla düzenlendi. En az iki folikül 18 mm çapına ulaştığında 10,000 IU hCG (Profasi, HP 5000, Serono) uygulandı. hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra transvajinal yöntemle oositler toplandı.

Luteal faz desteğine günde 3 kez 200 mg vajinal mikronize progesteron (Progestan, Koçak İlaç, Türkiye) ile grup A'da OPU'dan hemen sonra, grup B'de ise OPU sonrası 48. saatte başlandı. ICSI işleminin ardından, OPU sonrası 3. günde ultrasonografi eşliğinde maksimum 4 embriyo transfer edildi. **Olgularda transfer edilen embriyo sayısı yaş faktörüne göre belirlendi.** Transfer edilen embriyolar 3. gündeki morfolojik kriterlerine göre seçildi. Bu kriterler blastomer sayısı, göreceli boyutları, nükleus sayısı ve nükleus olmayan parçaların oranına göre belirlendi. Transfer sırasında tenekülüm kullanımı, serviks dilatasyonu uygulaması, kateterde kalan embriyoların yeniden transfer edilmesi, transfer sonrası iç kateterde yoğun kan bulunan vakalar zor embriyo transferi olarak tanımlandı. Hastalara OPU gününden başlayarak 7 gün süreyle günde 2 kez 100 mg doksisisiklin verildi. Embriyo transferinden 12 gün sonrasında yapılan gebelik testine kadar progesteron uygulandı. HCG enjeksiyonundan 9 gün sonra serum estrojen 2 (E2) ve progesteron seviyeleri ölçüldü. Transvajinal ultrason ile gestasyon kesesi ve embriyoda kalp atımının izlenmesi klinik gebelik olarak tanımlandı. Gebelik izlenen vakalarda P desteğine 8. gebelik haftasına kadar devam edildi. Her iki grubun sonuçları Mann-Whitney unpaired t ve Fisher's exact testleri ile karşılaştırıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi.

## Bulgular

Ardışık 180 siklüstten, grup A'ya 92, grup B'ye 88 randomize vaka seçildi. Her hasta çalışmadaki bir IVF siklüsünde yer aldı. Randomizasyon sonrası grup A'dan 3 siklüs, grup B'den 6 siklüs analiz dışı bırakıldı. Sebepleri, 2 vakada total fertilizasyon başarısızlığından dolayı transfer edilecek embriyo olmaması, 1 vakada klivajda durma izlenmesiydi. 2 hasta vajinal progesteronu doğru uygulayamadı. 4 vakada çok kalın veya koyu renkli zona pellucida nedeniyle transfer öncesi assiste hatching uygulandı.

Her iki grubun siklüs özellikleri benzerdi (Tablo 1).

Grup A'da siklüslerin %82'sinde en az 1 tane grade A embriyo mevcuttu; bu oran grup B'de ise %78'di (P:0,56).

hCG sonrası 9. günde hormon profilleri, ortalama serum E2 ve P seviyeleri açısından grup A ve B arasında farklı bulunmadı (sırasıyla 1184 pg/ml, 1141 pg/ml ve 35.4 ng/ml, 39 ng/ml).

Grup A ve B'de transfer başına klinik gebelik oranı ve embriyo başına implantasyon oranları benzer bulundu. (sırasıyla %34.8 ve %35.4, p:1.00; %13.8 ve %15.3, p:0.59). Abortus oranlarında da her iki grup arasında fark bulunmadı (Tablo 2).

## Tartışma

GnRHa kullanılan IVF siklüslerinde luteal faz desteği gerekmektedir, çünkü bu siklüslerde korpus luteumdan gerçekleşen hormon desteği bozulmuştur. Luteal fazın desteklenmesi gebelik ve implantasyon oranlarını arttırmaktadır (1).

Çok sayıdaki randomize çalışmada, hangi ajanın, dozun, uygulama şekli ve süresinin luteal faz için daha etkili olduğunu araştırılmıştır.. 30 randomize çalışmanın meta analizi luteal fazda oral P desteğinin vajinal ya da intramüsküler uygulama kadar etkili olmadığını gösterdi (2). Standard P dozuna hCG eklenmesinin bir fayda sağlamadığı belirlendi (3). Intramüsküler, vajinal P ve hCG luteal faz için benzer etki gösterirken hCG ile over hiperstimülasyonu sendromu riskinin arttığı tespit edildi.

**Tablo 1.** Luteal faz desteğinin erken (Grup A)\* ve 48 saat sonra (Grup B) başladığı siklüslerin özellikleri

	Grup A	Grup B	P değeri
ET siklüslerinin sayısı	89	82	NS
Kadınların ortalama yaşı (y)	30.8	31.4	NS
hCG günü ortalama serum E2 seviyeleri (pg/ml)	2849	2670	NS
hCG günü ortalama serum P seviyeleri (ng/ml)	1.4	1.3	NS
Transfer edilen ortalama embriyo sayısı	4.2	3.8	NS
En az 1 grade A embriyo transfer edilen siklüslerin yüzdesi (%)	82	78	NS
Zor ET yüzdesi (%)	8.9	10.9	NS

NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

\*Oosit toplanmasından sonra

**Tablo 2.** Luteal faz desteğinin erken (Grup A)\* ve 48 saat sonra (Grup B) başlandığı sıklüslerde embriyo transferi başına fertilité sonuçları

	<b>Grup A (%)</b>	<b>Grup B (%)</b>	<b>P değeri</b>
Transfer başına klinik gebelik oranı	34.8	35.4	NS
Embriyo başına implantasyon oranı	13.8	15.3	NS
Abortus oranı	12.9	13.8	NS
Çoğul gebelik oranı	38.7	37.9	NS

**NS:** istatistiksel olarak anlamlı değil  
\*Oosit toplanmasından sonra

Luteal fazda hormon desteğinin başlama zamanı ile farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Luteal fazda progesterona erken başlamanın avantajı embriyo transferi sırasında uterusu kontraksiyonları önlemek olabilir. Fanchin ve ark. P uygulaması sonrası P seviyelerinin yükselmesi ile uterusu kontraksiyonların azaldığını ve IVF'de yüksek implantasyon ve gebelik oranları ile korelasyon için gösterdiğini bulmuşlardır (4). Uterusta kontraksiyonların durdurulması birkaç gün P uygulaması gerektiği düşünülmüştür.

Transfer sırasında endometrium ve embriyo gelişimi arasındaki senkronizasyon IVF başarısı için çok önemlidir. Endometrium üzerindeki plazma membran projeksiyonları olan pinopodlar implantasyon penceresi sırasında ortaya çıkmakta olup, P'a ve uygulama süresine bağımlıdır (5). P'un erken uygulanması implantasyon penceresinin açılmasını hızlandırabilir. İmplantasyon penceresi kısa süreli ve zigot implantasyon için uygun evreye ulaşmadan kapanabilir. Bu teorilere dayanarak çalışmamızda luteal fazda P başlanmasında 48 saat farkın fertilité sonuçlarına olan etkisini araştırdık. Literatürde luteal faz desteğinin başlması ile ilgili iki çalışma bulunmaktadır (6,7). Chang ve ark. GIFT sıklüslerinde P desteğinin laparoskopiden 4 gün sonra başlamanın laparaskopi günü başlanmasına göre daha yüksek gebelik oranı ile sonuçlanmasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Williams ve ark. IVF sıklüslerinde luteal faz desteğinin OPU'dan 6 gün sonra başlamanın 3 gün sonra baş-

lanmasına göre daha düşük gebelik klinik gebelik ve implantasyon oranlarıyla seyrettiğini gösterdiler. Bizim çalışmamızda progesterona, OPU günü ya da OPU dan 48 saat sonra başlanması klinik gebelik, implantasyon, abortus ve çoğul gebelik oranlarını değiştirmemektedir. Progesterona erken başlanması uterusu kontraksiyonları engelleyerek, transfer sırasında embriyoların atılımını engelleyebilir; fakat implantasyon penceresinin hızlı kapanmasına da yol açabilir. Çalışmamız hCG sonrası progesterona başlama zamanının endometrium reseptivitesini anlamlı olarak değiştirmedini göstermiştir.

Çalışmamızda her iki grupta da implantasyonun erken evreleri kabul edilen hCG uygulamasının 9. gününde, serum E2 ve P seviyeleri benzer bulundu. Serum P seviyeleri lokal biyoyararlanımı ve vajinal mikronize P'un endometrium üzerindeki etkisini göstermese de, her iki çalışma grubunda da implantasyon sırasında benzer endokrin profili yansıtılmaktadır.

Sonuç olarak Progesteron desteğini OPU günü ya da OPU'dan 48 saat sonra başlamak IVF sıklüslerinde sonuçları etkilememektedir. P desteğinin OPU günü ya da 48 saat sonra başlanması implantasyon penceresini değiştirmeyebilir. İleride daha geniş çalışma grupları ile yapılacak randomize klinik çalışmalar P desteği zamanlamasının IVF sıklüsleri üzerine etkisini daha net ortaya koyacaktır.

## Kaynaklar

1. Soliman S, Daya S, Collins J, et al.: The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. Fertil Steril 1994; 61:1068-1076.
2. Pritts EA, Atwood AK: Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod. 2002; 17: 2287-2299.
3. Ludwig M, Diedrich K.: Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001; 80: 452-466.
4. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, et al.: Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1998; 13:1968-1974.
5. Nikas G.:Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. Hum Reprod. 1999; 14(Suppl.2): 99-106.
6. Chang SY, Soong YK, Chang MY, et al.: Immediate versus delayed progesterone supplementation in gamete intrafallopian transfer. J In Vitro Fert Embryo Transfer. 1989; 6: 275-279.
7. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, et al. : Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. Fertil Steril. 2001; 76: 1140-1143.