

Bölüm 109

LUTEAL DÖNEM DESTEĞİ

Jule ERİÇ¹

Luteal faz ovulasyondan gebelik oluşmasına ya da menstürasyon başlamasına kadar olan iki haftalık periyod olarak bilinir. Ovulasyondan sonra oluşan korpus luteum, steroidleri sekrete ederek endometrium'un sekresyon fazına çevirir. Eğer implantasyon ve konsepsiyon olursa, blastokist hCG (Human Corionic Gonadotropin) salgılayarak korpus luteum'un sürdürülmesini sağlar(1). hCG, nin bu aktivitesi LH(Luteinizan Hormon)ile benzerdir ve aynı reseptörü kullanır.

Progesteron etkisindeki endometrium sekretuar transformasyon'a uğrar, uterus kasında relaksasyon ve dilatasyon oluşturur(2). İmplantasyon sürecinde apozisyon, adherans ve invazyon oluşmaktadır ve bu gelişmelerde embriyolojik ve endometriyal faktörler söz konusudur. Corpus luteum birçok seks steroidi salgılamasına rağmen bunlardan en önemlisi progesterondur(3). Progesteron üretimi için kolesterol ve fasilasyonlar ile salgılanan düşük doz LH hormonuna gerek vardır(4).

İmplantasyon penceresi olarak bilinen son derece kısıtlı bir dönem için endometrium reseptivitesi söz konusudur. 28 günlük natürel bir siklusta genellikle 22. ve 24.günler arasındadır. İnfertil ve tekrarlarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda değişik zamanlarda olabilir.

Tüm stimule ve IVF sikluslarında luteal faz'ın defektif olduğu iyi bilinen bir gerçektir(5). Luteal faz defekti, yetersiz ve uygunsuz progesteron üreti-

mi nedeni ile oluşur. Bugün net olarak bilinmektedir ki ART sikluslarında çok sayıda oluşan corpus luteum, dan salgılanan suprafizyolojik steroid seviyelerinin negatif feed back ile LH hormonunu baskılaması ile luteal faz yetersiz olmaktadır. LH hormonu ve aktivitesi luteal faz'ın ve corpus luteum'un sürdürülmesinde gereklidir. Hipofiz'den salgılanan luteotropiklerin azalması, prematür luteoliyzis ve azalmış luteal sterojenik kapasiteye neden olur. Bu sebeplerden dolayı progesteron'un eksojen olarak sağlanması gerekmektedir; gebelik oranlarını ve gebeliğin sürdürülmesini artırmak amacı ile luteal destek protokolleri oluşturulmuştur(5,6)

Son yıllarda donmuş embriyoların değişik sikluslarda transferi, toplam gebelik oranlarını artırmıştır(7,8). Aslında total frezing stratejileri benimsenmeye başlamıştır(9). Bu stratejiler yüksek cevaplı(high responder) hastalarda faydalı iken, orta cevaplı(normo responder) hastalarda faydalı bulunmamıştır(10). Bu sebeple fresh sikluslarda, luteal destek önem kazanmıştır. Gebelik oranlarını artırmak için, endometrium reseptivitesini artırmak amaçlanmıştır(11).

LUTEAL FAZ YETMEZLİĞİ

Luteal faz, endometrium ve uterus'un embrio için hazırlanmasını sağlayan bir dönemdir ve ovulasyondan menstürasyona kadar sürer. Ovulasyon ile oluşan LH surge 'ü ile başlar ve bir sonraki

¹ Dr. Öğr. Gör., NE Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum ABD, juleesen@Gmail.com

tedavisinin klinik gebelikte sonuçlanma olasılığı sadece progesterona oranla daha fazla olarak bulunmuştur(44).

Başarılı bir embrio implantasyonu için GnRH antagonist siklularda estradiol ilavesi önerilmesine karşın agonist siklularda da öneren çalışmalar vardır(45).

SONUÇ

Situmule IVF sikluslarında luteal faz eksiliği gelişmesi suprafizyolojik steroid seviyeleri sebebi olduğu görünmektedir.Luteal faz desteği hCG ya da progesteron ile yapıldığında,artmış gebelik oranları söz konusudur fakat hCG, artmış OHSS oranlarına da neden olmaktadır.İntramusküler progesteron ise yan etkilerinden dolayı ilk seçenek değildir.Naturel mikronize progesteron karaciğerde metabolize olup ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle oral alındığında etkisizdir.Oral destek düşünülen hastalarda didrogesteron tercih edilebilir.IVF sikluslarında başlatılan progesteron destek süresi çok açık değildir, fakat hCG pozitifliğini beklemek zorunludur(46).

GnRH antagonist protokolde GnRH agonist ile final oocyte maturasyonunda luteal destek kişiselleştirilmelidir ve hCG destek süresi de kişisel olmalıdır.Gebelik şansını azaltmadan yüksek cevaplı hastalarda luteal costing ile embrio transferi düşünülebilir(37).

Günümüz verilerine göre progesteron 'a ilave ilaç uygulamasının gebelik oranlarını değiştirdiği açısından bir kanıt bulunmamaktadır.Luteal faz desteğinin en geç embrio transfer gününde başlanması ve beta HCG pozitif olduğunda veya 7. Gebelik haftasında kesilmesi öneriliyor. Daha uzun dönemde luteal desteğin gebelik devamı ve oranlarına etkisi yoktur.Adjuvan tedavilerin faydası gösterilmemiştir.

KAYNAKÇA

1. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of itnib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:444-448.
1. Penzias A. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77(2):318-23
2. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42:135-151
3. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology

- and infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Barbieri RL. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol Biol.* 2014;1154:145-69. (Chapter 7)
5. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007;13:581-90.
6. Fauser BC, Devroey P. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(5): 236-42.
7. Wang A,Santistaven A,Hunter Cohn K,Copperman A,-Nulsen J,Miller BT et al.Freeze-only versus fresh embryo transfer in a multicenter matched cohort study:contribution of progesterone and maternal age to success rates. *Fertil Steril* 2017;108:264-61.e4.
8. Raque M,Valle M,Guimaraes F,Sampaio M,Geber S,Freeze-all policy:Fresh vs.frozen -thawed embryo transfer.*FertilSteril* 2015;103:1190-3
9. Basile N,Garcia-Velasco JA.The state of "freeze-for-all" in human ARTs.*J Assist Reprod Genet* 2016;33:1543-50.
10. Acharya KS,Acharya CR,Bishop K,Harris B,Rabumrn D,Muasher SJ,Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders,but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Asisted Reproductive Technology registry.*Fertil Steril* 2018;110:880-7.
11. Sapiro BS,Denesmand ST,Gamer FC,Aguirre M,Hudson C,THOMAS s,Evidence of impaired endometrial reseptivity after ovarian stimulation for invitro fertilization: a prospective randomized trialcomparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril* 201
12. Farquhar C, Roberts H. Introduction to Obstetrics and Gynaecology. Third Edition. Auckland: Department of Obstetrics & Gynaecology, The University of Auckland, 2010.
13. Jones GS. Some newer aspects of the management of infertility *JAMA.* 1949;141(16):1123-9
14. Jones GS. Luteal phase defect. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1991;3(5) 641-8.
15. Sonntag B, Ludwig M. An integrated view on the luteal phase: diagnosis and treatment in subfertility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(4):500-7. 23. Schliep KC, Mumford SL, Hammoud AO,et al. Luteal phase deficiency in regularly menstruating women: prevalence and overlap in identification based on clinical and biochemical diagnostic criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1007-14 1;96:344-8.
16. Muechler EK, Huang KE, Zongrone J. Superovulation of habitual aborters with subtle luteal phase deficiency. *Int J Fertil.* 1987;32(5):359-65.
17. Moszkowski E, Woodruff JD, Jones GE. The inadequate luteal phase. *Am J Ob-stet Gynecol.* 1962;83:363-72.
18. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, et al. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. *Fertil Steril.* 1997;67(3):437-42
19. Swyer GI, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J.* 1953;1(4819):1073-7.
20. Smith ML, Schust DJ. Endocrinology and recurrent early

- pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):482–90.
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1112–7
 22. Taumaye H, Sukhikh G, Kuhker E, Griesinger G. Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2017;32(5):1019–27
 23. 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;89:789–792.
 24. Besins Healthcare (UK) Ltd Utrogestan 100 mg capsules Summary of Product Characteristics, 14 July 2017
 25. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6:139–148.
 26. Maxson WS, Hargrove JT. Oral mikronize progesteronun biyoyararlanımı. *Fertil Steril.* 1985; 44 (5): 622-6
 27. Tomic V, Tomic J, Klaić DZ, Kasum M, Kuna K. Oral dydrogesterone versus vaginal progesterone gel in the luteal phase support: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;186:49–53
 28. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, Seif S, Baheiraei N. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:213–217.
 29. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2017;32:1019–1027.
 30. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6:139–148.
 31. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD009154.
 32. Baker V, Jones C, Doody K, Falulk R, Yee B, Adamson G, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal support of in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014 ;29(10):2210-20
 33. Penzias A. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77(2):318–23.
 34. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen AS. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Sep 26;828:291-9. Review.
 35. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD009154. GnRH
 36. Humadian P, Bredjjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grendahl ML, Weatergaart L, Andersen CY, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum. Reprod.* 2005;20(5):1213–20
 37. Lavrenz B, Garrido N, Samir S, Ruiz F, Melado L, Fatemi H. Individual luteolysis pattern after GnRH-agonist trigger for final oocyte maturation. *PloS One* 2017;12(5):1–11
 38. Lavrenz B, Humadian P, Human SK, Fatemi M. GnRH-a trigger and luteal coasting: a new approach for the ovarian hyperstimulation syndrome high-risk patient? *Reprod Biomed Online* 2018;36:75–7
 39. Connell MT, Szatkowski JM, Terry N, DeCherney AH, Propst AM, et al. Timing luteal support in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril* 2015 ;103:939–46
 40. Vaisbuch E, de Ziegler D, Leong M, Weissman A, Shoham Z. Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reprod Biomed Online* 2014;28:330–5
 41. Nyboe AA, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Hojgaard A, Ziebe S, Hald F, Hauge B 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, vol. 17(pg 357-361) 42:Tavaniotou A, Devroey P. Luteal hormonal profile of oocyte donors stimulated with a GnRH antagonist compared with natural cycles. *Reprod Biomed Online.* 2006;13:326–330.
 43. Huang N, Situ B, Chen X, Liu J, Yan P, Kang X, Kong S, Huang M. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2015;103:367–373.e5
 44. Zhang XM, Lv F, Wang P, Huang XM, Liu KF, Pan Y, Dong NJ, Ji YR, She H, Hu R. Estrogen supplementation to progesterone as luteal phase support in patients undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e459.
 45. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007; 13:581–590.
 46. Liu X, Mu H, Shi Q, Xiao X, Qi H. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol* 2012;10:107–15