

Luteal Faz Desteği

Dr. Banu Kumbak AYGÜN

Progesteron ve estradiol implantasyon ve başarılı bir gebelik için gerekli olan luteal hormonlardır. Yumurta bağışı programlarında sadece bu iki hormonun replasmanı ile başarılı sonuçlar elde edilmesi implantasyon için hastalara estrogen ve progesteron verilmesinin önemine ve yeterliliğine işaretir.

Normal bir menstruel döngüde, estradiol ve progesteron düzeyleri ovulasyondan sonraki 4. günde maksimum seviyelere ulaşmakta ve ovulasyondan yaklaşık 10 gün sonra düşüşe geçerek sonunda menstruasyon gerçekleşmektedir. Gebelik oluştuğunda hCG'nin korpus luteumu uyarması ile progesteron üretimi devam etmekte, 7. gebelik haftasında plasentanın gonadal steroidleri üretmeye başlaması ile gebeliğin devamı için steroidogenez görevi overden plasentaya devredilmektedir (1).

Uyarılmış sikluslarda luteal faz değişiklikler göstermektedir. Overlerin uyarılması sonucu çok sayıda korpus luteum oluşmakta ve dolayısıyla da estradiol ve progesteron düzeyleri suprafizyolojik seviyelere ulaşmaktadır. Bir diğer farklılık uyarılmış sikluslarda ovarian steroidogenez süresinin normal sikluslardakinden 1-3 gün daha kısa olmasıdır. Bu durumda erken menstruasyon implantasyonu engelleyebilmektedir. Ayrıca serum estradiol ve progesteron düzeylerindeki düşüş daha keskin olmaktadır. Bu erken ve hızlı estradiol ve progesteron düşüşü nedeniyle ilk yardımla

üreme tedavi (YÜT) uygulamalarında da luteal faz desteği yapılmıştır. GnRH agonistlerinin 1980'lerde kullanılmaya başlaması ile kısa luteal faz problemi daha da sık gözlenmeye başlamıştır. Antagonist sikluslarında da korpus luteum fonksiyonunun bozulduğu, dolayısıyla luteal fazın defektif olduğu ve de luteal faz desteği'nin gerekli olduğu ileri sürülmektedir (2,3).

YÜT sikluslarında luteal faz defektinin olduğu düşünülmektedir ve bunun üstesinden gelebilmek için farklı dozlarda, sürede ve tipte luteal faz desteği uygulanan çalışmalar yapılmıştır. Fakat optimal luteal faz desteği konusunda hala bir fikir birliği oluşmamıştır.

Luteal faz desteği başlama zamanları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. YÜT sikluslarında yumurta toplama işlemi (oocyte pick-up; OPU) sonrası ilk bir haftada steroid üretiminin gerekenden fazla olduğu, bu sebeple de bu süreçte eksojen steroid desteğinin başlanmasının kritik olmadığı ifade edilmektedir (4). Fakat luteal faz desteği başlama zamanı ile ilgili yapılan bir çalışmada **vaginal progesteron ile luteal faz desteği bir grupta oosit toplama işleminden 3 gün diğer grupta 6 gün sonra başlanmış ve geç başlanan grupta gebelik oranlarının anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (5)**. Vaginal progesteron ile luteal desteğin erken başlanmasının embriyo transferi (ET) sırasında uterin kontraktileteyi azaltabileceğini araştıran bir yazıda luteal faz desteği bir grupta oosit toplama günü diğer grupta ise ET günü akşam başlanmış ve erken başlanan grupta uterin kontraksiyon sıklığının daha az olduğu tespit edilmiştir (6). Luteal faz desteğine erken başlanan progesteron uygulamaları ile sağlanan ET öncesi uterus relaksasyonunun da embriyoların uterin kaviteden atılmasını engelleyerek YÜT sonuçlarını iyileştirdiği ileri sürülmüştür. Literatürde uterus kontraksiyonlarının normal bir menstruel siklusun luteal fazında azaldığı, bu etkinin progesteron tarafından oluşturulduğu ifade edilmiştir (7). Deneysel bir çalışmada da estrogen, progesteron ve hCG'nin uterin myoelektrik parametreleri üzerinde inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiş, eksojen estrogen, progesteron ve hCG uygulamaları ile

OHSS gelişimi artmaktadır. Dolayısıyla progesteron daha emniyetlidir.

- Luteal faz desteğinde progesterona estradiol eklenmesi konusu tartışmalı olup agonist veya antagonist sikluslarında gebelik ihtimalini artırmadığı düşünülmektedir.
- Progesteron uygulama şekilleri ile ilgili olarak oral uygulama ile gebelik oranlarının düşük olduğu ifade edilmiştir, dolayısıyla luteal faz desteği için oral progesteron kullanımı güvenilir ve etkin değildir. İntramusküler ve vaginal progesteron ile luteal faz desteği karşılaştırıldığında canlı doğum ve devam eden gebelik oranlarının intramusküler progesteron kullanılanlarda daha yüksek olduğu ileri sürülürken son zamanlarda bu farkın olmadığı ifade edilmektedir. Vaginal jel ve diğer vaginal uygulamalar arasında da fark olmadığı ileri sürülmektedir. Progesteron ile luteal faz desteğinde benzer etkinlikte olan opsiyonlar şöyledir; 50 mg/gün i.m. progesteron, 90 mg progesteron vaginal jel 1-2 kez/gün, vaginal progesteron kapsül 3x200 mg/gün.
- Luteal fazda progesterona heparin eklenmesi ile ilgili çalışmalar kısıtlı olup, tekrar eden implantasyon başarısızlığı olgularında olumlu etkisinin olabileceği ifade edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Scott R, Navot D, Liu HC, Rosenwaks Z. A human in vivo model for the luteoplacental shift. *Fertil Steril* 1991;56:481-4.
2. Albano C, Grimbizis G, Smitz J, Riethmüller-Winzen H, Reissmann T, Van Steirteghem A, Devroey P. The luteal phase of nonsupplemented cycles after ovarian superovulation with human menopausal gonadotropin and the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Fertil Steril* 1998;70:357-9.
3. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Bustion S, Loumaye E, Fauser BC. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in in vitro fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4186-92.
4. Toner JP. The luteal phase: luteal support protocols. In: *Textbook of Assisted Reproductive Technologies*, Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z (eds). Vol 2, pp 565-577, Informa Healthcare, 2009.
5. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, Muasher SJ. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2001;76:1140-3.
6. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledée N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril* 2001;75:1136-40.
7. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, Diotallevi L, Del Ferro E, Flamigni C. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2000;15:81-9.
8. Celik O, Hascalik S, Tagluk E, Elter K, Parlakpinar H, Acet A. Assessment of myoelectrical signal parameters in estrogen, progesteron, and human chorionic gonadotropin administered in nonpregnant rat myometrium after ovariectomy. *Fertil Steril* 2008;89:188-98.
9. Nyboe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, Lindhard A, Højgaard A, Ziebe S, Hald F, Hauge B, Toft B. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:357-61.
10. Penzias AS. Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002;77:318-23.
11. 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.
12. Proctor A, Hurst BS, Marshburn PB, Matthews ML. Effect of progesterone supplementation in early pregnancy on the pregnancy outcome after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;85:1550-2.
13. Kleinstein J; Luteal Phase Study Group. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertil Steril* 2005;83:1641-9.
14. Romàn E, Aytoz A, Smitz JE, Faguer B, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Analysis of the bleeding pattern in assisted reproduction cycles with luteal phase supplementation using vaginal micronized progesterone. *Hum Reprod* 2000;15:1435-9.
15. Stovall DW, Van Voorhis BJ, Sparks AE, Adams LM, Syrop CH. Selective early elimination of luteal support in assisted reproduction cycles using a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1998;70:1056-62.

16. Abate A, Brigandì A, Costabile L, Abate FG, Balzano E, Perino M. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate and natural progesterone in assisted reproduction: a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:190-2.
17. Costabile L, Gerli S, Manna C, Rossetti D, Di Renzo GC, 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;76:394-6.
18. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD004830.
19. Araujo E Jr, Bernardini L, Frederick JL, Asch RH, Balmaceda JP. Prospective randomized comparison of human chorionic gonadotropin versus intramuscular progesterone for luteal-phase support in assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 1994;11:74-8.
20. Artini PG, Volpe A, Angioni S, Galassi MC, Battaglia C, Genazzani AR. A comparative, randomized study of three different progesterone support of the luteal phase following IVF/ET program. *J Endocrinol Invest* 1995;18:51-6.
21. Capitanio GL, Ubaldi F, Giannini P, Croce S. Luteal phase defects in assisted reproduction: the role of luteal phase supplementation. *Acta Eur Fertil* 1992;23:15-9.
22. Perino M, Brigandì FG, Abate FG, Costabile L, Balzano E, Abate A. Intramuscular versus vaginal progesterone in assisted reproduction: a comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:228-31.
23. Khan N, Richter KS, Newsome TL, Blake EJ, Yankov VI. Matched-samples comparison of intramuscular versus vaginal progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2009;91:2445-50.
24. Geber S, Moreira AC, de Paula SO, Sampaio M. Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2007;14:155-8.
25. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009;92:163-9.
26. Bahceci M, Ulug U. Route of progesterone administration for luteal phase support may affect outcome of controlled ovarian hyperstimulation for IVF with ICSI using GnRH antagonist. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:499-502.
27. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Martínez-Salazar J, Requena A, Garcia-Velasco JA. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2008;90:2190-5.
28. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, 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;73:761-6.
29. Elgindy EA, El-Haieg DO, Mostafa MI, Shafiek M. Does luteal estradiol supplementation have a role in long agonist cycles? *Fertil Steril* 2009 Feb 23. [Epub ahead of print]
30. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:2116-25.
31. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, 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;21:2572-9.
32. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 2006;21:2694-8.
33. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Benimerei Z, Al-Akash H, Bdoor AN, Nawasreh M, Malkawi S, Diab F, Al-Ahmad N, Balawneh M, Abu-Salim A. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11:246-53.
34. Urman B, Ata B, Yakin K, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, Balaban B. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Hum Reprod* 2009;24:1640-7.