

GİRİŞ

Luteal faz ovulasyondan sonra menstrual kanamanın başlangıcı veya gebelik oluşumuna kadar geçen iki haftalık dönemdir (1). Doğal bir siklusta ovulasyonu takiben başlayan luteal fazda oluşan korpus luteum progesteron ve estradiol (E2) dâhil olmak üzere seks steroidlerini salgılar. Ovulasyon sonrası gebelik oluşması durumunda blastokist human koryonik gonodotropini (hCG) salgılar. Bu aşamadan sonra embriyo tarafından salgılanan hCG korpus luteumun ve sekresyonlarının devamlılığını sağlar. (2). Normal menstrual siklusda foliküler fazda üretilen östrojen endometriumda proliferasyona yol açar, luteal fazda oluşan korpus luteum tarafından üretilen progesteron endometriyal proliferasyonu inhibe eder ve implantasyon için endometriumu uygun reseptif hale getirir (3).

LUTEAL FAZ DEFEKTİNİN NEDENLERİ

Menstrüasyonun sekretuar fazında progesteron üretimini bozan herhangi bir sorun Luteal Faz Defekti (LFD) 'ne yol açabilir ve bu durumda embriyo implantasyonu için gerekli olan endojen

progesteron üretiminde ki yetersizlikten kaynaklı gebelik kaybı ve infertilite sorunu ortaya çıkar (4). Doğal sikluslarda LFD görülme oranı yaklaşık % 8,1'dir (5). İnfertil kadınlarda ise LFD insidansı %5-32,5'dir (6).

Kontrollü ovaryan stimülasyon siklusları İVF (invitro fertilizasyon) ve ICSI (intrastoplazmik sperm enjeksiyonu) 'de luteal faz defektinin etyolojisi uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda ortaya atılan hipotezler şunlardır.

- » Oosit aspirasyonu sırasında, progesteron üretiminde görev alan luteinize granüloza hücrelerinin de aspirasyonu sonucu ani progesteron düzeyinin düşmesi (7).
- » İVF sikluslarında final oosit maturasyonu için verilen hCG'nin luteinize hormon (LH) sekresyonunu baskılaması (8).
- » Prematür luteinizeasyonu önlemek için kullanılan Gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH-Agonist ve GnRH-Antagonist) ajanlarının endojen LH salınımında süpresyona neden olması (9).
- » En çok kabul gören teori ise stimüle sikluslarda suprafizyolojik seviyedeki steroid hormon-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Doğumevi, serozcelik@hotmail.com
ORCID iD :0000-0001-5124-9031

GnRh-agonisti ilave edilmesinin klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranlarını artırdığı belirtilmiştir. GnRH-antagonisti kullanılan taze siklularda ovulasyonu tetiklemek için hCG yerine GnRH-analoğu kullanıldığında, GnRH-analoğunun yarılanma ömrünün hCG 'ye göre daha kısa olmasından dolayı luteal faz daha kısadır. Bu yüzden yoğun luteal faz desteği sağlanmalıdır. Taze transfer sikluslarında LFD'ne OPU günü ve/veya takip eden 3 gün içinde başlanması ve en az gebelik testinin pozitif olduğu güne kadar devam edilmesi önerilmektedir.

DET sikluslarında, taze embriyo transferi sikluslarından farklı olarak fonksiyonel endojen bir korpus luteum mevcut değildir. Bu yüzden başarılı bir implantasyon için öncelikle endometriyumun implantasyona uygun bir hale getirilmesi ve ardından en uygun luteal desteğin sağlanması gerekmektedir. DET sikluslarında endometriyum hazırlama yöntemlerinin klinik gebelik, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından birbirine üstünlüğü yoktur. DET-NS' da luteal faz desteği gerekip gerekmediği hala tartışma konusu olmakla beraber progesteron kullanımının canlı doğum oranını artırdığı ve bu yüzden rutinde kullanılması önerilmektedir. mNS 'da NS'dan farklı olarak ovulasyonu tetiklemek için kullanılan hCG 'nin luteotropik etkisinden dolayı luteal faz desteğine gerek olmadığı aynı zamanda NS'a göre endokrin ve ultrasonografik takip gerektirmediği için daha az maliyetli ve hasta dostu olduğu belirtilmiştir. DET sikluslarında endojen korpus luteumun olmaması nedeniyle luteal faz desteğinin en az 7.gebelik haftasına kadar devam edilmesi önerilmektedir.

Kullanım kolaylığı nedeniyle taze siklularda tercih edilen oral didrogesteronun LFD'de DET sikluslarında da kullanımı ve etkinliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fatemi H, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey PJHRU. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. 2007;13(6):581-90.
2. Penzias ASJF, sterility. Luteal phase support. 2002;77(2):318-23.
3. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2015;42(1):135-51.
4. Dashti S, Eftekhari MJIRB. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. 2021;19(9):761.
5. Rosenberg SM, Luciano AA, Riddick DHJF, sterility. The luteal phase defect: the relative frequency of, and encouraging response to, treatment with vaginal progesterone. 1980;34(1):17-20.
6. OLIVE DLJCo, gynecology. The prevalence and epidemiology of luteal-phase deficiency in normal and infertile women. 1991;34(1):157-66.
7. Garcia J, Jones GS, Acosta AA, Wright Jr GLJF, sterility. Corpus luteum function after follicle aspiration for oocyte retrieval. 1981;36(5):565-72.
8. MIYAKE A, TOSHIHIRO A, KAWAMURA Y, KURACHI KJO, Survey G. Suppression of Plasma Luteinizing Hormone-releasing Hormone by Administration of Human Chorionic Gonadotropin in Castrated Women. 1983;38(5):280-1.
9. Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, El RRJRbo. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment—a comparative study. 2006;12(1):27-32.
10. Fatemi HJRbo. The luteal phase after 3 decades of IVF: what do we know? 2009;19:1-13.
11. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(7):Cd009154.
12. Ovarian Stimulation T, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI(+). *Human reproduction open*. 2020;2020(2):hoaa009.
13. Pabuçcu E, Pabuçcu R, Gürkan T, Tavmergen E. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfer cycles. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2020:101838.
14. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger GJHR. 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. 2017;32(5):1019-27.
15. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang D-Z, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. 2018;33(12):2212-21.
16. Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, De Wolf DJPc. The impact of oral intake of dydrogesterone on fetal heart development during early

- pregnancy. 2015;36:1483-8.
17. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen ASJAotNYAoS. The first uterine pass effect. 1997;828:291-9.
 18. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass AJRbo. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. 2018;36(6):630-45.
 19. Michnova L, Dostal J, Kudela M, Hamal P, Langova K. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan® and Crinone® 8. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2017;161(1):86-91.
 20. Stadtmayer L, Silverberg KM, Ginsburg ES, Weiss H, Howard BJF, sterility. Progesterone vaginal ring versus vaginal gel for luteal support with in vitro fertilization: a randomized comparative study. 2013;99(6):1543-9.
 21. Ginsburg ES, Jellerette-Nolan T, Daftary G, Du Y, Silverberg KMJF, Sterility. Patient experience in a randomized trial of a weekly progesterone vaginal ring versus a daily progesterone gel for luteal support after in vitro fertilization. 2018;110(6):1101-8. e3.
 22. Veysman B, Vlahos I, Oshva LJAoem. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. 2006;47(5):472-5.
 23. Kahraman S, Karagozolu SH, Karlikaya GJF, sterility. The efficiency of progesterone vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a prospective clinical trial. 2010;94(2):761-3.
 24. Yanushpolsky EH, editor Luteal phase support in in vitro fertilization. Seminars in reproductive medicine; 2015: Thieme Medical Publishers.
 25. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B, De Placido G, Alviggi C, Ranieri A, et al. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. 2014;101(1):112-9. e3.
 26. Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. 2014;29(10):2212-20.
 27. Maghraby H, Abdelbadie AJJCMCR. Rectal progesterone in ART cycles as luteal phase support, is it efficient. 2022;3(4):1780.
 28. Greenbaum S, Athavale A, Hershko Klement A, Bentov Y. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfers. *Frontiers in reproductive health*. 2022;4:919948.
 29. de Ziegler D, Pirtea P, Andersen CY, Ayoubi JMJE, sterility. Role of gonadotropin-releasing hormone agonists, human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone, and estrogen in luteal phase support after hCG triggering, and when in pregnancy hormonal support can be stopped. 2018;109(5):749-55.
 30. Kolibianakis E, Venetis C, Papanikolaou E, Diedrich K, Tarlatzis B, Griesinger GJHr. Estrogen addition to progesterone for luteal phase support in cycles stimulated with GnRH analogues and gonadotropins for IVF: a systematic review and meta-analysis. 2008;23(6):1346-54.
 31. Ma X, Du W, Hu J, Yang Y, Zhang XJG, investigation o. Effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist addition for luteal support on pregnancy outcome in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: A meta-analysis based on randomized controlled trials. S. Karger AG Basel, Switzerland; 2020. p. 13-25.
 32. Karakaş Yılmaz N, Kara M, Hançerlioğulları N, Erkinç S, Coşkun B, Sargın A, et al. Analysis of two different luteal phase support regimes and evaluation of in vitro fertilization-intra cytoplasmic sperm injection outcomes. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2018;15(4):217-21.
 33. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage J, Wiest WJAJoo, gynecology. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance: I. Preliminary studies. 1972;112(8):1061-7.
 34. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10):Cd008046.
 35. Humaidan P, Engmann L, Benadiva CJF, Sterility. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. 2015;103(4):879-85.
 36. Dashti S, Eftekhari M. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge. *International journal of reproductive biomedicine*. 2021;19(9):761-72.
 37. Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2013;19(5):458-70.
 38. Montagut M, Santos-Ribeiro S, De Vos M, Polyzos N, Drakopoulos P, Mackens S, et al. Frozen-thawed embryo transfers in natural cycles with spontaneous or induced ovulation: the search for the best protocol continues. 2016:1-8.
 39. Mizrahi Y, Horowitz E, Ganer Herman H, Farhi J, Raziel A, Weissman A. Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2021;27(4):643-50.
 40. Wänggren K, Dahlgren Granbom M, Iliadis SI, Gudmundsson J, Stavreus-Evers AJHR. Progesterone supplementation in natural cycles improves live birth rates after embryo transfer of frozen-thawed embryos—a randomized controlled trial. 2022;37(10):2366-74.
 41. Kim CH, Lee YJ, Lee KH, Kwon SK, Kim SH, Chae HD, et al. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. *Obstetrics & gynecology science*. 2014;57(4):291-6.

42. Casper RF, Yanushpolsky EHJF, sterility. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. 2016;105(4):867-72.
43. Mackens S, Stubbe A, Santos-Ribeiro S, Van Landuyt L, Racca A, Roelens C, et al. To trigger or not to trigger ovulation in a natural cycle for frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. Human Reproduction. 2020;35(5):1073-81.
44. Devine K, Richter KS, Jahandideh S, Widra EA, McKeby JLJF, Sterility. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. 2021;116(3):633-43.
45. Vidal A, Dhakal C, Werth N, Weiss JM, Lehnick D, Kohl Schwartz AS. Supplementary dydrogesterone is beneficial as luteal phase support in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles compared to micronized progesterone alone. Frontiers in endocrinology. 2023;14:1128564.
46. Patki A. Role of Dydrogesterone for Luteal Phase Support in Assisted Reproduction. Reproductive Sciences. 2023.
47. Groenewoud ER. Endometrial preparation methods in frozen-thawed embryo transfer: Utrecht University; 2017.