

# ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ ÜREME SAĞLIĞI VE İNFERTİLİTE DERNEĞİ (TSRM) ANKETİ

Barış ATA<sup>1,2</sup>, Turgut AYDIN<sup>3</sup>, Bülent URMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Amerikan Hastanesi, Kadın Sağlığı Merkezi, Nişantaşı, İstanbul

<sup>2</sup> McGill Reproductive Centre, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal, Canada

<sup>3</sup> Gazi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

## ÖZET

**Amaç:** Türkiye’de üremeye yardımcı tedavi uygulayan hekimlerin *in vitro* fertilizasyon sikluslarında tercih ettikleri luteal faz desteği (LFD) protokollerinin belirlenmesi.

**Gereç ve yöntemler:** Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) üyesi hekimlerin luteal faz destek protokolleri ile ilgili görüşlerini sorgulayan bir anket dernek websitesi ([www.tsrn.org.tr](http://www.tsrn.org.tr)) üzerinden uygulanmıştır. Sonuçlar kategorize edilerek değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Katılımcıların büyük çoğunluğu hipofiz supresyonu için kullanılan gonadotropin salgılatıcı hormon analogu türünden bağımsız olarak her siklusta LFD uygulamaktadır. LFD başlangıç zamanı oosit toplama günü ile embriyo transferi günü arasında değişmektedir. LFD için en yaygın kullanılan ajan progesteron vaginal gel görünmektedir. Hekimlerin yaklaşık yarısı progesterona ek olarak östrojen kullanımının faydalı olacağı görüşündedir. Katılımcıların çoğunluğu LFD’ne 10 -12. gebelik haftasına kadar devam ederken gebelik testi günü LFD uygulamasını sonlandıranlar azınlıktadır.

**Sonuç:** Ülkemizdeki uygulamaların mevcut kanıtlarla büyük oranda uyum içerisinde gözükmektedir. Optimal LFD protokolünün ve farklı uygulamalara gereksinim duyacak hasta profillerinin henüz tam olarak belirlenememiş olması nedeniyle LFD üzerinde yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu ve gerek sürekli eğitim toplantılarında gerekse kongrelerde konunun gündeme alınmasında ve meslektaşlarımız arasında görüş alışverişi ve deneyimlerin paylaşılmasına imkan sağlanmasında fayda olduğu görüşüdeyiz.

**Anahtar kelimeler:** anket, luteal faz, luteal faz desteği, *in vitro* fertilizasyon, ivf, yardımcı üreme

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 3 Sayfa: 224- 7*

## SUMMARY

### LUTEAL PHASE SUPPORT AFTER ASSISTED REPRODUCTION TREATMENT - PHYSICIANS PREFERENCES IN TURKEY, A TSRM SURVEY

**Objective:** To assess the luteal phase support practices after assisted reproduction treatment in Turkey.

**Material and methods:** An electronic questionnaire that sought for clinicians’ preferences for luteal phase support for assisted reproduction cycles was posted on the Turkish Society of Reproductive Medicine (TSRM) web site.

**Results:** The majority of participants prefer to support the luteal phase regardless of the type of gonadotropin releasing hormone analogue used for pituitary suppression. LPS is started between day of oocyte collection and embryo transfer. Progesterone vaginal gel seems to be the most commonly used agent for LPS. Almost half of participants think estrogen should be used as an adjuvant to progesterone. Most participants reported continuing LPS until completion of the

---

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Bülent Urman, Amerikan Hastanesi, Kadın Sağlığı Merkezi Güzelbapçe sok. no. 20 Nişantaşı 34365, İstanbul

Tel.: (0212) 311 20 00

e-posta: [burman@superonline.com](mailto:burman@superonline.com)

Alındığı tarih: 03.10.2009, revizyon sonrası alınma: 23.02.2010, kabul tarihi: 24.03.2010

first trimester of pregnancy.

**Conclusions:** Current practice of LPS in Turkey seems to be guided with available evidence. However, opinions on controversial aspects of LPS are various, which is not unexpected. The optimum LPS protocol and any subsets of patients who may have differing needs for LPS remain to be determined. Therefore continuing education programs should address this need and provide an opportunity for exchange of opinions and experience between colleagues.

**Key words:** assisted reproduction, in vitro fertilization, ivf, luteal phase, luteal phase support, survey

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: 3 Pages: 224- 7*

## GİRİŞ

Luteal faz desteği yardımıyla üreme tedavisi (YÜT) sikluslarının son basamağıdır ve tedavinin devam eden bir gebelikle sonuçlanması olasılığını maksimize etmek 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 ve sonuç olarak uygulanan LFD protokolleri farklılık göstermektedir. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) olarak bu çalışmada, ülkemizde YÜT uygulayan hekimlerin LFD tercihlerini tespit etmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği (TSRM) web sitesinde (www.tsrn.org.tr) üyelere internet yoluyla luteal faz desteği ile ilgili görüş ve uygulamaları sorulmuştur. Tüm üyelere her ay düzenli olarak elektronik posta ile gönderilen aylık bilgilendirme mesajında anketin websitesinde yayımlandığı duyurulmuştur. Bir ay süreyle cevaplandırılabilen ve daha sonra websitesinden kaldırılan anketi 131 üye cevaplamıştır.

Ankette aşağıdaki sorular sorulmuştur:

1. Luteal faz desteği için sizce aşağıdakilerden hangisi en doğrudur?
  - A. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist veya antagonist kullanımından bağımsız olarak her siklusda luteal faz desteği yapılmalıdır.
  - B. Sadece GnRH agonisti kullanılan sikluslarda luteal faz desteği yapılmalıdır.
  - C. Sadece GnRH antagonist kullanılan sikluslarda luteal faz desteği yapılmalıdır.
2. Luteal faz desteğine ne zaman başlıyorsunuz?
  - A. Oosit toplama (OPU) günü.
  - B. OPU'dan 1 gün sonra.

- C. OPU dan 2 gün sonra.
  - D. Embriyo transfer günü.
  - E. Farklı hasta gruplarında farklı günler tercih ediyorum.
3. Luteal faz desteği için en sık hangi ajan(lar)ı tercih ediyorsunuz?
    - A. İnsan Koryonik Gonadotropini (HCG).
    - B. Progesteron vaginal jel.
    - C. Progesteron vaginal kapsül.
    - D. Oral progesteron tabletleri.
    - E. İntramuskuler (IM) progesteron.
    - F. HCG + progesteron.
  4. Yan etkileri ve kullanım kolaylığı gözardı edilerek sadece gebelik oranı göz önüne alındığında hangisi ajanı tercih ederdiniz?
    - A. HCG.
    - B. Progesteron vaginal jel.
    - C. Progesteron vaginal kapsül.
    - D. Oral progesteron tabletleri.
    - E. IM progesteron.
    - F. HCG+progesteron.
  5. Luteal faz desteğinde östrojen preparatları kullanıyor musunuz ?
    - A. Evet.
    - B. Hayır.
  6. Gebe kalan hastalarda luteal faz desteğini ne zaman kesiyorsunuz?
    - A. Gebelik testinin pozitif olduğu öğrenilince.
    - B. Fetal kardiyak aktivite görüldükten sonra.
    - C. 8. haftaya kadar devam ediyorum.
    - D. 10. haftaya kadar devam ediyorum.
    - E. 12. haftaya kadar devam ediyorum.

Cevaplar oransal olarak değerlendirilmiştir.

## SONUÇLAR

Anketi yardımıyla üreme teknolojileri sertifikasyonunu tamamlamış olan 131 kadın hastalıkları ve doğum uzmanı cevaplamıştır.

Uygulanan hipofiz supresyonu protokolü ve luteal faz desteği gereksinimi arasındaki ilişki sorulduğunda katılımcıların %85'i GnRH agonist veya antagonisti kullanımından bağımsız olarak her siklusda luteal faz desteği yapılmalıdır cevabını verirken, sadece agonist kullanıldığında LFD gerekir diyenlerin oranı %3, sadece antagonist kullanıldığında LFD gerekir diyenlerin oranı %5 olmuştur. On (%8) katılımcı soruya yanıt vermemiştir.

LFD'ne başlangıç zamanı sorulduğunda katılımcıların %42'si OPU günü, %38'i OPU dan 1 gün sonra, %4'ü embriyo transferi günü yanıtı verirken %8'i farklı hasta gruplarında farklı günler tercih ettiğini belirtmiştir. LFD için en sık tercih edilen ajan sorusuna katılımcıların %57'si progesteron vaginal jel, %14'ü progesteron vaginal kapsül, %14'ü IM progesteron, %11'i HCG+progesteron ve %4'ü oral progesteron tabletleri kullandıklarını belirtmiştir.

Mevcut seçenekler içerisinde yan etkiler ve kullanım kolaylığı gibi faktörler göz ardı edildiğinde katılımcıların %46'sı IM progesteron, %23'ü HCG, %12'si progesteron vaginal jel, %12'si HCG+progesteron, %4'ü progesteron vaginal kapsül, %4'ü de oral progesteron kullanımıyla gebelik oranlarının daha da yüksek olacağını düşünmektedir.

Rutin luteal faz desteğine östrojen eklenmesinin etkileri sorulduğunda katılımcıların %54'ü östrojen desteğinin faydalı olduğunu düşündüğü belirtirken, %46'sı östrojen desteğinin faydalı olmadığını düşündüğünü belirtmiştir.

Luteal faz desteğinin ne kadar sürdürüldüğü sorusuna, katılımcıların %50'si 10. haftaya kadar, %23'ü 12. haftaya kadar, %12'si 8. haftaya kadar, %12'si ultrasonografide FKA görülene kadar yanıtı verirken, gebelik testinin pozitif olduğu öğreninceye kadar devam ediyorum cevabını verenlerin oranı %4 olmuştur.

## TARTIŞMA

Bu anket çalışmamızın amacı ülkemizde YÜT uygulaması yapan hekimlerin luteal faz desteği ile ilgili görüşlerini ve tercih ettikleri LFD protokollerini değerlendirmekle sınırlı olduğu için anket sonuçlarının yorumlanması sırasında değerlendirilen konu ile ilgili referanslara kısa atıflarda bulunmakla yetinilecektir. YÜT sikluslarında oluşan luteal faz kusurunun

mekanizması ve tedavi sikluslarında uygulanmakta olan luteal faz desteği protokollerini kanıtı dayalı tip perspektifinden değerlendirmesi yine TJOD dergisinde kısa zaman önce yayınlanmış olan derlememizde sunulmuştur<sup>(1)</sup>.

Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon uygulanan YÜT sikluslarında luteal faz kusuru oluşum mekanizmasının anlaşılmasını değerlendirmeyi amaçlayan ilk soruya ankete katılan hekimlerin %85'i luteal faz kusuru oluşumunun KOH için kullanılan GnRH analogu türünden bağımsız olduğu yanıtını vermiştir. Mevcut veriler LFD gereksiniminin kullanılan GnRH analogu türüne göre değişmeyeceğini düşünen meslektaşlarımızın görüşlerini desteklemektedir<sup>(2)</sup>.

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<sup>(3)</sup>. Progesteronun uterus kontraksiyonlarını azaltıcı etkisini de göz önüne alarak LFD'ne en geç ET günü başlanması uygun olduğu öne sürülebilir. Katılımcıların büyük çoğunluğunun uygulamasının birbirleriyle ve mevcut kanıtlarla uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

LFD için optimal ajan progesteron olarak görülmektedir<sup>(1)</sup>. Mikronize progesteron oral yolla kullanıldığında LFD sağlamakta yetersiz kalmaktadır<sup>(4,5)</sup>. Progesteron vaginal veya intra-müsküler yolla verildiğinde ek olarak HCG verilmesinin klinik sonuçları iyileştirdiğine dair güçlü kanıt bulunmamaktadır<sup>(6)</sup>. Katılımcıların arasında LFD için oral progesteron tercih edenlerinin oranının %4'e, HCG ve progesteron tercih edenlerin %11'e ulaşmasının yanında, sadece etkinlik göz önüne alındığında gebelik olasılığının intramusküler progesteron ile veya progesteron ile beraber HCG uygulaması ile maksimize edildiği görüşünde olanların oranının %60'lara ulaşması ilgi çekicidir.

LFD için östrojen kullanımının rutin olarak gerektiğini düşündüren kuvvetli kanıtlar olmadığı halde katılımcıların yaklaşık yarısının östrojen kullanımını tercih etmesi dikkat çekici bir sonuçtur<sup>(7-13)</sup>. Rutin östrojen kullanımı hipofiz supresyonunun GnRH antagonistleri ile sağlandığı ancak oosit matürasyonunun HCG ile değil de, GnRH agonistleri ile tetiklendiği sikluslarda gerekli görünmektedir<sup>(14)</sup>.

LFD'nin ne kadar devam edilmesi gerektiğini inceleyen iki randomize çalışma mevcuttur<sup>(15,16)</sup>. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde LFD'nin pozitif HCG günü veya en geç ilk ultrasonografik muayenenin

yapıldığı yaklaşık 7. gestasyonel haftada kesilmesiyle erken gebelik boyunca devam etmesi karşılaştırıldığında klinik sonuçların benzer olacağı düşünülebilir. Anketimize katılan hekimlerin %75'nin LFD'ne 8. gestasyonel haftanın ötesinde devam ettiği, %25'nin ilk trimesterin sonuna kadar sürdürdüğü görülmektedir. YÜT sikluslarında optimal LFD üzerinde henüz görüş birliği olmadığından ülkemizde uygulanan LFD protokollerinin de farklılık göstermesi beklenen bir bulgudur. Ülkemizdeki uygulamaların mevcut kanıtlarla büyük oranda uyum içerisinde olması da anketimizin beklenen ve sevindirici bir diğer bulgusudur. Optimal LFD protokolünün ve farklı uygulamalara gereksinim duyacak hasta profillerinin henüz tam olarak belirlenmemiş olması nedeniyle LFD üzerinde yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu ve gerek sürekli eğitim toplantılarında gerekse kongrelerde konunun gündeme alınmasında ve meslektaşlarımız arasında görüş alışverişi ve deneyimlerin paylaşılmasına imkan sağlanmasında fayda olduğu görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

- Ata B. ve Urman B Üremeye Yardımcı Tedavi Sikluslarında Luteal Faz Desteği. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Demeği Dergisi, 2009; 6(2): p. 83 - 91.
- Friedler S., Gilboa S, Schachter M, Raziel 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.
- 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.
- Bourgain C, Devroey P , Van Waesberghe L , Smitz 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.
- Devroey P, Palermo G, Bourgain C, Van Waesberghe L, Smitz J, and Van Steirteghem A. C, Progesterone administration in patients with absent ovaries. *Int J Fertil*, 1989; 34(3): p. 188-93.
- Daya S. and Gunby J Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3): p. CD004830.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Serna 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.
- Kol S. and Solt I GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: still a controversy? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2008; 25(2): p. 63- 6.
- 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.
- 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.
- 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.