



T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİMDALI

**DONDURULMUŞ ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO TRANSFERİ  
ÖNCESİ, KANDAKİ PROGESTERON SEVİYESİ VE GEBELİK  
BAŞARISI İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.İLHAMİ ERSOY  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİMDALI

**DONDURULMUŞ ÇÖZÜLMÜŞ EMBRİYO TRANSFERİ  
ÖNCESİ, KANDAKİ PROGESTERON SEVİYESİ VE  
GEBELİK BAŞARISI İLİŞKİSİNİN, RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.İLHAMİ ERSOY  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR.AYŞE ZEHRA ÖZDEMİR

SAMSUN-2023

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesinden sürekli olarak faydalandığım, mesleki gelişimimde önemli bir yere sahip olan ve tez çalışması sürecinde de sürekli olarak desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç.Dr.AyşeZehra ÖZDEMİR'e ve bu süreç içinde bilgi ve deneyimlerinden devamlı faydalandığım tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız, katkılarını gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm personel arkadaşlarıma, ayrıca tez sürecinde istatistik aşamasında elinden gelen tüm yardımı gösteren Metin ALTIN' a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca devamlı olarak desteğini sürdüren ve yanımda olan eşime teşekkür ederim.

İLHAMİ ERSOY

## **BEYAN**

“Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi öncesi, kandaki progesteron seviyesi ve gebelik başarısı ilişkisinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



## ÖZET

**Amaç:**HRT-Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi (DÇET) sikluslarında, transfer gününde, transferden 4-5 saat önce, kandaki progesteron düzeylerinin gebelik sonuçları üzerine etkisini incelemek.

**Materyal ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde, aralık 2021-Nisan 2023 tarihleri arasında infertilite tanısı ile takip edilip, HRT- DÇET yapılan 167 hastanın gebelik sonuçları değerlendirildi. Hastalar, progesteron düzeyleri 10 ng/ml eşik değerinin altındaki ve üstündeki hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ayrıca, progesteron düzeyi 10-30 ng/ml aralığındaki ve 30 ng/ml üstündeki hasta grupları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki ayrı gruplandırmada, gruplar kanda beta HCG pozitifliği, klinik gebelik, devam eden gebelik ve gebelik kayıp oranlarına göre karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalar progesteron eşğine göre, <10ng/ml (n=31), 10ng/ml ≤ (n=64) ≤ 30ng/ml, >30ng/ml (n=72) şeklinde üç gruba ve aynı zamanda, <10ng/ml(n=31) ve ≥10ng/ml (n=136) olacak şekilde iki gruba ayrılarak incelendi. Hastalarımız arasında, infertilite nedeni olarak, açıklanamayan infertilite %53,3 ile en büyük grubu oluşturuyordu. Toplam 167 hastamızdan, %30,4 kanda beta HCG pozitifliği, %26,3 klinik gebelik ve %17,3 devam eden gebelik oranları elde edilmiştir. Hastalarımızı, progesteron düzeylerine göre gruplara ayırdığımızda, 10ng/ml progesteron seviyesinin altındaki 31 hastada, %16,1 kanda beta HCG pozitifliği, %12,9 klinik gebelik oranları elde edilmiş olup, gebeliklerin hepsinin kayıpla sonlandığını ve devam eden gebeliğimizin olmadığını görüyoruz. Progesteron düzeyi 10-30ng/ml arası grupta ise, 64 hastada %34,4 kanda beta HCG pozitifliği, %29,7 klinik gebelik, %23,4 ise devam eden gebelik oranlarına ulaştığımızı görüyoruz. Gebelik kaybımız ise, %31,8 oranında izleniyor.Progesteron düzeyi 30ng/ml üzerindeki 72 hastamızda, kanda beta HCG pozitifliği oranı %33,3, klinik gebelik oranı %29,2, devam eden gebelik oranı ise %19,4 izleniyor. Gebelik kaybımız ise, %41,7 olarak sonuçlanıyor.Grupları karşılaştırdığımızda, progesteron düzeyi 10ng/ml ve üzerinde, anlamlı olarak gebelik sonuçları üzerine olumlu etki yapıyor. Kanda beta HCG pozitifliği ve klinik gebelikler için p değeri 0,02 , devam eden gebelik ve gebelik kaybı için p değeri 0,01 olarak çıkıyor. P değerleri 0,05 altında

anlamli olduğundan sonuçlarımız arasındaki fark anlamlıdır. Progesteron düzeyi 10-30 ng/ml arası ile 30 ng/ml üzeri hasta grubunu, gebelik başarısı açısından karşılaştırdığımızda, kanda beta HCG pozitifliği, klinik gebelik, devam eden gebelik ve gebelik kaybı için P değerleri sırasıyla 0,9-0,95-0,58-0,49 olup, gebelik sonuçları açısından anlamli bir fark yoktur. Yani, 30ng/ml üzeri progesteron düzeylerinde gebelik oranlarında ve başarısında anlamli bir değişiklik izlenmemektedir.

**Sonuç:** Progesteron düzeylerinin  $\geq 10$ ng/ml olan sikluslarda, gebelik sonuçlarının belirgin seviyede daha başarılı olduğu gözlemlendi. Progesteron düzeyleri 30ng/ml üstüne çıktığında ise, gebelik sonuçlarındaki başarı seviyesinin 10-30ng/ml aralığındaki hasta grubuyla benzer olduğu, daha yüksek progesteron düzeylerinin başarıyı arttırmadığı gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi, gebelik sonuçları, progesteron düzeyi.

## ABSTRACT

**Aim:**To examine the effect of blood progesterone levels on pregnancy results in HRT-Frozen embryo transfer (FET) cycles, on the day of transfer, 4-5 hours before transfer

**Materials and Methods:** In this retrospective study, the pregnancy results of 167 patients who were followed up with the diagnosis of infertility and underwent HRT-FET between December 2021 and April 2023 in our clinic were evaluated. The patients were divided into two groups as those with progesterone levels below and above the threshold of 10 ng/ml. In addition, patients with progesterone levels in the range of 10-30 ng/ml and patients above 30 ng/ml were divided into two groups. In these two separate groupings, the groups were compared according to beta HCG positivity in blood, clinical pregnancy, ongoing pregnancy and pregnancy loss rates.

**Findings:** The patients were divided into three groups according to the progesterone threshold: <10 ng/ml (n=31),  $10\text{ng/ml} \leq (n=64) \leq 30\text{ng/ml}$ , >30 ng/ml (n=72) and they were also divided into 2 groups <10 ng/ml (n=31) and  $\geq 10$  ng/ml (n=136) and analyzed. Among our patients, unexplained infertility constituted the largest group with 53.3%. Beta HCG positivity in blood of 30.4%, clinical pregnancy rate of 26.3% and ongoing pregnancy rate of 17.3% were obtained from a total of 167 patients. When we divided our patients into groups according to their progesterone levels, 16.1% blood beta HCG positivity and 12.9% clinical pregnancy rates were obtained in 31 patients below 10 ng/ml progesterone level. We see that all pregnancies end in loss and we do not have any ongoing pregnancies. In the group with progesterone levels between 10-30 ng/ml, we see that we have achieved beta HCG positivity in the blood of 34.4%, clinical pregnancy in 29.7%, and ongoing pregnancy in 23.4% in 64 patients. Our pregnancy loss is observed at a rate of 31.8%. In our 72 patients whose progesterone level is above 30 ng/ml, the rate of beta HCG positivity in the blood is 33.3%, the clinical pregnancy rate is 29.2%, and the ongoing pregnancy rate is 19.4%. Our pregnancy loss results in 41.7%. When we compare the groups, progesterone level of 10 ng/ml and above has a significant positive effect on pregnancy results. The p value for beta HCG positivity in the blood and clinical pregnancies is 0.02, and the p value for ongoing pregnancy

and pregnancy loss is 0.01. The difference between our results is significant since the P values are significant below 0.05. When we compare the progesterone level between 10-30 ng/ml and the patient group above 30 ng/ml in terms of pregnancy success, P values for beta HCG positivity in blood, clinical pregnancy, ongoing pregnancy and pregnancy loss is 0.9-0.95-0.58-0.49, respectively. There is no significant difference in terms of pregnancy results. In other words, there is no significant change in pregnancy rates and success at progesterone levels above 30 ng/ml.

**Conclusion:** It was observed that pregnancy results were significantly more successful in cycles with progesterone levels < 10ng/ml. When progesterone levels exceeded 30 ng/ml, it was observed that the success level in pregnancy results was similar to the patient group between 10-30 ng/ml, and higher progesterone levels did not increase success.

**Keywords:** Frozen thawed embryo transfer, pregnancy results, progesterone level.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                                                          | <b>ii</b>   |
| <b>BEYAN</b> .....                                                                             | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b> .....                                                                              | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                                                          | <b>vi</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....                                                                       | <b>viii</b> |
| <b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....                                                                | <b>ix</b>   |
| <b>TABLO DİZİNİ</b> .....                                                                      | <b>x</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....                                                                   | <b>xi</b>   |
| <b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....                                                                   | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....                                                                  | <b>3</b>    |
| 2.1. İnfertilite ve Sebepleri .....                                                            | 3           |
| 2.2. Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo Transferi .....                                              | 3           |
| 2.3. Progesteron, Etkileri ve Önemi .....                                                      | 7           |
| 2.4. Luteal Faz .....                                                                          | 9           |
| 2.5.Luteal Faz Yetmezliği .....                                                                | 11          |
| 2.6.Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo Transferinde Endometrial Hazırlık ve Luteal Faz Desteği ..... | 12          |
| <b>3.MATERYAL VE YÖNTEMLER</b> .....                                                           | <b>15</b>   |
| 3.1.Çalışma Tasarımı.....                                                                      | 15          |
| 3.2.Hasta Grubu.....                                                                           | 15          |
| 3.3. Endometrial Hazırlık .....                                                                | 16          |
| 3.4.Embriyo Transfer Tekniği .....                                                             | 16          |
| 3.5.Serum Progesteron Analizi.....                                                             | 16          |
| 3.6.İstatistiksel Analiz .....                                                                 | 16          |
| <b>4.BULGULAR</b> .....                                                                        | <b>18</b>   |
| <b>5.TARTIŞMA</b> .....                                                                        | <b>22</b>   |
| <b>6. SONUÇ</b> .....                                                                          | <b>28</b>   |
| <b>7.KAYNAKLAR</b> .....                                                                       | <b>29</b>   |
| <b>8. EKLER</b> .....                                                                          | <b>35</b>   |
| EK 1. Orjinallik Raporu .....                                                                  | 35          |
| EK 2 Etik Kurul.....                                                                           | 36          |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| <b>DÇET</b>     | :Dondurulmuş Çözölmüş Embriyo Transferi |
| <b>PCO</b>      | :Polikistik Over Sendromu               |
| <b>OHSS</b>     | :Ovarian Hiperstimölasyon Sendromu      |
| <b>COS</b>      | :Kontrollü Ovarian Stimölasyon          |
| <b>HCG</b>      | :Human Koryonik Gonadotropin            |
| <b>IVF</b>      | :In Vitro Fertilizasyon                 |
| <b>LPS</b>      | :Luteal Faz Desteği                     |
| <b>LH</b>       | :Lüteinizan Hormon                      |
| <b>FSH</b>      | :Folikül Stimölän Hormon                |
| <b>PRL</b>      | :Prolaktin                              |
| <b>VEGF</b>     | :Vasküler Endotelyal Growth Faktör      |
| <b>CAMP</b>     | :Siklik Adenozin Mono-Fosfat            |
| <b>IL-1B</b>    | :İnterlökin-1 Beta                      |
| <b>TNF-Alfa</b> | :Tümör Nekroz Faktör -Alfa              |
| <b>MVP</b>      | :Mikronize Vajinal Progesteron          |
| <b>IMP</b>      | : Intra Muskuler Progesteron            |
| <b>Psc</b>      | :Subkutan Progesteron                   |
| <b>HRT</b>      | :Hormon Replasman Tedavisi              |
| <b>VKİ</b>      | :Vücut Kitle İndeksi                    |
| <b>YÜT</b>      | :Yardımcı Üreme Teknikleri              |
| <b>P4</b>       | :Progesteron                            |
| <b>DOR</b>      | :Düşük Over Rezervi                     |

## TABLO DİZİNİ

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Östrojen ve progesteron uygulamasının alternatif yolları.....                                     | 6  |
| <b>Tablo 2.</b> Hastaların progesteron seviyelerine göre demografik özellikleri .....                             | 18 |
| <b>Tablo 3.</b> Transfer günü serum P4 düzeyi seviyelerine göre düzeltilmiş reproduktif sonuçlar .....            | 20 |
| <b>Tablo 4.</b> Klinik gebeliğin, bağımsız prediktörlerinin tespiti için lojistik regresyon analizi (n=167) ..... | 21 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Grafik 1.**Tüm hastalardaki infertilite nedenlerinin oransal seviyeleri ..... 18



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi, son yıllarda vitrifikasyon tekniklerinin gelişmesi ve canlı doğum oranlarındaki artışla beraber, kliniklerde daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır(1).Bu yöntemin kullanımı over hiperstimülasyon sendromunu, çoğul gebelik riskini azaltır ve sağlıklı embriyo seçimi için avantaj sağlar. Endometrium ve embriyo senkronizasyonu için avantaj sağlar. Kümülatif gebelik oranını artırır, maliyetleri azaltır ve hasta konforunu artırır (2). Doğal döngü, modifiye doğal döngü, uyarılmış döngü ve programlanmış döngü yöntemleri DÇET de en çok tercih edilen yöntemlerdir. Klinik pratikte, daha az takip gerektirdiğinden, hasta ve klinik için uygun bir zamanda planlanabildiğinden programlanmış siklus daha sık tercih edilir (1).

DÇET döngülerinde, uygun bir endometrial hazırlık, başarılı sonuçlara ulaşmak için en önemli şartlardan bir tanesidir (3).Endometriyumun embriyo implantasyonuna uygun hale gelmesi için, sırasıyla östrojen ve progesteron takviyesi ihtiyaç olmakla birlikte, östrojen etkisiyle endometrial kalınlaşma ve sonrasında ise progesteron etkisi ile bir sıkılaşma meydana gelir. DÇET de, östrojen takviyesi sonucunda, 7 mm altındaki endometrium kalınlığı gebelik başarısı oranlarında düşüşle sonuçlanır (4).

Progesteron, embriyo implantasyonu ve gebeliğin devamı için gerekli bir hormondur. HRT- DÇET döngüsünde, ovulasyon ve korpus luteum oluşmadığı için progesteron takviyesi gereklidir (5).Çeşitli çalışmalar, embriyo transfer gününde düşük serum progesteron seviyelerinin gebelik başarısı üzerine olumsuz etkilerini göstermiş olup, farklı progesteron eşikleri bildirip, luteal fazda asgari progesteron düzeylerinin gerekli olduğunu belirtmiştir. En çok kabul gören eşik değer 10 ng/ml dir (6). Progesteron oral, vajinal, subkutan veya intramüsküler olarak uygulanabilir (7). Hangi yolun daha iyi olduğu, hala tartışma konusudur (6).

Oral progesteron, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğradığından, rutinde kullanılmıyor. Vajinal ve yağ bazlı intramusküler kullanım ise benzer etkinliklere sahip olup, yağ bazlı intramusküler kullanım iltihap ve abse gibi ağırlı durumlara yol açtığından, su bazlı subkutan yol ve vajinal yol karşılaştırılmış, etkinliği benzer bulunmuştur. Bu yüzden, son zamanlarda hekimler subkutan kullanımı tek başına ya da vajinal yolla birlikte daha sık tercih etmektedir (8).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, DÇET öncesi serum progesteron seviyelerinin, gebelik başarısı üzerine etkilerinin olduğu kuvvetle muhtemeldir. Bizim bu çalışmamızdaki amacımız, progesteron seviyelerinin hangi değerler arasında gebelik başarısı üzerine, ne yönde etki ettiğini tespit etmeye yöneliktir. Kliniğimizde progesteronun subkutan formu günde 2\*25 mg dozunda kullanılmaktadır. Bu uygulamanın, serum progesteron seviyelerine ne şekilde yansıdığı ve serum progesteron seviyelerini etkileyebilecek başka faktörler olup olmadığını tespit etmek de amaçlarımız arasındadır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnfertilite ve Sebepleri**

Düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen, 1 yıldır klinik olarak gebelik durumunun oluşmaması, infertilite olarak tanımlanır (9). 35 yaş ve üstünde, 6 aylık düzenli ve korunmasız ilişkiden sonra, gebelik oluşmamışsa, infertilite açısından altta yatan riskli bir durum varsa, ihtiyaç olabilecek tedaviyi geciktirmemek için daha erken tıbbi yardım alınması gerekir (10). 40 yaş üstünde ise hiç vakit kaybetmeden tıbbi destek alınmalıdır (9).

Ovulatuvar disfonksiyonlar, male faktör ve tubal faktörler infertilitenin başlıca ana etkenleridir. Bunların dışında kalan %15 lik grubu ise açıklanamayan faktörler oluşturur. PCO, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinoma , fonksiyonel hipotalamik amenore ve adrenal tümör gibi faktörler, ovulasyon disfonksiyonunun başlıca nedenleridir. Endometriozis, hidrosalpenks, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve peritubal adezyonlar ise, tubal nedenli infertilitede rol oynarlar. Ayrıca, azalmış over rezervi ile uterin ve servikal anomaliler de infertilitenin altında yatan diğer faktörlerdendir. Azalmış over rezervi nedenleri arasında, geçirilmiş radyoterapi ve kemoterapi, ailede erken menopoz öyküsü, fragil x sendromu gibi etkenler vardır. Obezite ve sigara da üremeyi engelleyici faktörler arasında gösterilir (11).

İnfertilite, insanlar için hayati tehlike yaratmayan bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte, bu sorun kişilik gelişimini olumsuz yönde etkileyip, hayal kırıklıklarına neden olabilir, çünkü çoğu çiftin hayatında, çocuk sahibi olmak çok önemli bir yere sahiptir. Diğer türlerle kıyasladığımızda, insanlar üreme açısından son derece verimsizdir. Döngü başına doğum oranı yaklaşık %20'dir. 12 ay içinde yaklaşık %90 ve 2 yılda ise %94 oranında gebelik oluşur (12).

### **2.2. Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo Transferi**

Kadınlarda enfeksiyon, tıkalı fallop tüpleri, obezite, yaş faktörü, erkeklerde düşük sperm sayısı ve kalitesi ile açıklanamayan infertilite gibi nedenlerle çocuk sahibi olamayan bireyler için, yardımcı üreme teknikleri olanak sağlamaktadır (13).

Yardımcı üreme teknikleri, ilk defa, 1978 yılında, başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş olup, devamında hızlı bir gelişim süreci kaydetmiştir(14). YÜT nin

ilk zamanlarında, klasik yumurtalık uyarma, yumurta toplama, dölleme ve en son safhanın taze embriyo transferinden oluştuğu bir tedavi şekli uygulanmıştır. Gebelik oranlarında, memnuniyet verici seviyelere ulaşılsa da, son yıllarda bu yöntemin etkinliği kadar, güvenliği de tartışılmaya başlanmıştır. Hastalar için daha emniyetli ve avantajlı yeni yöntemler tercih edilmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerden bir tanesi, embriyoların transfer yapılmadan dondurulması ve sonraki döngülerde çözülerek transfer edilmesi işlemidir (15).

İlk olarak, başarılı kriyoprezervasyon işlemi 1983 yılında yapılmıştır(16). İlk uygulamalarında, yavaş dondurma yöntemi ile klivaj embriyolar veya blastokistler başarılı bir şekilde dondurularak, sonraki gebelikler elde edildi. Ancak, oositlerin donma-çözülme döngülerindeki düşük dölleme oranı (%50) ve düşük gebelik oranları alternatif teknolojik arayışlara yol açmıştır. Bunun üzerine, vitrifikasyon adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir(15).Vitrifikasyon gelişimi, yardımcı üreme tekniklerinde çok önemli dönüm noktası oldu. Bu yöntemde, yüksek derişimde kriyoprotektan kullanılarak, hızlıca dondurma işlemi ile, hücre içinde daha az kristal formasyonu sağlanmış, böylelikle, daha az hücre hasarı ve daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu avantajları nedeniyle, vitrifikasyon yöntemi, embriyo dondurulması işlemi için neredeyse standart tercih edilen bir uygulama haline gelmiştir (17).Son yıllarda da, dondurulmuş-çözölmüş embriyo transferinde, tedavi döngülerinin uygulanması önemli ölçüde artmıştır (18).

Kriyoprezervasyon teknikleri ile sperm, oosit ve embriyolar ihtiyaç durumunda kullanılmak üzere dondurulur. Embriyo dondurma, tedavi sırasında elde edilen ve sonraki döngülerde kullanılmak üzere transfer edilmeyen kaliteli embriyoların dondurularak saklanmasıdır (13). Bu yöntem diğer yardımcı üreme teknolojileri arasında giderek daha yaygınlaşan bir tedavi yöntemi olup, günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır.

DÇET nin pek çok avantajı mevcuttur. DÇET tek embriyo transferine olanak sağlayarak, çoğul gebelik riskini azaltır, OHSS riskini azaltır, transfer öncesi genetik test için vakit kazandırır, uygunsuz endometrium durumunda transfer zamanını erteleme imkanı sağlar, düşük over rezervi durumunda embriyo havuzlama yolu için

imkan sağlar(19). Bunun dışında, sosyal durumlar ve onko-fertilite nedeniyle de DÇET yapılabilir (15).

DÇET de, taze embriyo transferine göre daha düşük gebelik başarısı gözlemlense de, kümülatif gebelik oranının daha yüksek olması, tekrar sayısı açısından maliyetin daha düşük olması, normal döngüye göre nispeten kolay uygulanabilmesi ve daha kısa süre gerektirmesi nedeniyle DÇET yöntemi önemli bir doğurganlık koruyucu seçeneği temsil etmektedir. Embriyo kriyoprezervasyonu yapılmış olan hastalarda, embriyoların çözülmesi ve transferi sırasında çeşitli faktörlerin, gebelik başarısını etkilediği görüşü ortaya atılmıştır (20).

DÇET de, doğal sıklara oranla preeklampsi, postterm gebelik, makrozomi, sezaryen oranı, plasental yerleşim anomalileri ve postpartum kanama riskinin daha yüksek olduğu, pek çok çalışmayla desteklenmiştir. Bu sonuçlar, genel olarak korpus luteum yokluğu ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (21).

İn vitro fertilizasyon, folikül büyümesi, fertilizasyon ve embriyonik gelişimin daha detaylı incelenmesine olanak sağlamasına rağmen, peri-implantasyon olayları tam olarak takip edilemez. Başarılı embriyo implantasyonu, embriyo ve endometriyum arasında karmaşık ve aynı zamanda uyumlu bir ilişki gerektirir. Embriyo ve endometriyum, belirli zaman aralığında tamamen senkronize edilmelidir, bu zaman aralığı implantasyon penceresi olarak adlandırılır. Bununla birlikte, endometriyal hazırlık için en uygun yöntemle ilgili belirsizlik devam etmektedir (22).

Endometriyumun optimal alıcılığının yanında, embriyonik ve endometriyal gelişimin eş zamanlı olması, DÇET başarısında önemli bir etkidir. Bu öneminden dolayı, endometriyumu hazırlamak için çeşitli metodlar tavsiye edilmiştir. DÇET sikluslarında embriyo transferi, spontan yumurtlamadan sonraki doğal sikluslarda veya ardışık olarak uygulanan eksojen östrojenler ve progesteron kullanılarak hormon kontrollü yapay sikluslarda uygulanabilir. Doğal döngüde, daha az ilaç ihtiyacı mevcuttur ve daha ekonomiktir. Bu nedenle, düzenli adet döngüsü olan kadınlar için tercih edilebilir. Yine de, bu kadınlarda bile, bazen yumurtlama gerçekleşmeyebilir veya öngörülemeyen erken yumurtlama gerçekleşebileceğinden DÇET zamanlamasında sorun olabilir. Ayrıca yapay döngülerin öngörülebilir ve güvenilir olması kliniklerde tercih sebebi olmaktadır. DÇET için, farklı protokolleri

karşılaştıran sistematik bir inceleme ve meta-analizde, gebelik sonuçları açısından protokollerin birbirine üstünlüğü gösterilemedi. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda yapay döngü ile daha iyi gebelik sonuçları bildirildiği ve bazı retrospektif çalışmalarda da doğal döngünün üstünlüğünün gösterilmesi nedeniyle bazı tartışmalar mevcuttur. Agha-Hosseini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, iki protokolün birbirine üstünlüğü gösterilemedi (23).

DÇET döngülerinin daha fazla tercih edilmesi, bununla birlikte endometriumun kalınlığının, maturasyonunun ve reseptivitesinin gebeliğin oluşumundaki öneminin bilinmesiyle, klinisyenler endometrial hazırlığa daha fazla ilgi göstermişlerdir. Endometrial hazırlıkla ilgili çeşitli hazırlık protokolleri vardır (24). Bu tedavilerden bir tanesinde, siklusun doğal sürecinde ovulasyon takip edilerek veya doğal döngü sırasında ovulasyon indüksiyonu yapılarak transfer zamanı ayarlanır. Diğerinde ise, GnRH agonisti ile birlikte östrojen ve progesteron veya sadece östrojen ve progesteron replasmanı ile endometrium hazırlanır. Son yöntem ise, pratikte artık kullanılmayan, siklusun gonadotropin ile uyarılıp, hCG ile ovulasyonun sağlandığı yöntemdir (25).

**Tablo 1.** Östrojen ve progesteron uygulamasının alternatif yolları

|             |                                    | Doz/Döngü Günü |                 |                         |                            |                   |                   |
|-------------|------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Östrojen    | Oral (günlük)                      | 1 mg<br>(1–5)  | 2 mg<br>(6–9)   | 6 mg<br>(10-13)         | 2 mg<br>(14–17)            | 4 mg<br>(18–26)   | 1 mg<br>(27–28)   |
|             | Transdermal (yama) her 3 günde bir | 50 µg<br>(1–6) | 100 µg<br>(7–9) | 200 µg<br>(10–11)       | 400 µg<br>(12–14)          | 100 µg<br>(15–17) | 200 µg<br>(18–28) |
| Progesteron | İntravajinal (günlük)              | .....          |                 | 100 veya 200 mg<br>(14) | 300 veya 600 mg<br>(15-26) |                   |                   |
|             | Kas içi (günlük)                   | .....          |                 | 50 mg (14)              | 100 mg (15–26)             |                   |                   |

**Kaynak:**(25)

Kontrollü ovaryan stimülasyon (COS) sonrası, çok sayıda folikülün aynı zamanda gelişmesi ve hormon seviyelerinin fizyolojik düzeyin çok üstüne çıkmasıyla endometrial kan akışında, bağışıklık düzeninde ve endometrial reseptivitede değişiklikler meydana gelir, bu durum da taze transfer döngülerinde embriyo implantasyonu ve gebelik oluşumunu olumsuz yönde etkiler. Bu olumsuzlukları engellemek için, embriyoların hepsini dondurma stratejisi, son yıllarda giderek

yaygınlaşmaktadır. Bu strateji ile birlikte, gebelik sonuçları iyileşir ve OHSS riski azalır (26).

DÇET, transfer edilen embriyo sayısını azaltarak, çoğul gebelik riskini azaltır ve oosit toplama başına kümülatif gebelik oranını artırarak, iki önemli katkı sağlamıştır (27).

DÇET, embriyo kaybını önler ve uyarılmış bir döngüde gebelik şansını artırır. Dondurma-çözülme döngülerinde kullanılan protokoller, sadece endometriyal hazırlık içindir ve bu nedenle çok sayıda folikül geliştirmeyi amaçlayan karmaşık protokollerden daha basittir. Fertilite tedavileri arttıkça, dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferinin önemi artmakta; ancak, hangi yöntemin en iyi olduğu konusunda fikir birliği yoktur (25).

Tüm canlı embriyoların kriyoprezervasyonu ile sadece dondurulma stratejisinin kullanımı, son yıllarda istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Bu strateji, planlı tek embriyo transferini kolaylaştırır, over hiperstimülasyon sendromu riskini azaltır ve implantasyon öncesi genetik test sonuçları için zaman tanır. Doğurganlığı koruyucu etkisi, kadınlarda aralıklı DÇET gerektiren durumlarda, kullanımını büyük ölçüde artırmaktadır. DÇET nin ek potansiyel yararları arasında, taze embriyo transferine kıyasla düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik yaşı, erken doğum, plasenta previa, plasental abruption ve perinatal mortalite insidansında azalma yer alır (1).

### **2.3. Progesteron, Etkileri ve Önemi**

Progesteron, öncü maddesi kolesterol olan 21C lu bir steroid türevidir. Önemli bir kısmı, overlerden ve adrenal bezlerden salgılanır. Overlerden üretilen progesteron kanda taşınırken, adrenal bezden salgılanan progesteronun önemli bir kısmı, glukokortikoid ve androjenlere dönüştürülür (28). Gebelik oluşumu ve devamında, en önemli faktörlerden bir tanesi progesteron hormonudur. Preparat olarak ilk defa 1935 de sentezlenmiştir. Çeşitli jinekolojik patolojilerin tedavisinde, kontraseptif yöntem olarak ve yardımcı üreme tekniklerinde yaygın olarak kullanılmıştır. İmmünolojik faktörler, myometrium kontraksiyonu, luteal ve nöroendokrin yetmezlik nedeniyle, gebelik oluşumu ve devamının riskli olduğu durumlarda, etkili bir tedavi imkanı sunmaktadır (29).

Ovulasyon, overlerden olgun bir yumurtanın salınması demektir. Ovulasyon sonrası, yumurtalık progesteron hormonunu üretir. Menstrüasyonun başlangıç gününden önceki, 12-16 gün boyunca progesteron, döllenmiş bir yumurtanın implantasyonu ve beslenmesi için endometriumu en uygun hale getirir. Düzenli bir menstruel siklus, düzenli ovulasyona işaret eder. 24 ila 34 günlük bir döngü sürecinde, genellikle yumurtlama meydana gelir. Düzensiz adet görme veya hiç adet görmeme, muhtemelen anovulasyona veya oligoovulasyona işaret etmektedir (10).

Progesteronun, gebeliğin ilk haftalarında, üretim yeri korpus luteumdur. Dokuzuncu gebelik haftasına kadar korpus luteum, sonrasında trofoblastlar progesteron üretimini destekler. Onikinci gebelik haftasından itibaren en büyük kaynağı trofoblastlardır. Yani plasenta tarafından üretilir. Korpus luteum yokluğu, tekrarlayan düşük vakalarının %35 inden sorumlu tutulmaktadır. Progesteronun, fallop tüplerinde siliyar aktivite ve hareketlilik üzerine olumsuz ,implantasyon öncesi endometrial olgunlaşma ve uterus vaskülarizasyonu üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. T lenfosit aracılı doku reaksiyonunu engeller. Maternal ve fetal kompartmanlar arasında ana temas alanlarında tokolitik ve immunsupresif etkilerinin olduğu düşünülüyor (28).

Oral, rektal, intramuskuler, ve vajinal yollar progesteron preparatlarının başlıca kullanım yollarıdır. Oral uygulama karaciğerden ilk geçiş etkisine uğradığından, luteal destek için etkinliği sınırlı kalır. İntramuskuler ve vajinal yollar ilk geçiş etkisine uğramaz ve endometriumda daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Serum konsantrasyonları ise intramuskuler uygulamada, vajinal uygulamaya göre daha yüksek izlenir. Her iki uygulamada da benzer gebelik oranları izlenmiştir. İntramuskuler uygulama ağrı olması ve uygulamada zorluk nedeniyle hastalar tarafından daha az tercih edilir. Steril abselere ve dermatit gibi durumlara yolçabilir (30).

Mikronize progesteron, vücudumuzda üretilen progesterona benzeyen doğal bir progesterondur. Oral kapsül, vajinal jel veya vajinal supozituar formları mevcuttur (31).

İn vitro fertilizasyon (IVF) sikluslarında, luteal faz defekti oluşabilir. Yapılan çalışmalar, luteal faz desteği (LPS) verilmediği durumda, gebelik oluşumunun

olumsuz yönde etkilendiğini göstermiştir. Luteal faz desteğinin eksikliğinde erken luteolizis, kısa luteal faz ve erken kanama meydana gelir. İmplantasyon ve erken evre gebelik gelişimi için progesteron önemli bir gerekliliktir. Progesteron sayesinde endometriyum sekretuar hale gelir, stromal vaskülarite artar, böylece endometriyum hem yapısal hem de fonksiyonel olarak, implantasyon için hazır hale gelir (32).

Gebelikte, uterustaki progesteron düzeylerinin serumdaki seviyenin 10 katı olduğu bildirildiğinden, tedavi sırasında progesteron düzeyleri rutin olarak ölçülmemektedir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, serum progesteron konsantrasyonunun, implantasyon sırasında optimal canlı doğum oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33).

Özetle, progesteron gebelikte ve gebelik oluşumunda maternal immüitenin düzenlenmesinde, myometrial kontraksiyonların önlenmesinde, luteal faz desteğinde, erken doğum tehditinde ve tekrarlayan düşüklerde olumlu yönde etkiye sahiptir (29).

#### **2.4. Luteal Faz**

Normal bir siklus, sırasıyla foliküler faz, ovulasyon ve luteal fazdan oluşur. Foliküler fazda preovulatuvar folikül gelişimi sayesinde östrojen hakimiyeti ve endometrial proliferasyon gerçekleşir. Ovulasyonla birlikte oluşan korpus luteum tarafından, proliferasyonu inhibe eden ve endometrial reseptiviteyi belirleyen progesteron hormonu salgılanır (34). Progesteron hormonunun salgılandığı bu zaman aralığı luteal fazdır (35). Doğal üreme için olmazsa olmaz bu iki aşamanın da düzenli gerçekleşmesidir (34). Gebelik oluşmazsa, luteal fazın geç safhasında , progesteron seviyeleri düşer, menstruasyon meydana gelir (35).

Gebeliğin oluşumu ve devamı için gerekli olan progesteron hormonu, doğal siklularda, plasenta yeterli progesteron salgılamaya başlayana kadar korpus luteum tarafından salgılanır (36). Progesteron salınımını başlıca etkileyen hormon LH dir. Etkisini hücre içindeki CAMP üzerinden gösterir. FSH, PRL, prostaglandinler ve  $\beta$ -adrenerjik ajanlar da progesteron sekresyonunda önemli bir role sahiptirler. Granüloza hücrelerinden, FSH etkisiyle salgılanıp, progesteron sekresyonunu engelleyen aktivin ve yine aynı hücreler tarafından salgılanıp aktivini bağlayan follistatin gibi ara ürünler, progesteron etki mekanizmasında düzenleyici bir role sahiptir (37). Progesteron, LH kontrolü altında, pulsatil olarak salgılanır. Bu

pulsasyonlar mid luteal ve geç luteal fazda daha belirgindir. İmplantasyon gerçekleşirse, korpus luteumdan progesteron salgılanması, HCG bağımlı hale gelir. Progesteron seviyeleri daha da yükselir. İmplantasyon başarısız olursa, progesteron seviyeleri düşmeye başlar. Ovulasyondan sonraki 12-14 gün içinde mens kanaması başlar. Bu dönem luteal faz olarak adlandırılır. Progesteron seviyelerinin en yüksek olduğu günler, ovulasyondan sonraki 6. ve 8. günlerdir (36).

Korpus luteum, LH pulsasyonu etkisiyle, hemen sonrasında ovulasyon oluşmasıyla meydana gelir. LH dalgalanması sonucunda granüloza ve teka interna hücreleri sırasıyla granüloza-lutein ve teka-lutein hücrelerine dönüşür. Bu hücreler steroidojenik hücreler olup, immun sistem, endotelial hücre ve fibroblastlarla birlikte çalışır (38).

FSH ve LH, ön hipofizdeki gonadotrop hücrelerden salgılanarak over foliküllerini stimüle eder ve steroid hormon sentezini sağlar. LH teka hücrelerini uyarak kolesterol ve pregnonolondan androjenlerin üretimini sağlar. Androjenler de granuloza hücrelerine yayılarak, FSH etkisiyle aromataz enzimi sayesinde östrojenlere dönüştürülür. Artan östrojen seviyeleri, FSH üzerine negatif etki yaparken, 48 saatten uzun süren yüksek östrojen seviyeleri LH salınımını artırır. Dominant foliküldeki östrojen ve FSH etkileşimi, granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörlerini uyarır ve luteinizasyonla birlikte, progesteron üretimi başlar ve LH in ilk artışından 34-36 saat sonra ve pik seviyesinden 10-12 saat sonra olgun folikülde ovulasyon olur. Korpus luteumun erken gelişimindeki önemli bir olay da, teka interna kılcal damarlarının, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörlerin salgılanmasına yanıt olarak bazal membranı geçmesi ve granüloza tabakasının vaskülarize olmasıdır. Bu sayede büyük miktarlarda luteal hormon sistemik dolaşıma karışır. Folikülde kalan granüloza hücreleri, karakteristik sarı lutein pigmentine neden olan lipitleri almaya başlar. Kadınlarda ve diğer primatlarda korpus luteum tarafından steroid hormon üretimi, sürekli LH üretiminin varlığına bağlıdır. Konsepsiyon ve implantasyon meydana gelirse, gelişen blastosist insan koryonik gonadotropini (HCG) salgılar. Embriyo tarafından üretilen HCG'nin rolü korpus luteum ve salgılarını korumaktır. Plasental steroidogenezisin tahmini başlangıcı (luteoplasental kayma), 5. gebelik haftasında gerçekleşir (39).

Korpus luteum, erken gebelikte progesteron sayesinde endometrial farklılaşmayı sağlar. Feto-maternal alloimünizasyonda tolerans sağladığı düşünülen CD56-/CD16+, naturel kill hücrelerinin sayısı artar. Bu artışta, progesteronla birlikte, diğer steroid hormonlar da rol oynar. Ek olarak VEGF, IL-1B TNF-Alfa salgılanır. Bu ürünler progesteronun etki mekanizmasında önemlidir. Korpus luteum, plasenta tüm progesteron ihtiyacını karşılayana kadar progesteron salgılamaya devam eder(38). Geç foliküler fazda, progesteronun erken yükselmesi, erken lüteinizasyona neden olur, endometrial asenkronizasyonla implantasyon olumsuz etkilenir (40).

Endometriumdaki, glanduler epitel ve stromal tabakadaki farklılaşma, dolaşımdaki östrojen ve progesteron seviyesi ile ilişkilidir. Östrojen döngünün foliküler fazında, glandüler epitel ve stromal tabakada proliferasyonu sağlarken, progesteron etkin luteal fazın ilk yarısında proliferasyonda azalma olur (37). Endomeriumda sekretuar faz başlar, epitelde nidasyon ve implantasyonun oluşacağı koşullar gerçekleşir (41). Geç luteal fazda, epitelde proliferatif aktivite düşük kalırken, stromal elementlerdeki yüksek serum progesteron seviyeleri ile ilişkili, desidual değişikliklerle beraber, ikinci bir proliferasyon zirvesi görülür (37).

## **2.5.Luteal Faz Yetmezliği**

Luteal faz yetmezliği, luteal faz süresinin kısalması ve progesteron salgısının azalması ile birlikte, endometrial yanıtın azalması, oluşmaması veya bozulmuş bir endometrial yanıt durumu olarak tanımlanabilir (35).

Luteal faz yetmezliği tanısı için, hala güvenilir bir test olmamasından dolayı klinik açıdan tartışmalar önemini sürdürmektedir. Luteal faz yetmezliği ile ilişkili olduğu düşünülen durumlar, İnfertilite, ilk trimester düşükleri, adet öncesi lekelenmeler, anoreksiya, açlık, yeme bozuklukları, aşırı egzersiz, stres, obezite, polikistik over sendromu, endometriozis, ileri yaş, yetersiz tedavi edilen 21-hidroksilaz eksikliği, tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperprolaktinemi, gonadotropin salgılayan agonistlerle ovulasyon indüksiyonu, gonadotropin salgılayan agonist olmadan ovulasyon indüksiyonu, yardımcı üreme teknikleri, böbrek nakli, laktasyon ve doğum sonrası dönem olarak sıralanabilir (42).

Luteal faz ilk tanımlandığı zamanlar, klinik kısalmış luteal faz süresi, yetersiz bazal vücut artış hızı, 48 saatlik idrar pregnandiol atılımında azalma ve endometrial

biyopsideki yetersiz sekretuar değişim luteal faz yetmezliği tahmininde kullanıldı. Yine, menstruasyon öncesi leke şeklindeki kanama, infertilite ve tekrarlayan düşükler luteal faz yetmezliğinden şüphelendirir (34).

Ortalama luteal faz süresi 14 gündür. 11-17 gün arasında değişir. 9-11 günün altında bir süre kısa olarak kabul edilir. Ovulasyondan sonraki en yüksek progesteron seviyeleri, 6.ve 8. günler civarında görülür. 3 ng/ml üstündeki progesteron değeri ovulasyonun olduğunu gösterir (36). Luteal faz yetmezliğinin tanısında, azalmış serum progesteron seviyesi, progesteronun korpus luteumdan pulsatil salınımından dolayı sorun teşkil eder ve LH'nin hipofizden pulsatil salınımını yansıtır (34). Progesteronun pulsatil salınımından dolayı tek bir ölçümle luteal yetmezlik düşünmek doğru bir yaklaşım olmaz. Bu yüzden entegre progesteron ölçümleri önerilmiştir. 3 günlük progesteron ölçüm toplamı, 30 ng/ml nin altında olması, luteal faz yetmezliği için tanı kriteri olarak önerilmiş, fakat klinik olarak kanıtlanmamıştır. 48 saalik idrar pregnandiol ölçümü de, progesteron pulsatilitesinden etkilenmemek için önerilmiş olup, hala pratikte sık kullanılmamaktadır (34). Önceleri, luteal faz yetmezliği için altın standart olarak kabul edilen endometrial biyopsi işleminde de, son yapılan çalışmalarda geçerli bir tanı aracı olmaktan çıkmıştır (36). Endometrial biyopsi işleminde endometrial değişiklikler, bilinen luteal günün, iki günden fazla gerisinde kaldıysa luteal faz yetmezliği olarak kabul edilmiştir (34). Endometrial biyopsinin sadece erken-orta-geç luteal fazları ayırt ettiği kanıtlanmıştır (36).

## **2.6.Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo Transferinde Endometrial Hazırlık ve Luteal Faz Desteği**

DÇET döngülerinde, korpus luteum olmadığından, endojen bir progesteron kaynağı yoktur. Bu döngülerde, endometriumu proliferetmek için eksojen estradiol ve sekretuar endometriumu oluşturmak için de eksojen progesteron takviyesi yapılır (34).

DÇET döngülerinde, yapay ve doğal döngüler kullanılır.Doğal döngülerde farmakolojik müdahale olmadan döngü izlemi yapılırken, yapay döngülerde hormon replasman tedavisi yapılır.Yapay döngüler daha az izlem ve zamanlama açısından avantajlı, artan maliyet ve potansiyel zararları açısından dezavantajlıdır(43). Düşük

kaliteli çalışmalar, doğal siklusun yapay siklustan daha üstün olduğunu işaret ediyor (44).

Yapay döngüde kullanılan başlıca iki molekül, östrojen ve progesterondur. Yapılan çalışmalarda, endometrium hazırlanmasında serum östrojen seviyelerinin siklus sonuçları üzerine etkisi izlenmese de, progesteron için aynı şeyi söyleyemeyiz (45). Yapay döngülerde, doğal döngüyü taklit edebilmek için 2 hafta östrojen takviyesi yapılırken, 5-7 günlük takviyenin de yeterli olduğu söylenmektedir. Östrojen takviyesi gerekirse, uzatılabilir. Oral, vajinal ve transdermal kullanım yolları mevcuttur(43). Günlük 6 mg sabit doz veya 6-10 gün içinde, 2mg dan 15mg seviyesine kadar doz artırarak, estradiol takviyesi uygulanabilir. Sabit doz rejimi foliküler büyümeyi ve erken ovulasyonu önlerken, doz arttırarak takviye fizyolojik takviyeyi amaçlar. Estradiol takviyesi 36 gün kadar yapılabilir (18). Doğal ve sentetik preparatları mevcut olup, yapılan çalışmalarda, tipi ve kullanım yolunun DÇET lerin başarısı üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Östrojen takviyesi sırasında, endometriyal kalınlığı ölçmek ve progesteron takviyesine başlamadan önce yumurtlama öncesi folikül, korpus luteum veya luteinize endometriyum varlığını dışlamak için ultrason taraması genellikle planlanır. İmplantasyon için optimal endometriyal kalınlığın 9 ila 14 mm arasında olduğu düşünülmekte olup, 7 mm altı kalınlık başarısızlıkla ilişkilendirilmiştir (43).

DÇET de, progesteronun serumdaki seviyesi, tedavi başarısı ile ilişkilidir. Progesteron endometriumu luteal fazda dört günlük bir zaman aralığında sekretuar ve reseptif hale getirir. Bu zaman aralığından önce ya da sonra transfer edilen embriyolar, implantasyonu engelleyen asenkronize bir endometriumla karşı karşıya kalır. Bu zaman aralığına implantasyon penceresi denir. Serum progesteron seviyesi bu aralıkta pik yapar. Yardımcı üreme tekniklerinde endometrial reseptivitenin bir göstergesidir. Progesteronun foliküler fazda yüksek izlenmesi erken lüteinizasyon ve endometrial asenkroniyi işaret eder. Luteal fazdaki tek progesteron ölçümünün, 10ng/ml altında olması luteal faz eksikliğini işaret eder. Bu durumun kısırlık ve tekrarlayan düşüklerle ilişkisi gösterilmiştir (46).

Progesteron vajinal, intramuskuler, rektal, oral ve subkutan olarak uygulanabilir. En çok tercih edilen yol vajinal yol olup, son zamanlarda subkutan yol da sık olarak

tercih edilmeye başlanmıştır. Progesteronun en önemli özelliği, farmakokinetiğinin uygulama yoluna bağlı olması ve serum düzeylerinin günlük değişmesidir (45). Oral progesteronun biyoyararlanımı %10 altındadır. İntramuskuler uygulamalar ise, lokal ağrı, uygulama zorluğu, abse oluşumu ve akut eozinofilik pnömoni gibi durumlara yol açabilir. Bu nedenlerle gün geçtikçe daha az tercih sebebi olmaktadır (47). Vajinal kullanım, diğer kullanımlardan farklı olarak uterin ilk geçiş etkisine sahiptir (44). Değişken serum düzeylerine rağmen serum progesteron seviyelerinin 9-10 ng/ml altında olması kötü döngü sonuçları için sebep olarak gösterilmiştir (45).

Yapay siklularda, embriyo transferi 3. Gün embriyolar için progesteron tedavisinin 3. Veya 4. Günü, 5.gün embriyolar için 5. ve 6. Gün yapılmalıdır. Gerçek doğal siklularda 3. Gün embriyo için LH surge+4 gün, 5. Gün embriyo için LH surge+6 gün transfer yapılmalıdır. Modifiye doğal siklularda ise 3. Gün embriyo için hCG+5 gün , 5. Gün embriyo için Hcg+7 gün yapılır. (44). Mevcut kanıtlar DÇET de embriyo transferinin progesteron uygulamasının 5. gününden çok 6. veya 7. günde tercih edildiğini göstermektedir (18).

Progesteron dozları için, günlük kas içi 50 mg, subkutan 25 mg ve 600 mg mikronize vajinal progesteronun eşit etkili olduğu düşünülmektedir. Oral sentetik bir progesteron olan didrogesteronun da, en az vajinal ve intramuskuler progesteron kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Progesteron uygulamasının, ilk gebelik testine kadar, devam edilmesi yönünde tavsiyeler mevcuttur. İlerleyen haftalarda, progesteron tedavisinin, gebelik başarısı üzerine olumlu etkileri olmadığı belirtilse de, klinisyenler progesteron takviyesini 8-10 haftaya kadar devam etme eğilimindedir (48).

### **3.MATERYAL VE YÖNTEMLER**

#### **3.1.Çalışma Tasarımı**

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olup, 2023 temmuz ayı ile 2023 ağustos aylarında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezinde (Samsun,Türkiye) yapılmıştır. 2021 aralık - 2023 nisan tarih aralığında, kliniğimize başvurmuş, infertilite tanısı almış, HRT- DÇET uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma, Ondokuzmayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından 2023000234-1 nolu başvuru numarası ile onaylanmıştır.

#### **3.2.Hasta Grubu**

Çalışmaya, 18-42 yaş aralığındaki HRT-DÇET siklusları dahil edilmiştir. Uterin anomali, kaviteyi bozan fibroidler ve hidrosalpenks olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda, transfer öncesi minimum progesteron düzeyleri için eşik değer ortalama olarak 10 ng/ml olarak alındığından, 10 ng/ml düzeyi çalışmamızda minimum eşik değer olarak kabul edildi.10 ng/ml değerinin altı, 10 ng/ml-30 ng/ml aralığı ve 30ng/ml üstü olarak hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasındaki gebelik sonuçları incelendi.

Çalışmaya, retrospektif olarak 167 tane HRT-DÇET uygulanmış hasta dahil edildi. Hastaların mevcut verilerine göre yaş, vücut ağırlığı, VKİ, FSH seviyesi, transfer günü kandaki östradiol düzeyi, endometrial kalınlık, önceki IVF girişim sayısı, embriyo transfer günü, infertilite nedenleri, transfer günü kandaki progesteron düzeyi, kandaki beta HCG pozitifliği, klinik gebelik, devam eden gebelik, gebelik kaybı oranları gibi veriler incelendi.

Primer sonlanım noktası, devam eden gebelikler olarak belirlenmiştir. Devam eden gebelikler, 12w ve üstü olan gebelikler olarak tanımlanmıştır. Sekonder sonlanım noktası ise, klinik gebelikler, gebelik kaybı ve kanda beta-HCG pozitifliği olarak belirlenmiştir. Klinik gebelik, transvajinal USG de gestasyonel kese izlenmesi olarak tanımlanmıştır. Gebelik kaybı, kanda beta HCG pozitifliği tespit edilenlerin gebeliğinin sonlanması olarak tanımlandı. Beta HCG pozitifliği ise beta HCG nin kandaki seviyesinin 10 mIU/ml un üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmıştır.

### **3.3. Endometrial Hazırlık**

Endometrial hazırlık için, siklusun 2. gününden itibaren estradiol 2 mg tb (Estrofem; NovoNordisk, Danimarka) 4 gün süreyle günlük 4 mg(2\*1 tb ), sonrasında 6 gün günlük 6 mg(3\*1 tb ) şeklinde oral olarak verilmiştir. Siklusun 12. günü transvajinal USG eşliğinde endometrial kalınlık 7 mm ve üzerinde trilaminar görünümde olanlara günlük progesteron 25 mg sc 2\*1 (Prolutex ;AngeliniPharma, İspanya) başlanmıştır. 3. gün embriyolara 4 gün , 4. Gün embriyolara 5gün, 5.gün embriyolara 6 gün progesteron takviyesi yapılmıştır. Progesteron tedavisinin 4., 5. ve 6. günlerinde embriyo transferi yapılmıştır. Transfer günü transferden 4-5 saat önce serum progesteron seviyeleri ölçülmüştür. Estradiol ve progesteron takviyesi gebelik elde edilenlerde 10. haftaya kadar devam edilmiştir.

### **3.4.Embriyo Transfer Tekniği**

Progesteron tedavisinin 4. günü, 5. günü ve 6. günlerinde donmuş çözülmüş embriyo transferi yapılmıştır. Transferler anestezi olmadan, abdominal ultrasonografi eşliğinde, mevzuata uygun şekilde 1 ya da 2 embriyo olacak şekilde yapılmıştır. 3., 4. ve 5.gün embriyoları transfer edilmiştir.DÇET de kullanılan tüm embriyolar için vitrifikasyon yöntemi kullanıldı.

### **3.5.Serum Progesteron Analizi**

Transferden 5 saat önce hastanın antekubital bölgesinden 5 ml venöz tam kan alındıktan sonra, 3000 xg de 10 dakika santrifüj edilerek(Shimadzu UV160A, S. No:28\*\*6648, Japan) serum örneği elde edilmiştir. Serum progesteron konsantrasyonları, Roche Hitachi Cobas 8000 cihazı kullanılarak ticari olarak üretilmiş, Elecsys Progesteron III kiti (Roche Diagnostics GmbH, Cobas Ref.No.07092539190) kullanılarak elektrokemilüminesans immunoassay(ECLIA) yöntemi ile çalışılmıştır. Testin ölçüm aralığı 0,159-191 nmol/l ya da0,05-60 ng/ml olarak verilmiştir. Yüksek progesteron değerlerinde dilüsyonla tekrar çalışılmıştır.

### **3.6.İstatistiksel Analiz**

Bu araştırmada, elde edilen verilerin analizinde çeşitli istatistiksel testler kullanılmıştır. Araştırmanın hipotezlerini test etmek için uygun olan istatistiksel

yöntemler belirlenmiştir. Bu testlerin yorumlanması ve uygulanması, SPSS v21 lisanslı yazılım kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Veri setindeki değerlerin dağılımını ve merkezi eğilimini belirlemek için ortalama ve standart sapma gibi merkezi eğilim ölçüleri kullanılmıştır. Ortalama, veri setindeki tüm değerlerin toplamının veri sayısına bölünmesiyle elde edilen bir ölçüdür. Standart sapma ise, veri setindeki değerlerin ortalamadan ne kadar yayıldığını gösterir.

Chi-square testi ve Continuity Correction, nominal (isimlendirilmiş) veya kategorik veriler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır. Fisher's Exact Test, beklenen frekansların düşük olduğu durumlarda, iki nominal değişken arasındaki ilişkiyi test etmek için kullanılan bir testtir.

Mann-Whitney U testi ise, iki bağımsız örneklemden elde edilen verilerin dağılımını ve merkezi eğilimlerini karşılaştırmak için kullanılmıştır. Bu test, verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda, iki grup arasındaki farklılıkları belirlemek için tercih edilir.

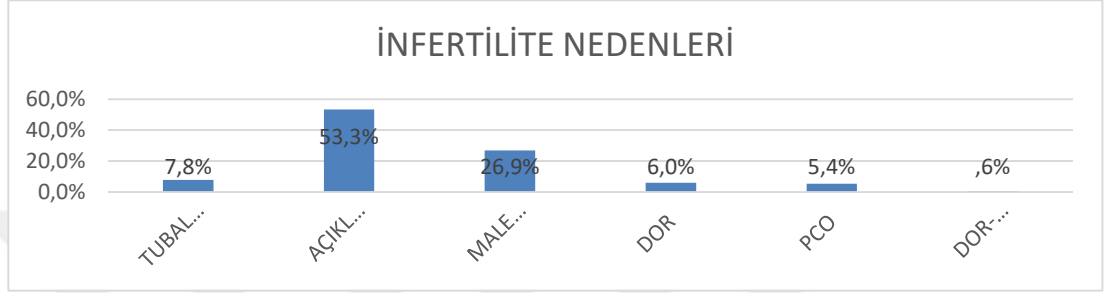
Chi-Square Uygunluk testi, bir örneklemin bir popülasyonu temsil edip etmediğini belirlemek için kullanılmıştır. İki Oran testi ise, iki orantı arasında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için kullanılmıştır.

Klinik gebelik olasılığını tahmin etmek amacıyla, binary logistik regresyon modeli kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Modelin uyum istatistikleri, katsayılar ve odds oranları detaylı bir şekilde incelendi.

Kullanılan her bir testin sonucunda elde edilen p-değerleri, test edilen hipotezlerin geçerliliğini belirlemek için kullanılmıştır. P-değerleri, genellikle 0.05 alfa seviyesi ile karşılaştırılmış ve bu değerden düşük p-değerler, hipotezin reddedilmesine yol açmıştır, yani bu durum test edilen değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 167 tane HRT-DÇET yapılan hasta dahil edildi. Hastaları progesteron eşiğine göre  $<10$  ng/ml(n=31),  $10\text{ng/ml} \leq (n=64) \leq 30\text{ng/ml}$ ,  $>30$  ng/ml (n=72) , şeklinde 3 gruba ve aynı zamanda  $<10$  ng/ml(n=31) ve  $\geq 10$  ng/ml (n=136) olacak şekilde 2 gruba ayrılarak İncelendi. Hastalarımız arasında en çok infertilite nedenini, açıklanamayan grup %53,3 ile oluşturuyordu (Grafik 1.).



**Grafik 1.** Tüm hastalardaki infertilite nedenlerinin oransal seviyeleri

**Tablo 2.** Hastaların progesteron seviyelerine göre demografik özellikleri

|                                             | Progesteron<br><10 ng/ml (n=31) | Progesteron<br>≥10 ng/ml (n=136) | P<br>Değeri |
|---------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------|
|                                             | Ortalama±SD                     | Ortalama±SD                      |             |
| Yaş                                         | 31,39± 4,96                     | 32,38±5,09                       | 0,36        |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )                    | 26,74±5,03                      | 25,49±4,74                       | 0,19        |
| Vücut Ağırlığı(kg)                          | 71,1±15,9                       | 66,8±13,4                        | 0,28        |
| E.K.(mm)                                    | 9,9±1,19                        | 8,98±1,27                        | 0,39        |
| FSH(mIU/ml)                                 | 5,53±2,87                       | 6,56±7,32                        | 0,97        |
| Transfer günü estradiol<br>seviyesi (pg/ml) | 259±152                         | 296±128                          | 0,06        |
| Önceki IVF Girişim<br>Sayısı                | 2,19±1,01                       | 2,47±1,41                        | 0,51        |
| İnfertilite Nedeni                          |                                 |                                  |             |
| Tubal Faktör                                | n:1 (%3,2)                      | n:12(%8,8)                       | 0,4         |
| Açıklanamayan                               | n: 17(%54,9)                    | n:72(%52,9)                      |             |
| Male Faktör                                 | n:8(%25,8)                      | n:37(%27,2)                      |             |
| PCO                                         | n:4(%12,9)                      | n:6(%4,4)                        |             |
| DOR                                         | n:1(%3,2)                       | n:8(%5,9)                        |             |
| DOR-Male Faktör                             | n: 0(%0)                        | n:1(%0,8)                        |             |
| 3.Gün Embriyosu                             | n:5(%16,1)                      | n:14(%10,3)                      | 0,79        |
| 4. Gün Embriyosu                            | n:2(%6,5)                       | n: 13(%9,5)                      |             |
| 5. Gün Embriyosu                            | n:24(%77,4)                     | n:109(%80,2)                     |             |
| Transfer Edilen<br>Embriyo Sayısı           | 1                               | n:21(%67,8)                      | 0,147       |
|                                             | 2                               | n:10(%32,2)                      |             |

VKİ:Vücut Kitle İndeksi, E.K.:Endometrium Kalınlığı, IVF:İn Vitro Fertilizasyon, PCO:Polikistik Over Sendromu, DOR:Düşük Over Rezervi, SD:Standart Sapma, n:Hasta Sayısı

Progesteron seviyesine göre, demografik verilerdeki tüm parametrelerde, P değerleri 0.05 in üstünde olup, anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Hastaların P4 değeri <10ng/ml yaş ortalaması 31,39,  $\geq 10$ ng/ml yaş ortalaması 32,38 dir.VKİ ise P4 değeri <10 ng/ml ortalama 26,74 kg/m<sup>2</sup>, P4 değeri  $\geq 10$  ng/ml ise 25,49 kg/m<sup>2</sup> dir (Tablo 2.).

Yaptığımız korelasyon analizlerinde, vücut ağırlığı ile kan progesteron düzeyi arasında, negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu %95 güven düzeyinde söylenebilir ( $r=-0,170$   $p=0,028<0,05$ ). Yaş ile kan progesteron düzeyi arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olup anlamlı değildir ( $r=-0,062$   $p=0,423>0,05$ ).

104 hastaya 1 embriyo transferi yapılmış olup, klinik gebelik başarı oranı %30(n:31), 63 hastaya 2 embriyo transferi yapılmış olup, klinik gebelik başarı oranı %19(n:12)dur. 2 embriyo transferi yapılan hastalarda klinik gebelik oranının düştüğü gözlenmiştir.  $X^2(1,846,P=0,147>0,05)$  olduğundan klinik gebelik oranındaki değişiklik anlamlı değildir.

Transfer edilen 3. Gün embriyo sayısı 19 olup, klinik gebelik oranı %5 (n:1) dir. 4. gün embriyo sayısı ise 15 olup, klinik gebelik oranı %27(n:4) dir. 5. gün embriyo sayısı 133 olup, klinik gebelik oranı %29 (n:38) dur. 4.ve 5. gün embriyolarında başarı oranı daha yüksek olup,  $X^2(P=0,78>0,05)$  olduğundan anlamlı değildir.

**Tablo 3.** Transfer günü , serum P4 düzeyi seviyelerine göre düzeltilmiş reprodüktif sonuçlar

| P4 Değeri ng/ml                        | Kanda beta HCG pozitifliği | P değeri | Klinik Gebelik | P değeri | Devam Eden Gebelik | P değeri | Gebelik Kaybı | P değeri |
|----------------------------------------|----------------------------|----------|----------------|----------|--------------------|----------|---------------|----------|
| A: < 10(n:31)                          | 5(%16,1)                   | 0,03     | 4(%12,9)       | 0,02     | 0(%0)              | 0,01     | 5(%100)       | 0,01     |
| B:10-30 arası (n:64)                   | 22(%34,4)                  |          | 19(%29,7)      |          | 15(%23,4)          |          | 7(%31,8)      |          |
| C: >30 (n:72)                          | 24(%33,3)                  |          | 21(%29,2)      |          | 14(%19,4)          |          | 10(%41,7)     |          |
| A ile B+C grupları arası karşılaştırma |                            | 0,02     |                | 0,02     |                    | 0,01     |               | 0,01     |
| B ile C grupları arası karşılaştırma   |                            | 0,90     |                | 0,95     |                    | 0,58     |               | 0,49     |
| Gebelik Oranları (n:167)               | 51(%30,4)                  |          | 44(%26,3)      |          | 29(%17,3)          |          | 22(%43,1)     |          |

P4:Progesteron, HCG:Human Koryonik Gonadotropin, n:Hasta Sayısı

Toplam 167 hastamızdan %30,4 kanda beta HCG pozitifliği , %26,3 klinik gebelik ve %17,3 devam eden gebelik oranları elde edilmiştir.Hastalarımızı P4 değerlerine göre gruplara ayırdığımızda, 10 ng/ml P4 seviyesinin altındaki 31 hastada, %16,1 kanda beta HCG pozitifliği, %12,9 klinik gebelik oluşup, gebeliklerin hepsinin kayıpla sonlandığını ve devam eden gebeliğimizin olmadığını görüyoruz.

P4 değeri 10-30 ng/ml arası grupta ise 64 hastada, %34,4 kanda beta HCG pozitifliği, %29,7 klinik gebelik, %23,4 ise devam eden gebelik oranlarına ulaştığımızı görüyoruz. Gebelik kaybımız ise, %31,8 oranında izleniyor. P4 değeri 30 ng/ml üzeri 72 hastamızda kanda beta HCG pozitifliği oranı %33,3, klinik gebelik oranı %29,2 , devam eden gebelik oranı ise %19,4 izleniyor. Gebelik kaybımız ise %41,7 olarak sonuçlanıyor. Grupları karşılaştırdığımızda P4 değeri 10 ng/ml üzerinde anlamlı olarak gebelik sonuçları üzerine olumlu etki yapıyor. Kanda beta HCG pozitifliği ve klinik gebelikler için p değeri 0,02 , devam eden gebelik ve gebelik kaybı için p değeri 0,01 olarak çıkıyor. P değerleri 0,05 altında anlamlı olduğundan sonuçlarımız arasındaki fark anlamlıdır. P4 değeri 10-30 ng/ml arası ile 30 ng/ml üzeri hasta grubunu, gebelik başarısı açısından karşılaştırdığımızda, kanda beta HCG pozitifliği, klinik gebelik, devam eden gebelik ve gebelik kaybı için P değerleri

sırasıyla 0,9-0,95-0,58-0,49 olup, gebelik sonuçları açısından anlamlı bir fark yoktur. Yani, p değerleri 0,05 in üstünde olduğundan, 30 ng/ml üzeri P4 değerlerinde, gebelik oranlarında anlamlı bir değişiklik izlenmemektedir(Tablo 3).

**Tablo 4.** Klinik gebeliğin, bağımsız prediktörlerinin tespiti için lojistik regresyon analizi (n=167)

|                                          | Odds ratio (95% CI) | P değeri |
|------------------------------------------|---------------------|----------|
| Yaş(30 yaş üstü-30 yaş altı)             | 0,818(0,128-5,215)  | 0,832    |
| Transfer günü p4 seviyesi (ng/ml)        | 1,016(0,982-1,051)  | 0,357    |
| Transfer günü E2 seviyesi (pg/ml)        | 1,003(0,996-1,010)  | 0,417    |
| FSH seviyesi (mIU/ml)                    | 0,954(0,837-1,089)  | 0,486    |
| Endometrial Kalınlık (mm)                | 1,197(0,610-2,349)  | 0,601    |
| Önceki IVF girişim sayısı                | 0,954(0,430-2,115)  | 0,908    |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,981(0,656-1,467)  | 0,927    |
| Vücut Ağırlığı (kg)                      | 1,008(0,869-1,171)  | 0,913    |

P4:Progesteron, E2:Estradiol, FSH:Folikül Stimulan Hormon, IVF:In Vitro Fertilizasyon, HCG:Human Koryonik Gonadotropin

30 yaş üstünde, 30 yaş altı grubuna göre klinik gebelik durumu %18,2 azalmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,832>0,05).Transfer günü progesteron düzeyi arttıkça, klinik gebelik durumu %1,6 artmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,357>0,05).Transfer günü estradiol düzeyi arttıkça, klinik gebelik durumu %0,3 artmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,417>0,05). FSH düzeyi arttıkça, klinik gebelik durumu %4,6 azalmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,486>0,05).Önceki IVF girişim sayısı arttıkça, klinik gebelik durumu %4,6 azalmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,908>0,05). Endometrial kalınlık arttıkça, klinik gebelik durumu %19,7 artmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,601>0,05).Vücut ağırlığı arttıkça, klinik gebelik durumu %0,8 artmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,913>0,05).Vücut kitle indeksi arttıkça, klinik gebelik durumu %1,9 azalmakta olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,927>0,05). (Tablo 4)

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamız, DÇET öncesinde ölçülen yüksek serum progesteron seviyelerinin, gebelik başarısı ile pozitif korelasyon ilişkisi içinde olduğunu göstermektedir. İlk olarak, 2016 da yapılan prospektif bir çalışmada 9,2 ng/ml nin altındaki serum progesteron seviyelerinde, devam eden gebelik oranlarının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (49). Bu da, çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir. Bu çalışmanın, bizim çalışmamızdan farkı, seçilmiş popülasyonun, oosit donasyonu olan taze ve dondurulmuş çözülmüş döngülerden oluşması ve prospektif olmasıdır. İki çalışmada da progesteron seviyeleri transfer günü ölçülmüştür. Yine 2017 yılında, Labarta ve arkadaşları, bu sefer kendi oositi kullanılan hastalarla benzer prospektif bir çalışma yapmış. Eşik değer 8,8 ng/ml olarak belirlenmiş. Bu çalışmada da transfer günü ölçülen düşük serum progesteron seviyesi, gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemiştir (50). 2020 de yapılan retrospektif bir çalışmada DÇET döngülerinde, transferden bir gün önce serum progesteron seviyesi için eşik değer 10,6 ng/ml olarak belirlenmiş ve yüksek serum progesteron seviyelerinin gebelik başarısı üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (33). 2019 yılında yapılmış retrospektif bir çalışmada, DÇET gününde ölçülen progesteron seviyelerinin, canlı doğum oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (51). Yapılan çalışmaların ortak sonucu, yüksek serum progesteron seviyelerinin olumlu gebelik sonuçları ile pozitif korelasyonudur. Bu sonuçlar, yaptığımız çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir. Bu çalışmaların ortak yönü, hepsinde MVP desteği kullanılmış olmasıdır. Biz ise, çalışmamızda Psc desteği kullandık.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, daha yüksek oranda klinik gebelik, devam eden gebelik, canlı doğum ve daha düşük oranda abortus için progesteron seviyesinin minimum 10 ng/ml seviyesinde olması gerektiği yönünde tespitlerde bulunulmuştur. Bu meta-analizde, 10 ng/ml değerinin altındaki progesteron değerlerinde, belirlenen eşik değer üstündeki progesteron seviyelerinde daha fazla klinik gebelik, devam eden gebelik, canlı doğum oranı ve daha az düşük oranı gözlenmiştir. Eşik değerleri arttıkça etkisizlik çizgisine kayma olduğu gözlenmiştir. 30 ng/ml üzerinde, belirlenen eşik değer üzerinde, gebelik üzerine olumlu ya da olumsuz etkiler tam olarak net değildir(46).Bizim çalışmamızda da, 10 ng/ml değerinin altında gebelik başarı oranlarının çok düşük olduğu, 10-30 ng/ml değer aralığında gebelik başarı

oranlarının arttığı görülmüştür. 30 ng/ml değerinin üzerindeki progesteron seviyesindeki hastalar ile 10-30 ng/ml aralığındaki hastaların gebelik başarıları oranları benzer bulunmuştur. Yani, 30 ng/ml üzerindeki progesteron seviyelerinin gebelik başarıları üzerine olumlu etkilerinde artış olmamıştır. Bu metaanaliz, çalışmamızı destekler niteliktedir.

İmplantasyondan önceki, 10 ile 20 ng / ml arasındaki seviyelerin korunması, öploid embriyo kullanılan DÇET döngülerinde, gebelik oranlarını en üst düzeye çıkarır (52).DÇET de, serum progesteron konsantrasyonlarının dikkatli bir şekilde izlenip, optimal aralıkta tutulması gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir (53). Bu çalışmalardan anladığımız kadarıyla, belli bir seviyenin üstündeki serum progesteron seviyeleri, gebelik üzerine olumsuz etki yapabilir ya da etkisiz olabilir.

Anlattığımız çalışmalar, bize minimum bir eşik progesteron seviyesinin olması gerektiği ve bu seviyenin altındaki progesteron seviyelerinde ek bir kurtarma kürü yapılması gerektiği yönünde sonuçlar göstermektedir.DÇET de, optimal progesteron eşiği konusunda, net bir fikir birliği olmamasına rağmen, en çok kabul gören referans değerlerinden biri 10 ng/ml civarındadır, bu değer serum P4 seviyelerine göre, embriyo transferinin ertelenip ertelenmeyeceğine karar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır (49). Biz de bu yüzden, çalışmamızda optimal tedavi için, minimum eşik değeri 10 ng/ml olarak belirledik.

2020 yılında yapılan prospektif bir çalışmada, ilk olarak, öploid DÇET den bir gün önceki serum progesteron düzeyini ölçüp, 10,6 ng/ml altındaki progesteron düzeyindeki hastalara günlük 25 mg subkutan progesteron uygulamışlar. Kurtarma kürü uyguladıkları hastalardan, transfer günü progesteron seviyesinin 10,6 ng/ml üstünde ölçtükleri hastalarla, 10,6 ng/ml üstündeki kür almamış olan hastalarda benzer gebelik başarıları sonuçları izlenmiştir. Bu hastalarda, rutinde günlük 600 mg MVP uygulanmıştır.Bu, bireyselleştirilmiş LPD nin gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğini gösteren ilk çalışmadır(54). Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada, preimplantasyon genetik test için yapılan DÇET de 2\*400 mg MVP uygulanan hastalarda tedavinin 2. Gününde progesteron seviyesi 11 ng/ml seviyesinin altında olan hastaların bir kısmına Psc 25 mg, bir kısmına da oral 3\*10 mg oral didrogesteron kurtarma kürü uygulanmış. 11 ng/ml üzerindeki değerlerde

2\*400 mg MVP tedavisi devam etmiş. Takviye yapılan gruplarda, daha iyi üreme sonuçları izlenmiştir (55). Bu çalışmanın özelliği, progesteron tedavisinin başında kurtarma tedavisi imkanı sunmasıdır. Bunun yapılmasındaki amaç ise, endometrial reseptivitenin optimize edilmesidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yapay bir döngüde, progesteron için 9,2 ng/ml eşik değeri belirlenmiş olup, transfer gününde 9,2 ng/ml değerinin altındaki progesteron seviyelerinde günlük 2\*400 mg MVP takviyesine sc 25 mg progesteron ilavesi yapıldığında, ilave yapılan grup ile yüksek progesteron seviyesindeki grup arasında benzer sonuçlar bulunmuştur. 9,2 ng/ml altındaki değerlerde takviye yapılmayan grupta ise gebelik başarısında önemli derecede düşüş yaşanmıştır (56). Bu çalışmanın özelliği, eşik değerin altındaki kurtarma yapılan grubun, kontrol grubunun olmasıdır. Bu yıl içinde yapılmış olan retrospektif bir çalışmada, DÇET döngüsünde 8,8 ng/ml eşik değerin altındaki gruba 2\*400 mg MVP takviyesine ek olarak, 3\*10 mg didrogesteron eklenmiş olup, gebelik sonuçları 8.8 ng/ml üzerindeki grupla benzer bulunmuştur (57). Geçtiğimiz yıllar içinde yapılan retrospektif bir çalışmada, DÇET döngüsünde transfer sabahı progesteron seviyesi 10 ng/ml altında olan hastalara günlük 3\*10 mg didrogesteron eklenmiş olup, bunun sonucunda, iki grup arasında gebelik sonuçları benzer bulunmuş (7). 2021 de yapılan bir çalışma da yine DÇET döngülerinde MVP+IMP uygulanan hastalarda transfer gününde 10 ng/ml altında progesteron seviyesinde olanlara günlük sc 25 mg progesteron takviyesi yapıldı. İki gün sonra kan örneklerinde 10 ng/ml üzerinde progesteron ölçülen grupla, kurtarma almayan grup arasında benzer gebelik sonuçları izlendi (58). 2023 yılında yapılan metaanalizde, devam eden gebelik ve canlı doğum oranları ile ilgili olarak, eşik değerin altında progesteron seviyesi ölçülen hastalara bir kurtarma dozu uygulandığında, yeterli progesteronu olan hastalar ile gebelik başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenmedi (59). Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada, vitriyifiye blastosist döngülerinde 2\*25 mg Psc uygulanan grupta, eşik değer olan 8,75 ng/ml nin altında progesteron değeri hiç izlenmemiş olup, 90mg progesteron vajinal jel verilen grupta %15 oranında 8,75 altında progesteron değeri izlenmiştir. Kurtarma protokolü uygulanan grupla diğer gruplar arasında gebelik sonuçları açısından anlamlı fark izlenmedi (60). Yine, Yaralı ve arkadaşlarının yaptığı DÇET döngülerinde, transferden bir gün önceki serum progesteron seviyeleri 8.75 ng/ml

altındaki hastalara günlük 25 mg sc progesteron takviyesi yapılmış olup, kurtarma yapılan grupta, diğer grupla benzer devam eden gebelik oranları tespit edilmiştir (61). Bu çalışmalardan anlaşıldığı kadarıyla, belli bir eşik değerinin altında kurtarma kürü yapmak olumlu üreme sonuçları açısından kaçınılmaz hale gelmiştir. Progesteron seviyesinde, son literatüre göre, transfer günü ya da önceki gün eşik progesteron değeri için 10 ng/ml kabul görmüştür (59).

Progesteron takviyesi intramuskuler, vajinal, oral, rektal ve son zamanlarda cilt altı kullanılır, Psc son teknolojiyle daha çözünebilir hale gelmiş olup, kullanımını günlük pratiğimizde gittikçe artmaktadır. Günümüzde çoğu doktor MVP ve IMP takviyesini tek tek veya kombine olarak kullanır(8). Yağ bazlı intramusküler progesteron (IMP), ağrı ve cilt altı abse gibi yan etkilere neden olur, uterin kontraksiyonu vajinal progesterondan daha iyi azaltır, bu da bağlanma işlemini takiben, embriyo yer değiştirme oranlarını azaltır, gebelik sonuçları olumlu etkilenir (62). Niyazi Turgut ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları retrospektif bir çalışmada, IMP ve Psc uygulanan yapay DÇET siklus hastaları arasında yapılan karşılaştırmada, gebelik sonuçları açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Bu çalışmada günlük 50 mg IMP ile günlük 2\*25 mg Psc karşılaştırıldı (8). Bizim çalışmamızda hastalara Psc uygulandı. Yapılan bir çalışmada DÇET döngüsünde, sadece MVP kullanan hastalarda gebelik sonuçları, sadece IMP veya MVP+üç günde bir IMP alan gruba göre daha başarısız bulunmuştur. IMP ve IMP ile desteklenen MVP grup arasında anlamlı bir fark yoktu (5). Progesteron preparatının en son geliştirilen formu olan Sulu Psc, maruziyet açısından biyolojik olarak IMP'ye eşdeğer görünmektedir (18).

Labarta ve arkadaşları, progesteron takviyesinde 2\*400 mg MVP kullanmış olup, %25 oranında eşik değerinin altında progesteron seviyesi ölçülmüş (49), yine bir çalışmada 2\*400 mg MVP kullanılmış olup, % 30 oranında eşik değerinin altında progesteron seviyesi ölçülmüştür (50). Budak ve arkadaşları 400 mg MVP kullanmış olup, %40 oranında eşik değerinin altında progesteron ölçülmüş (33). Yine bir çalışmada 3\*200 mg MVP uygulanmış olup %37 oranında, progesteron seviyesi eşik değerinin altında ölçülmüş (51). Biz ise çalışmamızda 2\*25mg Psc uyguladık. %18 oranında eşik değerinin altında progesteron seviyesi ölçüldü. Sadece Psc uygulamasının serum progesteron seviyelerinde, yüksek değerler elde edilmesini sağladığı görülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, 2\*400 mg MVP uygulanan hastalarda %42 oranında eşik değerin altında progesteron seviyesi ölçülmüştür (56). Yine yapılan bir çalışmada, 2\*400 mg MVP kullanılan çalışmada progesteron seviyesi %21 oranında eşik değerin altında kalmıştır(57). Alvarez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 3\*200 mg MVP uygulanmış olup, %41 oranında eşik değerin altında progesteron ölçülmüş olup, Psc 25 mg uygulanan 226 hastadan 222 sinin eşik değeri geçmiş olması, subkutan uygulamanın serum progesteron seviyelerine olumlu etkisini göstermektedir. Yine yapılan bir çalışmada, 2\*400 mg MVP uygulanan hastada %31 oranında eşik değer altında progesteron seviyesi elde edilmiştir. HRT altında, DÇET öncesi serum progesteron değerlerinin düşük olduğu durumlarda, vajinal progesteron ile Psc birlikte uygulanması yoluyla çok iyi seviyede gebelik sonuçları elde edilebilir (54). Bu incelediğimiz çalışmalarda, Psc ile birlikte çok daha yüksek seviyede progesteron değerlerine ulaşıldığını görüyoruz.

Yapılan bir çalışmada, vajinal progesteron ile daha düşük serum progesteron değeri elde edilmesine rağmen, IMP ile benzer üreme sonuçları elde edilmiştir. Vajinal uygulamada, daha düşük serum düzeyleri elde edilmesine rağmen, üreme sonuçlarının benzer çıkması endometrial progesteron düzeyinin önemli olduğunu gösteriyor (63). Yine yapılan bir çalışmada, vajinal jel ile yapılan tedaviler, IMP uygulanan hastalarla benzer üreme sonuçlarına ulaşmıştı. Başka bir çalışmada ise IMP ile takviye alan hastalarda daha başarılı üreme sonuçları elde edilmiştir (64). Yalnız bu çalışmada kullanılan günlük vajinal progesteron 200 mg iken, lightman ve arkadaşları günlük 600mg vajinal progesteron kullanmıştır. Biz ise progesteronu subkutan uyguladık.Kas içi progesteron içeren rejimlere göre, vitrifiye ısıtılmış blastosist transferi için sadece vajinal progesteron replasmanı, düşüklerin artmasına bağlı olarak devam eden gebeliğin azalmasına neden olur ve kaçınılmalıdır (65).

Yapılan bir çalışmada, MVP ile birlikte 3 günde bir IMP alan grupta, sadece MVP alanlara göre daha yüksek progesteron seviyeleri tanımlandı. Bununla birlikte, gebelik sonuçlarının farklılık gösterdiğine dair bir kanıt yoktu (66). Yakın zamandaki bir metaanalizde, taze IVF döngülerinde oral didrogesteronun, kapsül veya jel olarak uygulanan MVP'den önemli ölçüde daha yüksek devam eden gebelik oranı ve canlı doğum oranı ile ilişkili olduğunu belirledi, yenidoğan anomali oranları benzer bulunmuştur(67). Yapılan bir metaanalizde, didrogesteron (günlük 20-40 mg) ve

MVP(Günde 600-800 mg) verilen, HRT uygulanan taze ve donmuş sikluslarda gebelik oranları benzerlik gösteriyordu (68).

En çok tercih edilen tedavi şekli, MVP ve yetersiz dolaşım düzeyine sahip hastalar için bir tedavi rejimi olarak, kurtarma için Psc idi. Bu 2 yol hem sistemik hem de lokal etkiyi elde etmek açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda, kurtarma tedavisini aynı uygulama yolu ile yapmanın gebelik oranlarını düzeltmediği görülmüştür (59).

DÇET de, LPS nin farklı yollarını ve rejimlerini karşılaştıran çalışmalar, üstün sonuçlara sahip bir formülasyonu, kategorik olarak tanımlamakta başarısız olmuştur(46).

Yapılan bir çalışmada, yaş ile progesteron serum konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir.Yaşlı kadınlarda daha ince ve daha atrofik vajinal mukozası, vajinal progesteronun emiliminin artmasına neden olabilir ve bu bulguları açıklar. Aksine, vücut ağırlığının yapay olarak hazırlanmış siklusların serum progesteron konsantrasyonları üzerindeki etkisi henüz net değildir (69).Bizim çalışmamızda ise, yaşla progesteron seviyesi arasında zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuş olup, anlamlı değildir.

Yine yapılan bir çalışmada, intramüsküler progesteron kullanan 229 oosit alıcı döngüsü üzerinde, embriyo transferi günündeki serum progesteron konsantrasyonlarının, obez kadınlarda normal kilolulara kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda da, vücut ağırlığı ve progesteron seviyeleri arasında negatif yönde bir anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmuştur.

## 6. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada, 10 ng/ml üzeri progesteron seviyelerinin gebelik sonuçları üzerine olumlu etki yaptığı, 30 ng/ml üzerinde ise bu olumlu etkilerin daha fazla artmadığı izlenmiştir.Yani, progesteron seviyesinin 10 ng/ml ile 30 ng/ml arasında olmasının yeterli olduğu sonucuna vardık. Çalışmamız, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda progesteron düzeyinin 10 ng/ml eşik değerin üstünde tutulması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Progesteron seviyelerini 10 ng/ml değerinin üstünde tutmak için, transfer günü yada önceki gün progesteron moniterizasyonu yapıp, 10 ng/ml altındaki değerlerde kurtarma kürü yapılması, gebelik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir.



## 7.KAYNAKLAR

1. Bhuchitra Singh, M.D., M.P.H., M.S., Lauren Reschke, M.D., James Segars, M.D., Valerie L. Baker, M.D.. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril*. 2020 February ; 113(2): 252–257.
2. Qiao-hua He, Lu Wang, Lin-lin Liang, He-long Zhang, Cui-lian Zhang, Hangsheng Li & Shi-hong Cui (2016) Clinical outcomes of frozen-thawed single blastocyst transfer in patients requiring whole embryo freezing, *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 62:2, 133-138.
3. Robert F. Casper, M.D.a and Elena H. Yanushpolsky, M.D.b. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril* 2016;105: 867–72.
4. Robert F. Casper, M.D., F.R.C.S.(C.). Frozen embryo transfer: evidence-based markers for successful endometrial preparation. *Fertil Steril* 2020;113:248–51.
5. Kate Devine, M.D., Kevin S. Richter, Ph.D., Samad Jahandideh, Ph.D., Eric A. Widra, M.D., and Jeffrey L. McKeeby, M.D. Intramuscular progesterone optimizes live birth from programmed frozen embryo transfer: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2021;116:633-43.
6. Konstantinos Stavridis, M.B.Ch.B., Stavroula L. Kastora, Ph.D., Olga Triantafyllidou, Ph.D., Dimitrios Mavrelis, Ph.D., and Nikolaos Vlahos, Ph.D. Effectiveness of progesterone rescue in women presenting low circulating progesterone levels around the day of embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2023;119:954-63.
7. Jose Metello, Claudia Tomas, Pedro Ferreira, Samuel Santos-Ribeiro. The Addition of Dydrogesterone after Frozen Embryo Transfer in Hormonal Substituted Cycles with Low Progesterone Levels. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022;44(10):930–937.
8. Emre Niyazi Turgut, Fazilet Kübra Boynukalın, Meral Gültomruk, Zalihe Yarkiner, Mustafa Bahçeci. Comparison of intramuscular versus subcutaneous aqueous progesterone for luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Turk J Obstet Gynecol* 2020;17:240-246.
9. Sarama Saha, Partha Roy, Cynthia Corbitt and Sham S. Kakar, Application of Stem Cell Therapy for Infertility. *Cells* 2021, 10, 1613.
10. American Society for Reproductive Medicine. Infertility: An Overview. A Guide for Patients, Revised 2017.
11. Sandra Ann Carson, MD, Amanda N. Kallen, MD. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 July 06; 326(1): 65–76.
12. Santiago Brugo-Olmedo, Claudio Chillik, Susana Kopelman. Definition and causes of infertility. Review. *Reproductive BioMedicine Online* webpage 2000/027.
13. Recai PABUÇCU, Emre Göksan PABUÇCU, Fulya NASUHOĞLU ŞAHİN. Morphological Criteria Before Embryo Cryopreservation, Freezing Days, Post-Thawing Morphological Criteria and Effects of These Ratios on Pregnancy Outcomes. *TJRMS*. 2021;5(3):94-101.
14. Mary Elaine Graham, Angie Jelin, Alexander H. Hoon Jr, Anna Maria Wilms Floet, Eric Levey, Ernest M. Graham. Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes. 6 January 2022.

15. Emre Göksan PABUÇCU, Recai PABUÇCU. Taze Embriyo Transferi mi Yoksa Dondurulmuş Embriyo Transferi mi Tercih Edilmelidir? *tjrms*.2016-54243.
16. Mojtaba Rezazadeh Valojerdi & Poopak Eftekhari-Yazdi & Leila Karimian & Fatemeh Hassani & Bahar Movaghar. Vitrification versus slow freezing gives excellent survival, post warming embryo morphology and pregnancy outcomes for human cleaved embryos. *J Assist Reprod Genet* (2009) 26:347–354.
17. Reddy NS, Parimala C, Karuppusami R, Mangalraj AM, Kunjummen AT. Effect of long-term embryo cryopreservation on subsequent frozen embryo transfer outcomes: A retrospective cohort study. *J Hum Reprod Sci* 2022;15:293-9.
18. Yiting Zhang, Xiao Fu, Shuli Gao, Shuzhe Gao, Shanshan Gao, Jinlong Ma and Zi-Jiang Chen. Preparation of the endometrium for frozen embryo transfer: an update on clinical practices. Zhang et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2023) 21:52.
19. Seyhan SÖNMEZ, Mustafa ÖZTÜRK, Cem KORKMAZ, Ferhan SÖNMEZ, Barış BAYKAL, Cihangir Mutlu ERCAN, Seyit Temel CEYHAN. Cleavage-Stage Or Blastocyst Transfer: Does It Affect Pregnancy And Live Birth Rate In Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycle ? *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2017; Volum:14, Sayı:3, Sayfa: 118 – 121.
20. Uğur KESKİN, Beril YÜKSEL, Cihangir Mutlu ERCAN, Mustafa ULUBAY, Ulaş FİDAN, Cem KORKMAZ, Seyit Temel CEYHAN, Ali ERGÜN .Dondurulmuş-Çözünmüş Embriyo Transfer Sikluslarında Oral ve Transdermal Östrojen Desteğinin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi . *Gülhane Tıp Derg* 2015;57: 280 – 283.
21. Busnelli A., Schirripa I., Fedele F., Bulfoni A., Levi-Setti PE. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022 Jun 30;37(7):1619-1641.
22. Xitong Liu, M.D., Wenhao Shi, M.D., and Juanzi Shi, Ph.D. Natural cycle frozen-thawed embryo transfer in young women with regular menstrual cycles increases the live-birth rates compared with hormone replacement treatment: a retrospective cohort study. (*Fertil Steril* 2020;113:811-7. 2019 by American Society for Reproductive Medicine.
23. Marzieh Agha-Hosseini, Leila Hashemi, Ashraf Aleyasin, Marzieh Ghasemi, Fatemeh Sarvi, Maryam Shabani Nashtaei, Mahshad Khodarahmian. Natural cycle versus artificial cycle in frozen-thawed embryo transfer: A randomized prospective trial. *Turk J Obstet Gynecol* 2018;15:12-7.
24. Erhan Demirdağ, İsmail Güler, Münire Funda Cevher Akdulum, Esin Şahin, Ayşe Duygu Tufan, Ahmet Erdem, Mehmet Erdem. Comparison of natural and artificial cycles in frozenthawed embryo transfer: A retrospective analysis of 1696 cycles. *Turk J Obstet Gynecol* 2022;19:28-34.
25. Ziya Kalem, Müberra Namlı Kalem, Timur Gürkan. Methods for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer cycles. (*J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016; 17: 168-71)
26. Jialyu Huang, Xuefeng Lu, Qin Xie, Jiaying Lin, Renfei Cai, Yanping Kuang. Timing of frozen-thawed embryo transfer after controlled ovarian stimulation in a non-elective freeze-all policy. *Ann Trans Med* 2019;7(23):752.
27. Andres Salumets, Anne-Maria Suikkari, Sirpa Mäkinen, Helle Karro, Anu Roos and Timo Tuuri. Frozen embryo transfers: implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. *Human Reproduction* Vol.21, No.9 pp. 2368–2374, 2006.

- 28 STEFANIA TARABORRELLI, MD. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 8–16.
29. Gian Carlo Di Renzo, Irene Giardina, Graziano Clerici, Alberto Mattei, Alia H. Alajmi & Sandro Gerli .The role of progesterone in maternal and fetal medicine.November 2012 , Article in *Gynecological Endocrinology* .28(11):925-32.
30. Richard J. Paulson, Michael G. Collins, and Vladimir I. Yankov. Progesterone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics With 3 Dosages and 2 Regimens of an Effervescent Micronized Progesterone Vaginal Insert. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2014, 99(11):4241– 4249.
31. Suk-Joo Choi. Use of progesterone supplement therapy for prevention of preterm birth: review of literatures. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60(5):405-420.
32. Saghar Salehpour M.D., Maryam Tamimi M.D., Nasrin Saharkhiz M.D. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med Vol. 11. No. 11. pp: 913-918*, November 2013.
33. Özcan BUDAK, Songül DOĞANAY, Nermin AKDEMİR, Mehmet Sühha BOSTANCI, Arif Serhan CEVRİOĞLU, Veysel TOPRAK , Seda ÖZKÜLER .Investigation of the Effect of Progesterone Level on In-Vitro Fertilization Success The Day Before Frozen-Thawed Embryo Transfer. *Online Turkish Journal of Health Sciences* 2021;6(2):282-290.
34. Tolga B. Mesen , MD ve Steven L. Young, MD .Progesterone and the luteal phase:A requisite to reproduction .*Obstet Gynecol Clin North. 2015 March ; 42(1):135-151*.
35. Natalie M Crawford,David A Pritchard , Amy H Ringa Balığı, Anne Z Steiner. Prospective evaluation of luteal phase, length and natural fertility.*Fertil Steril* 2017 Mart;107(3):749-755.
36. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency:a committee opinion.*Fertility and Sterility* 2021 June;115(6):1416-1423.
37. J. DINNY GRAHAM AND CHRISTİNE L. CLARKE .Physiological Action of Progesteron in Target Tissues .*Endocrine Reviews* , Volume 18 , Issue 4, 1 August 1997; Pages 502-19.
38. Jan Tesarik, Cristina Conde-Lopez, Maribel Galan-Lazaro, Raquel Mendoza-Tesarik. Luteal Phase in Assisted Reproductive Technology.*frph.2020.595183*.
39. H. M. FateMi, MD, PhD. Assessment of the luteal phase in stimulated and substituted cycles. *F, V & V in ObGyn*, 2009, 1 (1): 30-46.
40. Juliano Brum Scheffer, Bruno Brum Scheffer, Ana Paula de Souza Aguiar, Juliana Baumgratz Franca, Daniel Mendez Lozano, Renato Fanchin. Serum progesterone level in luteal phase improves pregnancy rate in fresh cycles with blastocyst embryo transfer. *JBRA Assisted Reproduction* 2023;27(1):49-54.
41. Barış ATA, Bülent URMAN. ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ SIKLUSLARINDA LUTEAL FAZ DESTEĞİ. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg)*, 2009; Cilt: 6 Sayı: 2 Sayfa: 83- 91.
42. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency:a committee opinion. *Fertility and Sterility®* Vol. 98, No. 5, November 2012 0015-0282.

43. S. Mackens, S. Santos-Ribeiro, A. van de Vijver, A. Racca, L. Van Landuyt, H. Tournaye, and C. Blockeel. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Human Reproduction*, Vol.32, No.11 pp. 2234–2242, 2017.
44. Sezcan Mumusoglu, Mehtap Polat, Irem Yarali Ozbek, Gurkan Bozdag, Evangelos G. Papanikolaou, Sandro C. Esteves, Peter Humaidan, and Hakan Yarali. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. published: 09 July 2021.
45. A. Racca, M. Alvarez, S. Garcia Martinez, I. Rodriguez , I. Gonzalez-Foruria, NP. Polyzos and B. Coroleu. Assessment of progesterone levels on the day of pregnancy test determination: A novel concept toward individualized luteal phase support. PUBLISHED 01 February 2023.
46. Pedro Melo, M.D., Yealin Chung, M.B.B.S., Oonagh Pickering, B.Sc., Malcolm J. Price, Ph.D., Simon Fishel, Ph.D., Mohammed Khairy, M.D., Charles Kingsland, M.D., Philip Lowe, M.B.Ch.B., Georgios Petsas, M.D., Ph.D., Madhurima Rajkhowa, M.D., Victoria Sephton, M.B.Ch.B., Amanda Tozer, M.B.Ch.B., Simon Wood, M.D., Elena Labarta, M.D., Ph.D., Mark Wilcox, D.M., Adam Devall, Ph.D., Ioannis Gallos, M.D., and Arri Coomarasamy, M.D. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*® Vol. 116, No. 6, December 2021 0015-0282.
47. Edi Vaisbuch, Dominique de Ziegler, Milton Leong, Ariel Weissman, Zeev Shoham. Luteal -phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. *Reproductive BioMedicine Online* (2014) 28, 330-335.
48. Federica Di Guardo, Habib Midassi, Annalisa Racca, Herman Tournaye, Michel De Vos and Christophe Blockeel. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices. *Frontiers in Endocrinology*. published: 18 August 2020.
49. E. Labarta, G. Mariani, N. Holtmann, P. Celada, J. Remohí, and E. Bosch. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction*, Vol.32, No.12 pp. 2437–2442, 2017.
50. Elena Labarta, Giulia Mariani, Stefania Paoletti, Cristina Rodriguez-Varela, Carmina Vidal, Juan Giles, Jose Bellver, Fabio Cruz, Alicia Marzal, Paula Celada, Ines Olmo, Pilar Alama, Jose Remohi, and Ernesto Bosch. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Human Reproduction*, Vol.36, No.3, pp. 683–692, 2021.
51. Isabelle Cédric-Durnerin, Tiphaine Isnard, Sarah Mahdjoub, Charlotte Sonigo, Alice Seroka, Marjorie Comtet, Charlène Herbemont, Christophe Sifer, Michael Grynberg. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online* 2019 Mar;38(3):472-480.
52. Jason D. Kofinas & Jennifer Blakemore & David H. McCulloh & Jamie Grifo. Serum progesterone levels greater than 20 ng/dl on day of embryo transfer are associated with lower live birth and higher pregnancy loss rates. *J Assist Reprod Genet* (2015) 32:1395–1399.
53. John L Yovich, Jason L Conceicao, James D Stanger, Peter M Hinchliffe, Kevin N Keane. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for

- cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 31, 180–191.
54. Manuel Alvarez, Sofia Gaggiotti-Marre, Francisca Martinez, Lluc Coll, Sandra Garcia, Inaki Gonzalez-Foruria, Ignacio Rodriguez, Monica Parriego, Nikolaos P. Polyzos, and Buenaventura Coroleu. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Human Reproduction*, Vol.36, No.6, pp. 1552–1560, 2021.
  55. Bertille du Boulet , Noemie Ranisavljevic, Caroline Mollevi, Sophie Bringer-Deutsch, Sophie Brouillet, and Tal Anahory. Individualized luteal phase support based on serum progesterone levels in frozenthawed embryo transfer cycles maximizes reproductive outcomes in a cohort undergoing preimplantation genetic testing. *Frontiers in Endocrinology*. PUBLISHED 02 December 2022.
  56. Elena Labarta, M.D., Giulia Mariani, M.D., Cristina Rodríguez-Varela, Ms.C., and Ernesto Bosch, M.D. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertility and Sterility®* Vol. 117, No. 1, January 2022 0015-0282.
  57. Shari Mackens, Francisca Pais, Panagiotis Drakopoulos, Samah Amghizar, Caroline Roelens, Lisbet Van Landuyt, Herman Tournaye, Michel De Vos, Christophe Blockeel. Individualized luteal phase support using additional oral dydrogesterone in artificially prepared frozen embryo transfer cycles: is it beneficial?.j.rbmo.2023.02.007.
  58. Pinar Ozcan, Caglar Cetin, Berkem Okten, Fatma Basak Tanoglu, Havva Sevde Taha, Ozge Pasin, Cem Ficicioglu. The importance of serum progesterone concentration at embryo transfer day and effect of rescue additional progesterone during programmed artificial frozen embryo transfer cycles. j.rbmo.2022.05.023.
  59. Konstantinos Stavridis, M.B.Ch.B., Stavroula L. Kastora, Ph.D., Olga Triantafyllidou, Ph.D., Dimitrios Mavrelas, Ph.D., and Nikolaos Vlahos, Ph.D. Effectiveness of progesterone rescue in women presenting low circulating progesterone levels around the day of embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility®* Vol. 119, No. 6, June 2023 0015-0282.
  60. Hakan Yarali, Sezcan Mumusoglu, Mehtap Polat, Murat Erden, Irem Yarali Ozbek , Sandro C. Esteves, Peter Humaidan. Comparison of the efficacy of subcutaneous versus vaginal progesterone using a rescue protocol in vitrified blastocyst transfer cycles. J.rbmo.2023.05.005 1472-6483.
  61. Hakan Yarali, Mehtap Polat, Sezcan Mumusoglu, Irem Yarali Ozbek, Murat Erden, Gurkan Bozdag, Peter Humaidan. Subcutaneous luteal phase progesterone rescue rectifies ongoing pregnancy rates in hormone replacement therapy vitrified– warmed blastocyst transfer cycles. j.rbmo.2021.04.011 1472-6483.
  62. Robert F Casper. Luteal phase support for frozen embryo transfer cycles: intramuscular or vaginal progesterone? *Fertil Steril*.2014 Mar;101(3):627-8.
  63. A.Lightman, S.Kol and J.Itskovitz-Eldor. A. Prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles.*Human reproduction* vol.14 no.10 pp.2596-2599, 1999.
  64. Perino, M., Brigandi, F.G., Abate, F.G. et al. 1997 .Intramuscular versus vaginal progesterone in assisted reproduction: a comparative study. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 24,228–231.

65. Kate Devine, M.D., Kevin S. Richter, Ph.D., Eric A. Widra, M.D., and Jeffrey L. McKeeby, M.D. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertility and Sterility*® Vol. 109, No. 2, February 2018 0015-0282.
66. Mehtap Polat, Sezcan Mumusoglu, Gurkan Bozdog, Irem Yarali Ozbek, Peter Humaidan, Hakan Yarali. Addition of intramuscular progesterone to vaginal progesterone in hormone replacement therapy in vitrified-warmed blastocyst transfer cycles. *J. rbmo*.2020.01.031 1472-6483.
67. Georg Griesinger, Christophe Blockeel, Elke Kahler, Claire Pexman-Fieth, Jan I. Olofsson, Stefan Driessen, Herman Tournaye. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *journal.pone*.0241044 November 4, 2020.
68. M. W. P. BARBOSA, L. R. SILVA, P. A. NAVARRO, R. A. FERRIANI, C. O. NASTRI and W. P. MARTINS. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 161–170.
69. Iñaki González-Foruria, Sofia Gaggiotti-Marre, Manuel Álvarez, Francisca Martínez, Sandra García, Ignacio Rodríguez, Buenaventura Coroleu, Nikolaos P. Polyzos. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *J. rbmo*.2020.03.001 1472-6483.
70. Paula C. Brady, Daniel J. Kaser, Elizabeth S. Ginsburg, Rachel K. Ashby, Stacey A. Missmer, Katharine F. Correia, Catherine Racowsky. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* volume 31, pages 569-575 (2014).

## 8. EKLER

### EK 1. Orjinallik Raporu

#### TEZ KİTAPÇIK TASLAK

##### ORJİNALLIK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>8</b>        | % <b>7</b>          | % <b>3</b> | % <b>1</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

##### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                                                                                                               |             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b> | <b>acikerisim.omu.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                              | % <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>dspace.kocaeli.edu.tr:8080</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                         | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | <b>openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                   | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <b>docksci.com</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                        | % <b>1</b>  |
| <b>5</b> | <b>pdfs.semanticscholar.org</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                           | % <b>1</b>  |
| <b>6</b> | <b>www.researchgate.net</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                               | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | <b>acikerisim.dicle.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                            | <% <b>1</b> |
| <b>8</b> | <b>docplayer.biz.tr</b><br>İnternet Kaynağı                                                                                                   | <% <b>1</b> |
| <b>9</b> | <b>Serkan Akan, Caner Ediz, Yunus Emre Kızıllan, Hasan Hüseyin Tavukçu, Hüseyin Hayit, Ömer Yılmaz. "Erkek Askeri Personelin Cinsel Yolla</b> | <% <b>1</b> |

## EK 2 Etik Kurul



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/357

27.07.2023

Sayın Doç.Dr.Ayşe Zehra ÖZDEMİR

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Dondurulmuş Çözülmüş Embriyo transferi öncesinde, kandaki progesteron seviyesinin gebelik başarısı ile ilişkisi başlıklı OMÜ KAEK 2023/234 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.07.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramıs ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı