



## ARAŞTIRMA/RESEARCH

# İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sikluslarında luteal faz desteğinde intramusküler ve vajinal progesteron kullanımının gebelik oranlarına etkisinin karşılaştırılması

Comparison of pregnancy rates with intramuscular and vaginal progesterone use for luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection cycles

Murat Işıksalan<sup>1</sup>, İbrahim Ferhat Ürünsak<sup>2</sup>, Ghanim Khatib<sup>2</sup>, Cihan Çetin<sup>2</sup>, Mete Sucu<sup>2</sup>, Turan Çetin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Siverek Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2016;41(4):639-647.*

### Abstract

**Purpose:** This study aimed to compare the pregnancy rates of intramuscular and vaginal progesterone use for luteal phase support in in vitro fertilization - intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles done with gonadotropin releasing hormone analogs.

**Material and Methods:** Sixty six patients undergoing in vitro fertilization -intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer with controlled ovarian hyperstimulation were included. Thirty two patients were supplemented with vaginal gel (90 mg daily) and thirty four patients with intramuscular progesterone (50 mg daily) starting at the day on oocyte retrieval. 20 mIU/mL or above was considered positive for  $\beta$ -hCG. Positive  $\beta$ -hCG, clinical pregnancy and live birth rates were compared among these groups.

**Results:** In women undergoing intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer, vaginal progesterone supplementation once a day beginning the day after oocyte retrieval resulted in comparable rates of positive  $\beta$ -hCG, clinical pregnancy and live birth rates with women supplemented with intramuscular progesterone.

**Conclusion:** The results of vaginal progesterone administration were similar with the results obtained with intramuscular progesterone. Vaginal progesterone use is a more tolerable method for patients.

**Key words:** in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, progesterone, luteal phase.

### Öz

**Amaç:** Gonadotropin releasing hormon analogları (GnRHa) kullanılarak kontrollü ovarian hiperstimulasyon yapılan in vitro fertilizasyon - intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu-embriyo transferi sikluslarında, luteal faz desteği için intramusküler progesteron ve vajinal progesteron ile elde edilen gebelik oranlarını karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya kontrollü ovaryen hiperstimulasyon ile birlikte İn Vitro Fertilizasyon - İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu - Embriyo Transferi yapılan 66 hasta dahil edildi. Oosit toplanmasının ertesi gününden başlayarak 32 hastaya vajinal (günlük 90 mg jel) ve 34 hastaya intramusküler progesteron (günlük 50 mg) verildi. 20 mIU/mL ve üstü  $\beta$ -hCG değeri pozitif olarak kabul edildi.  $\beta$ -hCG pozitifliği, klinik gebelik ve canlı doğum iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İn Vitro Fertilizasyon - İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu ve Embriyo Transferi yapılan kadınlarda oosit toplanması günü başlanarak günde bir kere vajinal progesteron jel(90 mg) verilmesi, günlük intramusküler progesteron (50 mg) verilmesi ile benzer oranlarda  $\beta$ -hCG pozitifliği, klinik gebelik ve canlı doğum oranları sağlanmıştır.

**Sonuç:** Vajinal progesteron desteği sonuçları, intramusküler progesteron desteğinden sonra elde edilen sonuçlarla benzerdir. Vajinal yolla progesteron kullanımı hastalar tarafından da daha kolay tolere edilebilen bir metottür.

**Anahtar kelimeler:** İn vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, luteal faz, progesterone.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cihan Çetin, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: cihancetin00@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 27.02.2016 Kabul tarihi/Accepted: 30.03.2016

## GİRİŞ

In vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında embriyonun implantasyon aşaması halen reproduktif başarıyı sınırlayan en önemli adım olarak karşımıza çıkmaktadır. Embriyo implantasyonu, embriyo ve endometriyum arasındaki mükemmel bir senkronizasyonun sonucudur. Blastokistin implantasyonu ve gebeliğin sürdürülebilmesi için uygun bir endometriyum gerekmektedir. Endometriyumun uygun gelişimi için ovarijen steroidlere (östrojen ve progesteron) ihtiyaç vardır. Endometriyumun gelişimi follüküler fazda östrojen luteal fazda progesteron etkisiyle gerçekleşir. Östradiol follüküler fazda endometriyumun epitelyal, stromal ve glanduler proliferasyonunda rol oynar. Progesteron ise luteal fazda etkili olup, implantasyon dahil bir çok fonksiyon ile ilgilidir<sup>1</sup>. Doğal siklusların aksine, gonadotropinlerle indüklenmiş sikluslarda, erken luteal fazda suprafizyolojik östradiol ve progesteron düzeyleri endometrial gelişimde öne kaymaya neden olur; böylece implantasyon döneminde embriyo ve endometrial gelişim arasında asenkronizasyon oluşur

Ovulasyon indüksiyonu yapılan ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti kullanılan in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu- embriyo transferi (IVF-ICSI-ET) sikluslarında serum lüteinizan hormon (LH) ve diğer hipofizer gonadotropin konsantrasyonları GnRH agonisti son dozundan itibaren en az 10 gün daha baskılanmış olarak kalır<sup>2</sup>. Bu durum korpus luteum desteğinin ve etkinliğinin ortadan kalkması endişesini ortaya çıkarmıştır.

Yapılan çalışmalarda agonist kullanılan sikluslarda progesteron yapımının bozulduğu ve LH pulsatilitesinin baskılandığı gösterilmiştir<sup>3</sup>. IVF sikluslarında herhangi bir hormon replasmanı yapılmazsa luteal fazda östradiol (E2) ve progesteron düşük seviyelere inmektedir. Luteal fazdaki seks steroidlerindeki düşüklük yetersiz implantasyon ve gebelik oranlarıyla ilişkilendirilmiştir<sup>4</sup>. Çünkü, korpus luteum fonksiyonlarını devam ettirmek için hipofizer LH stimülasyonuna ihtiyaç duyar, LH yokluğunda prematur luteoliz meydana gelir. Bu veriler ile IVF sikluslarında luteal faz desteği rutin uygulama haline gelmiştir. Luteal faz desteği konusunda optimal bir protokol belirlenmemiştir<sup>5</sup>. Ancak hCG ve progesteron desteği verilen sikluslarda implantasyon ve gebelik oranlarının arttığı bildirilmektedir<sup>6</sup>. Literatürde progesteron kullanımı ile ilgili optimal

protokol hala belirlenemediği için biz bu çalışmamızda, GnRH agonisti kullanılan IVF-ICSI-ET sikluslarında vaginal ve intramusküler progesteron kullanımının etkinliğini kendi klinik verilerimizde karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Eylül 2009- Şubat 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum Kliniğinin Yardımla Üreme Merkezi Ünitesinde GnRH agonisti ile uzun protokol ve IVF-ICSI-ET uygulanan hastalar değerlendirmeye alınarak retrospektif olarak yürütüldü. Kadın yaşı 20 ile 40 yaş arası olan, dosya bilgilerinin tamamına ulaşılan hastalar ve ilk başvurduklarında öyküleri alınıp, fizik muayene ve pelvik muayene yapılarak dosyalarına kayıt yapılan hastalar değerlendirmeye alındı.

Değerlendirilmeye alınan her hastanın siklusun 2. veya 3. günü bazal serum follükül stimulan hormon (FSH), LH, E2, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3, T4 seviyeleri ölçülmüştür. Çalışmaya adetın 2-3. günü ölçülen serum FSH 10 IU/ml ve E2 80 pg/ml üstünde olan hastalar dahil edilmedi. Bu hastaların histerosalpingografi ile endometrial kavitesi ve tubaları değerlendirilmiştir. Hastalar; erkek faktörü, yaş faktörü (38 ve üstü yaş grubu), açıklanamayan faktör, tubal faktör endikasyonları nedeniyle IVF-ICSI-ET için hazırlanmışlardır. Bu kriterleri karşılayan 66 infertil çift değerlendirmeye alındı. Bir hasta çalışmaya sadece bir kere dahil edilmiştir, takip eden diğer siklusları çalışmaya alınmamıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul'undan onay alınmış (2011/6/19) ve hastalar verilerinin kullanılması ile ilgili onam vermişlerdir.

### Ovulasyon indüksiyon protokolü

Çalışmamızda tüm hastalara GnRH agonisti ile uzun protokol uygulanmıştır. Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH agonisti (Triptorelin (Decapeptyl™) 0,1 mg/gün dozunda subkutan) başlanmıştır. Hastalar adetın 2-3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığının belirlenmesi için çağırılmıştır. Transvajinal ultrasonografide 10 mm'den büyük antral follükül olmaması, serum E2'nin 60 pg/ml altında olması ve endometrial kalınlığın 5 mm altında olması down regülasyon olarak kabul edilmiştir. Hastaya rekombinant FSH (rFSH) ile ovulasyon indüksiyonuna başlanmıştır.

Prematur LH yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH agonistinin dozu yarıya düşülerek devam ettirilmiştir. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlenmiştir. Her gün aynı saate 5 gün gonadotropin uyguladıktan sonra follikül gelişimi, serum E2 seviyesi belirlenmek üzere hastalar kontrole çağrılmıştır. Hastanın cevabına göre gonadotropin dozu tekrar ayarlanmış ya da aynı dozda idame ettirilmiştir. Seri ultrasonografi kontrolleri ve serum E2 kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az 2-3 follikül gelişen hastalarda oosit toplama işlemi planlanmıştır. Hastalara hCG (5000 -10000 IU intramusküler) ya da rekombinant hCG (250 µg subcutan) uygulanmıştır.

### Oosit toplanması

Oosit toplama işlemi hCG dozundan itibaren 35-36. saatte gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar hazırlığı yapıp, hasta operasyon masasına usulüne uygun olarak hazırlanmıştır. Anestezi ekibi tarafından sedasyon anestezisi uygulanmıştır. Steril serum fizyolojikle vulva yıkanarak temizlenmiştir. Steril spekulum uygulanarak vajen serum fizyolojik ile yıkanmıştır.

Transvajinal ultrason eşliğinde, standart prosedürler kullanılarak oosit aspirasyon işlemi yapılmıştır. Aspire edilen follikül sıvısı daha önceden ısıtılmış olan falcon tüplerde toplanmış ve hemen bitişikteki embriyoloji laboratuvarına teslim edilmiştir. OPU yapılan hastaların anestezi doktoru tarafından vital bulguları takip edilmiştir. Kanama kontrolünü takiben hasta yatak istirahatine alınmıştır. İşlemin yapıldığı günden embriyo transfer gününe kadar günde 2 kez tetrasiklin antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Gerekli işlemlerden geçirilen toplanan oositler dört kuyulu petrinin değişik gözlerine dağıtılmıştır. Oositler gelişimine göre GV, MI, MII olarak sınıflandırılmıştır. MII (matur oosit) ICSI için hazırlanmıştır.

GV ve MI'ler in vitro oosit maturasyon işlemine alınarak 16-24 saat içerisinde polar cisimciklerini atmaları beklenmiştir. ICSI için hazırlanan oositler aynı medyumda 30-60 dakika 37°C ve % 5 CO<sub>2</sub> içeren ortamda inkubasyona bırakılmıştır. Bu arada erkek eşten alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürülmüştür. Hastalar 3-5 günlük cinsel perhizden sonra mastürbasyon yaparak semen vermişlerdir. Sperm örneği alındıktan sonra uygun

koşullarda androloji laboratuvarına teslim edilmiştir.

### ICSI işlemi

Uygulama, damlacıklar halinde yerleştirilen HEPES™ tamponlu medyumda yapılmıştır. Oosit sayısına göre bu damlacıklar petri kabına belli bir düzenle konulmuştur. Spermilerin konulacağı polivinylpyrrolidone (PVP) damlacığı da bunların kenarına konularak hepsinin üzeri mineral yağ ile kapatılmıştır. PVP içine inceltilmiş pastör pipetiyle sperm süspansiyonunun kenarından aspire edilen spermier konulmuştur. Tutucu (holding) ve injeksiyon (ICSI) pipetleri tutuculara takıldıktan sonra joy sticklerle uygun pozisyon almaları sağlanmıştır. Hazırlanan ICSI petrisi yerleştirilmiştir. ICSI pipeti ile PVP alanından bir sperm kuyruğu kırılarak hareketsiz hale getirilerek pipet içerisine çekilmiştir. Daha sonra oosit yanına getirilmiştir. MII oositler ICSI'ye alınmıştır. Oositin kutup cisimciği (polar body) saat 6 veya 12 hizasına getirilmiştir. Saat 3 hizasından oosite yaklaştırılmıştır. Tutucu pipet yardımıyla oosit tutulmuştur. ICSI pipeti ile oosit içerisine girilip biraz sitoplazma aspire edilmiş ve ardından spermle beraber bu sitoplazma bırakılmıştır. Böylece ICSI tamamlanmıştır. Yapılan bu işlemler sırasında herhangi bir teknik zorlukla karşılaşılmasıdır.

### Luteal faz desteği

32 Hasta vajinal yolla progesteron jel (Crinone™) (günde bir kez 90 mg), 34 hasta intramuskuler progesteron (Progynex™) (günlük 50 mg) uygulamıştır. İntramuskuler progesteron alanlar 1. gruba, vajinal progesteron alanlar 2. gruba dahil edilmiştir. Tedaviye oosit toplandığı gün başlanmıştır. β-hCG sonucuna göre tedavinin devamına karar verilmiştir. β-hCG negatif ise tedavi kesilmiştir. β-hCG pozitif ise progesteron desteğine 12. gebelik haftasına kadar devam edilmiştir. Ayrıca oosit toplandıktan sonra hastalar 3 gün süreyle günlük 16 mg metilprednisolon tablet (Prednol™) almışlardır.

### Embriyo transferi

Oosit toplanmasından itibaren 3. gün embriyo transferi uygulanmıştır. Hastalar mesaneleri dolu olarak dorsal litotomi pozisyonunda operasyon masasına hazırlanmıştır, embriyo transferi için uygun ön hazırlık yapılmıştır. Kateterin servikal kanaldan uterin kaviteye geçişini zorlaştıran uterusun aşırı

anteversiyon ya da retroversiyon durumunda serviks tenakulum ile nazikçe tutulduktan sonra uterusun pozisyonu düzeltilmiştir. Servikal stenoz durumunda kanal nazikçe dilate edilmiştir. Embriyolar inkübatörden çıkartılarak stereo diseksiyon mikroskobu altında kontrol edilmiş ve skorlanarak kaydedilmiştir. 1-2 saat önce ısıtılan Transfer kateteri etüvden çıkarılmıştır. 1 ml'lik enjektöre transfer medyumunu çekilmiş ve kateterden boşaltılarak kateterin içi yıkanmıştır. Abdominal ultrason eşliğinde, Labotect kateter™ kullanılarak, embriyolar kavitede uygun yere bırakılmışlardır. Ultrasonografide kavitedeki damlanın varlığı kontrol edilmiştir. Kateter nazikçe geri çekilip embriyoloğa teslim edilmiştir. Tüm embriyoların verilip verilmediğinden emin olmak için kateter tekrar kontrol edilmiştir. Transabdominal ultrasonografi ile embriyo transferi sırasındaki endometrial kalınlık ölçülmüştür. Transferin süresi, zamanı, güçlüğü ve verilen embriyo sayısı ve kalitesi kaydedilmiştir.

Transferden sonra hasta 5 dakika dinlendirildikten sonra yatağına alınmıştır. 2 saatlik istirahatten sonra evine gönderilmiştir. Tüm hastaların oosit toplandıktan 3 gün sonra yani embriyo transfer günü ve embriyo transferinden 12 gün sonra serum progesteron düzeylerine bakılmıştır. Hastalara embriyo transferinden 12 gün sonra  $\beta$ -hCG bakılmıştır. 20mIU/mL ve üstü  $\beta$ -hCG değerleri pozitif kabul edilmiştir.

### Gebelik sonuçları

Klinik gebelik,  $\beta$ -hCG pozitifliği ile birlikte,ultrasonda gestasyonel sac yada fetal polun görünmesi ile gebeliğın doğrulanması olarak kabul edildi. Biyokimyasal abortus, serum biyokimyasında  $\beta$ -hCG pozitifliği saptanan ancak ultrasonografide gebelik saptanmayan ve daha sonra  $\beta$ -hCG pozitifliği kaybolan hastalar olarak tanımlandı. Klinik abortus ise gebeliğın 6. haftasında yapılan transvajinal ultrasonografi sonrası fetal kardiyak aktivite görüldükten sonra gerçekleşen abortus olarak tanımlandı.

### İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart

sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

### BULGULAR

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların infertilite nedenleri tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında infertilite etyolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.( $p>0.05$ ). Çalışmaya katılan her iki grup arasında yaş ve infertilite süresi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Her iki grupta 3.gün FSH ve E2 düzeyleri bazal olarak kabul edildi. Her iki grup arasında bazal FSH, bazal E2,ortalama kullanılan gonadotropin dozu, indüksiyon süresi, matür follikül sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, hCG gününde E2 seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

Çalışmadaki tüm hastalara bakıldığında 66 hastanın 19 (% 28.7) tanesinde 12. gün  $\beta$ -hCG pozitifliği saptandı. Grupların gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).(Tablo 4) Çalışmamıza dahil olan hiçbir hastada ektopik gebelik oluşmamıştır. Gruplar arasında endometriyal kalınlık açısından anlamlı fark bulunmaz iken ET günü endometriyal kalınlık açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p= 0,005$ ) (Tablo 5). Grupların progesteron düzeyleri arasında hCG gününde fark saptanmazken, 12. günde sınırdan anlamlı, ET gününde ise anlamlı fark olduğu bulunmuştur. (Tablo 6)

Gebelik oluşan ve oluşmayan sikluslar gruplarından bağımsız olarak karşılaştırıldığında kadın yaşı, erkek yaşı, ortalama kullanılan gonadotropin miktarları, bazal E2 ve FSH düzeyleri, indüksiyon süresi, matür follikül sayısı, hCG gününde E2 ve progesteron seviyelerinde ve ET gününde progesteron seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak 12.gün progesteron düzeyleri gebelik oluşan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (gebelik oluşanlerde:23.16±16.7, gebelik oluşmayanlarda 7.22±12.8  $p<0.005$ ).

**Tablo 1. Hastaların infertilite etyolojisi**

İnfertilite etyolojisi	Grup I n(%)	Grup II n(%)
Erkek faktörü	10(% 29.4)	9(% 28.8)
Tubal faktör	3(% 8.8)	3(% 9.1)
Açıklanamayan	21(% 61.7)	20(% 62.1)

**Tablo 2. Grupların kadın-erkek yaşı ve infertilite süreleri**

Ölçümler	Grup I Ortalama±SS (Min-Maks)	Grup II Ortalama±SS (Min-Maks)	p değeri
Kadın yaşı	33.14 ± 5.96 (18-43)	32.25 ± 5.00 (24-44)	0,512
Erkek yaşı	34.28 ± 5.55 (25-51)	35.24 ± 5.25 (24-50)	0,290
İnfertilite Süresi (ay)	81.41 ± 61.62 (12-228)	101.25 ± 60.03 (12-252)	0.132

**Tablo 3. İntramusküler ve vajinal progesteron kullanan grupların karşılaştırılması**

	Grup I Ortalama±SS Medyan(Min-Maks)	Grup II Ortalama±SS Medyan(Min-Maks)	p değeri
Bazal FSH (mIU/ml)	6.59±1.61 6.74(3,69-9.62)	6.73±1.91 6.67(3.58-11.8)	0.487
Bazal E2 (pg/ml)	41.7±22.07 38.9 (7.63-136.3)	44.03±27.73 39.08(12.44-169.7)	0.878
Ortalama kullanılan Gonadotropin dozu (IU)	1960±727 1800(1050-5025)	2039±869 1875(1050-5025)	0.944
hCG gününe kadar indüksiyon süresi(gün)	10.2±1.80 10(7-15)	10.3±2.53 10(6-18)	0.861
Matur folikül sayısı	4.5±2.1 4(1-10)	4.8±2.6 5(1-14)	0.634
Transfer edilen embriyo sayısı	1.94±0.85 2(1-3)	1.56±0.80 1(1-3)	0.059
hCG Günündeki E2 düzeyi (pg/ml)	1306±1260 927(22-5775)	1161±897 773(37-3785)	0.817

**Tablo 4. Grupların gebelik oranları**

	Grup I n(%)	Grup II n(%)	p değeri
β-hCG Pozitifliği	10 (% 29.4)	9 (% 28.1)	>0.05
Biyokimyasal Abortus	2 (% 5.8)	2 (% 6.2)	>0.05
Klinik Abortus	1 (% 2.9)	1 (% 3.1)	>0.05
Klinik gebelik oranı	7 (% 20.5)	6 (% 18.7)	>0.05
Canlı doğum oranı	6 (% 17.6)	5 (% 15.6)	>0.05

**Tablo 5. Grupların endometrial kalınlık ölçümleri**

	Grup I Ortalama±SS (Min-Maks)	Grup II Ortalama±SS (Min-Maks)	p değeri
12.gün endometrial kalınlık (mm)	11.11±1.74 (7.3-14)	9.79±2.20 (6.6-16.1)	0.005
ET günü endometrial kalınlık (mm)	11.40±1.58 (8.20-14.6)	11.05±1.99 (7.60-15)	0.423

Tablo 6. Grupların progesteron düzeyleri

	Grup I Ortalama±SS Medyan(Min-Maks)	Grup II Ortalama±SS Medyan(Min-Maks)	p değeri
12.gün kanda progesteron düzeyi (ng/ml)	7.8±15.8 0.72(0.28-60)	6.54±9.03 1.26(0.33-34.05)	0.56
hCG günü kanda progesteron düzeyi (ng/ml)	0.53±0.23 0.55(0.20-1.05)	0.50±0.26 0.37(0.15-1.10)	0.375
ET günü kanda progesteron düzeyi (ng/ml)	53.35±12.19 59(21-60)	47.32±15.00 57.5(3-60)	0.007

## TARTIŞMA

Daya ve Gunby tarafından yapılan bir metaanalizde hCG veya progesteron kullanımının IVF sikluslarında gerekli olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>. Bu metaanalizde hCG ve progesteron desteği de karşılaştırılmıştır. Progesterona hCG ilave edilmesinin, tek başına progesterona bir üstünlüğü gösterilememiştir. Bu çalışmada en önemli veri hCG ilave edilen grupta OHSS oranlarındaki bariz artıştır.

Luteal faz desteği için progesteron kullanırken verilmiş yolu, yüksek gebelik oranı sağlamanın yanı sıra hasta açısından en kullanışlı ve tolere edilebilecek şekilde olmalıdır. Oral progesteron kullanımında kötü absorpsiyon oranları izlendiği için kolay kullanım avantajı olsa da güncel çalışmalar daha çok intramusküler ve vajinal progesteron üzerine odaklanmıştır<sup>7</sup>.

Ayrıca oral mikronize progesteron, intramusküler hCG veya progesteron ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük gebelik ve implantasyon oranlarına, ortaya çıkan metabolitleri nedeniyle daha fazla yan etkiye (sedasyon gibi) neden olmaktadır. Bu nedenle luteal fazda oral progesteron desteğinden kaçınılması önerilmektedir.

2002'de yapılan bir metaanalizde de, GnRH agonist kullanımı ile yapılan IVF sikluslarının luteal fazında intramusküler veya vajinal progesteron ve hCG desteğinin plasebo ile karşılaştırılmasında, progesteron veya hCG desteği yapılan sikluslarda gebelik oranları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur<sup>2</sup>. Bu metaanalizde, intramusküler ve vajinal progesteron kullanımının karşılaştırıldığı 5 prospektif randomize çalışma değerlendirilmiş, klinik gebelik ve doğum oranları intramusküler kullanımda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (rölatif risk değerleri: klinik gebelik oranı 1.33 (95% GA 1.02–1.75),

doğum oranı 2.06 (95% GA 1.48–2.88)). İntramusküler kullanımda, 25 ile 100mg/gün arası değişen değişik dozların, sonucu etkilemesi açısından önemli bir farklılığa neden olmadığı bildirilmiştir. Yine 2004 Cochrane sistematik derlemesinde 59 çalışma değerlendirilmiş, vajinal veya intramusküler progesteron desteğinin yapıldığı sikluslarda daha yüksek devam eden gebelik oranları tespit edilmiştir<sup>7</sup>.

IVF-ICSI-ET sikluslarında luteal faz desteği için progesterona östrojen eklemenin gebelik oranlarını arttırmada yararı olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir<sup>8</sup>.

Geleneksel olarak, yakın zamana kadar intramusküler progesteron enjeksiyonları luteal faz desteği için en sık kullanılan form olsa da, enjeksiyon yerinde ağrı, sellülit yada apse gelişimi, nadir ama ciddi sistemik yan etkiler ve uygulama yapmak için başka birisine ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları vardır<sup>9-11</sup>. IVF-ICSI-ET sikluslarında progesteron desteği için ideal formülasyon yüksek gebelik oranları sağlamalı, uygulaması kolay olmalı ve yan etkileri az olmalıdır. Progesteronun vajinal formunun hepatik ilk geçiş etkisi olmaması, çabuk absorbe olması ve rölatif yüksek biyoyararlanımlı oluşu gibi avantajlar vardır. Bunun yanı sıra, vajinal progesteron daha iyi tolere edilir ve hastalar tarafından daha fazla tercih edilmektedir<sup>12,13</sup>. Ancak en önemli avantajı, uterin ilk geçiş etkisi olarak da bilinen, lokal endometrial etkisidir. Vajinadan uterusu direk transport olmasından dolayı, dolaşımdaki düşük progesteron seviyelerine rağmen, yüksek endometrial konsantrasyonlara ulaşılır. Crinone™ vajinal duvardan 24 saatten fazla bir süre kontrollü ve sürekli ilaç salınımı yapan, 90 mg mikronize progesteron içeren bir jeldir. Bu ilaç ovaryen fonksiyonları olmayan kadınlarda donör

yumurta sikluslarında luteal faz desteği için kullanılmıştır. Günde bir kez 90 mg ya da günde iki kez 90 mg günlük dozlarının günlük 100 mg intramuskuler progesteron ile benzer gebelik oranları sağladığı bulunmuştur.

Daha önce yapılan bir çok çalışmada vajinal progesteronun, intramuskuler progesterona oranla etkisi mukayese edilmiştir fakat hiçbiri prospektif, randomize, yaş katmanlarına uygun şekilde ayrılmamış ve yeteri kadar güçlü kesin sonuçlar vermemiştir. Luteal faz desteği için vajinal progesteron ile intramuskuler progesteronu karşılaştıran bir çok yeni meta-analiz her iki yolun gebelik sonuçları bakımından eşit etkili olduğunu göstermiştir<sup>14</sup>.

Prospektif, çift kör, randomize, bir çalışmada Abate ve ark., intramuskuler ve vajinal progesteronu karşılaştırmışlar ve tubal faktör nedeniyle infertilitesi olan 156 hastaya ya intramuskuler progesteron (50 mg) ya da vajinal progesteron jel (90 mg) vermişlerdir<sup>15</sup>. Kontrol grubu ise intramuskuler sodyum klorür solüsyonu almıştır. Progesteron seviyesi ve gebelik hızı intramuskuler grupta diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur ve intramuskuler yolun vajinal yola göre daha üstün olduğu savunulmuştur.

Diğer bir randomize çalışmada, 201 hastaya vajinal jel (90 mg/gün) ve intramuskuler (50 mg/gün) progesteron luteal destek için verilmiştir<sup>12</sup>. Intramuskuler progesteron desteği yapılan hastalarda vajinal jel alanlara göre daha yüksek embriyo implantasyonu, klinik gebelik ve canlı doğum oranları izlenmiştir. Retrospektif bir çalışmada vajinal jel verilen gruplarda diğer gruplardan daha kötü sonuçlar bildirilmiştir ama bu çalışmanın kısıtlılığı vajinal progesteron alan hastaların sayısının az olması ve kötü prognostik faktörlere sahip olması nedeniyle tartışılabilir<sup>16</sup>.

Chantilis ve ark, vajinal ve günlük intramuskuler progesteron alan grupların sonuçlarını pozitif B-hCG ve klinik gebelik oranları açısından benzer bulmuşlardır<sup>17</sup>.

16 IVF merkezinden vajinal jel (Crinone %8, 90 mg/gün) verilen 1000 siklusun sonuçları değerlendirilmiş ve SART (Society of Assisted Reproductive Technologies Register) sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Buna göre, rutin protokol ve vajinal jel verilmesi arasında fark bulunamamıştır<sup>18</sup>. Ayrıca, vajinal yol çalışmadaki hastalar tarafından daha kullanışlı ve daha az ağrılı olarak bildirilmiştir.

Yanushpolsky ve ark, prospektif bir çalışmada vajinal jel ve intramuskuler progesteron kullanımını karşılaştırmışlar ve embriyo transfer başına benzer canlı doğum oranları izlemişlerdir<sup>19</sup>. Bu çalışmada daha önceden intramuskuler progesteron deneyimi olan hastalar vajinal yolu daha kullanışlı ve daha az ağrılı olarak değerlendirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda embriyo transfer sonrası 12. gün  $\beta$ -hCG pozitifliği yönünden her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca klinik gebelik, klinik ve biyokimyasal abortus oranları açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

IVF sikluslarında intramuskuler ve vajinal progesteronun mukayese edildiği bir çalışmada endometrial morfoloji ve vaskularite araştırılmış, intramuskuler progesteron (100mg/gün) ya da vajinal progesterone(200mg/gün) endometrium üzerinde benzer etkiler göstermişlerdir<sup>20</sup>.

206 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada midluteal serum progesteron düzeyi intramuskuler grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>17</sup>. Buna rağmen her iki grupta da benzer gebelik oranları saptanmıştır.

2010 yılında yapılan ve 544 IVF hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada luteal faz desteği amaçlı intramuskuler progesteron kullanan grup ile vajinal progesteron kullanan grup karşılaştırılmış ve hCG günü bakılan E2 ve progesteron düzeyleri arasında fark saptanmamıştır<sup>21</sup>. Aynı çalışmada vajinal ve intramuskuler luteal faz desteği alan hastalarda ortalama luteal faz progesteron düzeyleriyle pozitif gebelik testi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hCG günü bakılan E2 ve progesteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.817$ ).

Çalışmamızda  $\beta$ -hCG pozitif saptanan hastalarla,  $\beta$ -hCG negatif saptanan hastaların ET sonrası 12.gün progesteron düzeylerine bakıldığında fark beklendiği üzere anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). 426 hastayı kapsayan ve ülkemizde yapılan bir çalışmada intramuskuler ve vajinal progesteron kullanan hastalar arasında 12. gün endometrial kalınlık ve E2 düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır<sup>22</sup>. Çalışmamızda da kullanılan 12.gün E2 düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Endometriyal kalınlık ile gebelik oranları arasında ilişki olduğu düşünülmektedir<sup>23</sup>. Vajinal

progesteronun ET sonrası 7-9. günlerde endometrial kalınlık ve hormonal parametrelere olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; progesteron desteği alan ve gebelik oluşmayan IVF hastaları ile başarısız fertilizasyon nedeniyle progesteron almayan hastalar karşılaştırılmıştır<sup>22</sup>. Bu iki grup aynı zamanda gebelik oluşmuş hastalar ve siklusun midluteal fazındaki (kontrol grubu) hastalar ile de kıyaslanmış. Endometrial kalınlık progesteron alan gebe hastalarda, kontrol grubu ve progesteron almayan hastalara göre daha yüksek ( $p<0,01$ ) saptanmıştır. Ortalama luteal faz serum E2 düzeyleride progesteron alan gebe grupta progesteron almayan ve kontrol grubuna göre daha yüksek ( $p<0,05$ ) saptanmıştır. Bu bulgular progesteron desteğinin endometrial kalınlığı artırarak gebelik oranlarını etkilediğini, dolayısıyla endometrial reseptiviteyi arttırdığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise gebelik oluşan grupta ve gebelik oluşmayan grupta ET günü endometrial rim kalınlığı ve hCG günü endometrial rim kalınlığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak intramuskuler progesteron alan grup ile vajinal progesteron alan grup arasında 12. gün endometrial kalınlık ölçümlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p= 0,005$ ). İki grup arasında ET günü endometrial kalınlık ölçümlerine bakıldığında ise anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,423$ ).

Bazı çalışmalarda vajinal yol ile uygulanan progesteron desteği tedavisinde luteal faz kanaması insidansında, intramuskuler kullananlara oranla artış tespit edilmiştir<sup>12,13</sup>. Aynı çalışma da luteal faz östrojen kullanımının bu kanamaları azalttığı iddia edilmiştir. IVF sikluslarında, gebelik testi öncesi ortaya çıkan lekelenme ya da kanama, hem hekim hem de hasta üzerinde endişeye neden olabilir. Bizim çalışmamızda luteal faz kanaması insidansı değerlendirilmemiştir.

İntramusküler kullanımda, natürel progesteronun yağdaki eriyiği verilmektedir. Bu kullanım yoluna bağlı; ağırlı enjeksiyonlar, inflamatuvar reaksiyonlar ve abseler gibi yan etkiler bulunmaktadır. Bununla birlikte intramuskuler kullanıma bağlı akut eozinofilik pnömoni vakaları bildirilmiştir<sup>9</sup>. Bu nedenle hasta konforu ve yan etkiler nedeniyle luteal faz desteği açısından intramuskuler progesteron ilk tercih olarak tavsiye edilmemektedir. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olması ve göreceli olarak az sayıda hasta içermesidir.

Sonuç olarak Vajinal progesteron kullanımı hasta

konforu ve etkinlik açısından IVF uygulamalarında ilk tercih olarak, yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Vajinal kullanımda; uterin ilk geçiş etkisi ve karaciğerde metabolize olmaması, ayrıca anatomik yakınlığına bağlı olarak dokuda yüksek progesteron konsantrasyonları ve düşük serum düzeyleri gözlenmiştir. Çalışmamızda vajinal ve intramuskuler progesteron verilmesi ile benzer gebelik ve canlı doğum oranları elde edilmiştir, fakat vajinal yolla progesteron kullanan hastalar daha çok memnuniyet ifade etmişlerdir. Hasta konforu düşünüldüğünde vaginal progesteron kullanımı daha ön planda önerilebilirse de verilmiş yollarının etkinliğini karşılaştıran daha fazla sayıda hasta ile yapılan daha çok sayıda prospektif randomize çalışmaya hala ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
2. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: A meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod. 2002;17:2287-99.
3. Kubik C. Luteal phase dysfunction following ovulation induction. Semin Reprod Endocrinol. 1986;4:293-9.
4. Hutchinson-Williams KA, Lunenfeld B, Diamond MP, Lavy G, Boyers SP, DeCherney AH. Human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone profiles in conception and nonconception cycles in an in vitro fertilization program. Fertil Steril. 1989;52:441-5.
5. Selam B, Topçuoğlu A. Luteal faz fizyolojisi ve overi stimüle eden ajanlarla değişimi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;30:217-20.
6. Penzias AS. Luteal phase support. Fertil Steril. 2002;77:318-23.
7. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2004;10.1002/14651858.CD004830
8. 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.
9. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, De Vuyst P, Delbaere A. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after ivf: Case report. Hum Reprod. 2004;19:1806-10.
10. Phy JL, Weiss WT, Weiler CR, Damario MA. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril.



- 2003;80:1272-5.
11. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after in vitro fertilization treatment. *Ann Emerg Med.* 2006;47:472-5.
  12. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, Politch J, Yanushpolsky EH. A randomized study comparing crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2001;76:1144-9.
  13. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein MD. Comparison of crinone 8% intravaginal gel and intramuscular progesterone supplementation for in vitro fertilization/embryo transfer in women under age 40: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;89:485-7.
  14. 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.
  15. Abate A, Perino M, Abate FG, Brigandi A, Costabile L, Manti F. Intramuscular versus vaginal administration of progesterone for luteal phase support after in vitro fertilization and embryo transfer. A comparative randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26:203-6.
  16. Damario MA, Goudas VT, Session DR, Hammitt DG, Dumesic DA. Crinone 8% vaginal progesterone gel results in lower embryonic implantation efficiency after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1999;72:830-6.
  17. Chantilis SJ, Zeitoun KM, Patel SI, Johns DA, Madziar VA, McIntire DD. Use of crinone vaginal progesterone gel for luteal support in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 1999;72:823-9.
  18. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:410-5.
  19. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: A prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2010;94:2596-9.
  20. Ragni G, Piloni S, Rossi P, Carinelli S, De Lauretis L, Vegetti W, et al. Endometrial morphology and ultrasound vascular findings. A randomized trial after intramuscular and vaginal progesterone supplementation in ivf. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47:151-6.
  21. Mitwally MF, Diamond MP, Abuzeid M. Vaginal micronized progesterone versus intramuscular progesterone for luteal support in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2010;93:554-69.
  22. Kahraman S, Karagozolu SH, Karlikaya G. The efficiency of progesterone vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: A prospective clinical trial. *Fertil Steril.* 2010;94:761-3.
  23. Kınay T, Taşcı Y, Dilbaz S, Çınar Ö, Demir B, Karadağ B. The effects of serum estradiol levels and endometrial thickness measurements on pregnancy outcomes in gnrh agonist down-regulated icisi cycles. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2010;7:289-93.