



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Agonist IVF-ICSI-ET sikluslarında luteal faz desteği için verilen östradiol'ün gebelik oranlarına etkisi

The effect of estradiol on pregnancy rates for luteal phase support in IVF-ICSI-ET agonist cycles

Çiğdem Akçabay¹, İbrahim Ferhat Ürünsak¹, Ümran Küçüköz Güleç¹, Mete Sucu¹, Esra Eser², Yılmaz Atay¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Niğde, Turkey

Cukurova Medical Journal 2021;46(2):403-409

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the effect of transdermal estrogen on pregnancy rates in addition to progesterone for luteal phase support in agonist in-vitro fertilization (IVF) / intracytoplasmic sperm injection (ICSI) / embriyo transfer (ET) cycles.

Materials and Methods: This randomized controlled study (RCT) enrolled a total of 142 patients with an indication for IVF/ICSI. We randomized patients prospectively to administer either progesterone (control group n=71) and additionally transdermal estrogen patch (study group n=71) as luteal support after oocyte retrieval. The levels of estrogen was determined on the day of transfer of embryo and 12th day. The main outcome measure was the ongoing pregnancy rate. Both groups were also compared for the induction characteristics, estrogen levels, β -hCG positivity, and abortion rates.

Results: There were no significant differences between the groups according to age, infertility time, and indications. Both groups were similar for induction characteristics and E2 levels. β -hCG positivity rate was similar and the ongoing pregnancy rate was similar in both groups. Biochemical and clinical abortion rates were also similar in both groups. On the 12th day, estrogen levels increased significantly in those who became pregnant group.

Conclusion: Our study showed that adding supplementary estrogen to the progesterone has no positive effect on β -hCG positivity, ongoing pregnancy, and abortion rates.

Keywords: IVF-ICSI-ET Cycles, GnRH analogues, luteal phase support, progesterone, estrogen.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı agonist in-vitro fertilizasyon (IVF) / intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) / embriyo transferi (ET) sikluslarında, luteal faz desteği için progesterona ek olarak östrojen vermenin gebelik oranları üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya toplamda IVF / ICSI endikasyonu olan 142 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, oosit toplama işleminden (OPU) sonra luteal destek için progesteron (kontrol grubu n = 71) ve ek olarak transdermal östrojen (çalışma grubu n = 71) verilmek üzere randomize edildi. Östrojen seviyeleri, embriyonun transfer gününde ve transfer sonrası 12. günde ölçüldü. Çalışmanın esas sonucu devam eden gebelik oranıdır. Her iki grup indüksiyon özellikleri, östrojen seviyeleri, β -hCG pozitifliği ve düşük oranları açısından da karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, infertilite süresi ve endikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grup indüksiyon özellikleri ve E2 düzeyleri açısından benzerdi. β -hCG pozitiflik oranı benzerdi ve devam eden gebelik oranı her iki grupta benzerdi. Biyokimyasal ve klinik abortus oranları açısından da her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. 12. gün östrojen seviyesi gebelik elde edilen hastalarda, elde edilemeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç: Çalışmamız; luteal destek amacı ile progesterona ek olarak östrojen eklenmesinin β -hCG pozitifliği, devam eden gebelik ve düşük oranları üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: IVF-ICSI-ET siklus, GnRH agonisti, luteal faz desteği, östrojen, progesterone.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ümran Küçüköz Güleç, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, E-mail: ukucukgoz@yahoo.com, ukucukgoz@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 29.09.2020 Kabul tarihi/Accepted: 24.11.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 03.05.2021

GİRİŞ

Yardımla Üreme Tekniklerindeki (YÜT) gelişmelere rağmen başarıyı sınırlayan en önemli basamak embriyonun implantasyon aşamasıdır.¹ İmplantasyonda endometrial reseptivite çok önemlidir ve direkt olarak ovarian steroidler tarafından, indirekt olarak da çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi ile düzenlenir². Endometrium blastokistin adezyonuna endometrial reseptivite döneminde (mid-luteal 7-9. günler arası) izin verir². Endometrial gelişim normal sikluslarda ve kontrollü ovarian hiperstimülasyon (KOH)'da östrodiol (E2) tarafından sağlanır. Bu dönemde bakılan endometrial kalınlık ve ekojenite bize endometrial hazırlık ve reseptivite konusunda fikir verebilir. Luteal fazda endometriumun implantasyona esas olarak hazırlayan sekretuar özellik kazandıran progesterondur. Luteal faz defekti; ovulasyondan sonra progesteron veya E2 seviyesindeki yetersizlik ile karakterizedir. Dolayısı ile IVF sikluslarında luteal faz ortasında iatrojenik olarak östrojen ve progesteron seviyelerinde düşüş olduğu için luteal faz desteğine mutlak ihtiyaç vardır^{3,4}. Yüksek steroidojenik hormonal ortam nedeniyle hem agonist, hem de antagonist sikluslerde hipofizer baskılanma söz konusudur. Luteal faz sırasında LH seviyeleri yetersiz olabileceğinden, endometriyumu implantasyona hazırlayabilmek için luteal destek gereklidir.⁵

IVF- Embriyo transferi (ET) sikluslarında, luteal fazı destek amaçlı progesteron ve hCG yaygın olarak kullanılmaktadır⁵⁻⁷. Luteal fazdaki östrojen seviyeleri ve luteal faz desteğinde östrojen kullanımı hakkındaki veriler ise hem sınırlı hem de tartışmalıdır⁸⁻¹³. Çalışmaların bir kısmında östrojen desteği ile daha iyi gebelik sonuçları bildirilmişken⁸⁻¹⁰ bazılarında ise olumlu etki gözlenmemiştir¹¹⁻¹³. Luteal fazda östrojen desteğinin rolü tartışmalıdır ve bu çalışma bu konuya ışık tutmak üzere planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; agonist IVF-ICSI/ ET sikluslarında, luteal faz desteği için progesterona ek olarak verilen östrojenin gebelik oranlarına etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi YÜT ünitesinde GnRH agonisti kullanılarak yapılan 142 IVF-ICSI hastası üzerinde,

randomize kontrollü çalışma olarak yapılmıştır. Bu çalışma fakültemiz etik kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onayı alınmıştır (25/12/2008-739 sayı). Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünden Onayı alınmıştır (24/11/2008-70797). Helsinki bildirgesine uygun olarak, hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip, katılımları için aydınlatılmış onamları alındı. Hastalar luteal faz desteği açısından randomize edilerek (bilgisayar temelli randomizasyon); tek başına vajinal yolla progesteron jel (Crinone % 8 vaginal jel, 90 mg progesteron) günde bir kez (kontrol grubu) ya da transdermal östrodiol (Climara forte transdermal sistem -25 cm²lik flaster; 7,8 mg E2 içerir) haftada bir ve aynı doz vajinal progesteron jel (çalışma grubu) aldılar. Luteal faz desteğine oositlerin toplandığı gün (OPU) başlandı. ET'den 12 gün sonra serum β -hCG sonucuna göre luteal faz desteğinin devamına karar verildi.

Daha önce bu konuda yapılan randomize kontrollü çalışmalara dayanılarak 150 hastanın çalışmaya katılımı planlandı.¹² Çalışmaya; yaşı 20 ile 40 arasında olan ve normal ovarian rezerve sahip olan hastalar dahil edildi (n=146). IVF-ICSI endikasyonları arasında açıklanamayan infertilite, tubal faktör ve erkek faktörü olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma süresince bilinen endometriosis tanısı olan ve buna bağlı infertilitesi olan 12 hasta ve düşük ovarian rezervi olan hastalar (n=21) çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilen hastalar içerisinde 3 tanesi oosit elde edilemediği için, erkek faktörü olan bir hastada da TESE ile sperm elde edilemediğinden çalışma dışı bırakıldı. Toplam 142 hasta sonuçları üzerinden analizler yapıldı.

KOH uygulaması

GnRH agonisti ile long protokol kullanılarak yapıldı. Hastalar adet 2 veya 3. gününde hipofizer süpresyonun sağlanıp sağlanmadığını anlayabilmek için kontrole çağrıldılar. Hipofizer down-regülasyonun sağlandığı olgulara rekombinant FSH (rFSH) ya da rekombinant FSH/human menopozal gonadotropin (rFSH/hMG) kombinasyonu ile ovulasyon indüksiyonu başlandı. GnRH analoglarına, prematür LH pikinin engellenmesi amacı ile HCG uygulama gününe kadar yarı dozda devam edildi. KOH için uygulanan gonadotropinin başlangıç dozuna hastaya ait özelliklere bakılarak karar verildi (yaş, kilo, over volümü, bazal E2 ve FSH seviyesi ve şayet var ise önceki denemede verilen doza yanıtı

değerlendirilerek). Gonodotropin ile indüksiyona başlandıktan 5-6 gün sonra hastalar foliküler gelişim ve E2 takibi için genellikle gınaşırı olmak üzere kontrollere çağırıldılar. 18 mm'den büyük, en az 3 follikül gelişen hastada OPU planlanarak hCG (Pregnyl 5000 IU) ya da rekombinant hCG (Ovitrelle 250 µg) uygulandı. OPU, hCG dozundan itibaren 35-37. saatte gerçekleştirildi. ICSI, tüm oosit II'lere uygulandı. OPU'dan itibaren 3-5. gün ET işlemi, pelvik ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Tüm hastalara OPU'dan 3 gün sonra veya ET günü ve ET'den 12 gün sonra serum E2 düzeylerine bakıldı. ET'den 12 gün sonra β-hCG bakıldı. Luteal faz desteği, β-hCG negatif ise kesildi. β-hCG pozitif (>10 IU/ml) ise östradiol tedavisi kesilip, progesteron desteğine 12. gestasyon haftasına kadar hem çalışma hem de kontrol grubunda devam edildi. Biyokimyasal abortus, kanda β-HCG pozitifliği saptanan ancak ultrasonografide gebelik kesesinin görülmediği ve ardından β-HCG değerinin düştüğü hastaları tanımlar. Klinik abortus ise ultrasonografi ile fetal kardiak aktivitenin görülmesinden sonra gerçekleşen düşükleri tanımlar. Devam eden gebelik ise 12. gebelik haftasına ulaşan ve devam eden gebelikler olarak kabul edildi.

Analizler

E2, FSH ve β-HCG ölçümleri hastanemiz merkez laboratuvarında, Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) yöntemiyle Roche preanalitik modüler sistem (Modular Analytics E-170) cihazında çalışıldı.

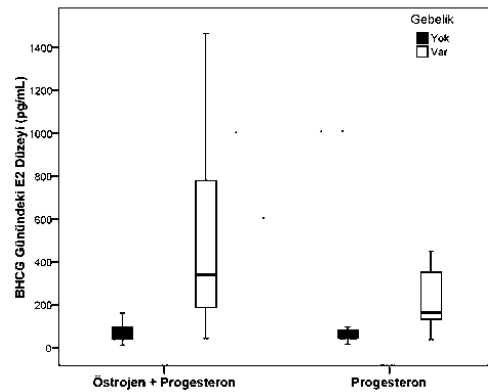
İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizinde SPSS 17.0 programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Dağılımın normal olmadığı değişkenlerde ise ortanca değer + (minimum-maksimum değerleri) verildi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise t testi veya Mann Whitney U testi (dağılımlarına göre) kullanıldı. Tüm testlerdeki p değeri 2 yönlü olup önem ve anlamlılık değeri 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız IVF-ICSI endikasyonu olan 142 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastaların 71 tanesi çalışma grubuna (östrojen ve progesteron), diğer 71 hastada

kontrol grubuna (progesteron) randomize edilmişlerdir. Her iki grup arasında kadınların ortalama yaşı (p=0.792), erkeklerin ortalama yaşı (p=0.293), infertilite endikasyonu (p=0.819) ve süresi (p=0.834) açısından anlamlı fark bulunamadı. Hastaların infertilite ve KOH' a ait özellikleri ve gruplar arasındaki karşılaştırılma sonuçları Tablo 1' de verilmiştir. Her iki grup arasında, bazal FSH ortalaması (p=0.744), ortalama kullanılan gonadotropin dozu (p=0.459), indüksiyon süresi (p=0.633), matür follikül sayısı (p=0.790), hCG günündeki endometrial kalınlık (p=0.054), hCG gününde E2 düzeyi (p=0.677), toplanan oosit sayısı (p=0.681), fertilize oosit sayısı (p=0.458), transfer edilen embriyo sayısı (p=0.413), transfer gününde endometrial kalınlık (p=0.551) ve E2 seviyesi (p=0.363), βHCG günündeki E2 seviyelerinde (p=0.777) anlamlı farklılık saptanmamıştır.



Şekil 1. Embriyo Transferi sonrası 12. günde gruplar arasında serum gebelik eldesine göre E2 düzeyleri.

Grupların gebelik eldesi ve gebelik özelliklerine göre karşılaştırma sonuçları Tablo 2' de verilmiştir. Gebelik eldesi açısından, her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.850). Biyokimyasal, klinik abortus ve devam eden gebelik oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=1.000 her biri için). Her iki grupta birer tane ektopik gebelik oluşmuştur (Tablo 2). Gruplardan bağımsız olarak, gebelik elde edilenler ile edilemeyenlerin karşılaştırılması ve özellikleri Tablo 3' de gösterilmiştir. Gebelik elde edilen grupta kadının yaşının (p=0.042) ve erkek yaşının (p=0.027) elde edilmeyen gruba göre daha genç olduğu, stimülasyon için kullanılan gonadotropin dozunun gebelik elde edilen grupta daha düşük olduğu (p=0.017) belirlendi.

HCG gününde bakılan serum E2 düzeyi ($p=0.677$), ET gününde bakılan HCG düzeyi ($p=0.363$) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Embriyo transferinin 12. gününde bakılan E2

düzeyleri de benzer bulundu ($p=0.777$). Gebelik elde edilenlerde ET sonrası 12. gün bakılan E2 seviyesi, edilemeyenlere göre her iki grupta da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$) (Şekil 1).

Tablo 1. Hastaların infertilite ve stimülasyon özellikleri

Özellikler	Çalışma grubu (E+P) (n=71)	Kontrol grubu (P) (n=71)	p
Yaş	30,92 ± 4,77 (22-40)	31,13 ± 4,748 (20-39)	0,792
Erkek yaşı	34,28 ± 5,55 (25-51)	35,24 ± 5,25 (24-50)	0,293
İnfertilite süresi (yıl)	7,24 ± 3,42 (1-15)	7,69 ± 4,25 (1-18)	0,834
IVF endikasyonları			
Açıklanamayan infertilite	35 (%50)	40 (%56)	0,819
Erkek faktörü	29 (%40)	29 (%41)	
Tubal faktör	7 (%10)	2 (%3)	
Bazal FSH (IU/m)	7,07 ± 1,90	6,98 ± 1,54	0,744
Bazal E2 (pg/ml)	38,79 ± 14,57	45,74 ± 15,45	0,005
Kullanılan ortalama gonadotropin dozu (IU)	2148,94 ± 727,22	2221,41 ± 714,62	0,459
Ortalama indüksiyon süresi (gün)	10,63 ± 1,94	10,79 ± 1,91	0,633
Matür folikül sayısı	6,63 ± 1,56	6,80 ± 1,73	0,790
HCG günündeki endometrial kalınlık(mm)	10,25 ± 1,95	9,55 ± 2,29	0,054
HCG günündeki E2 düzeyi (pg/ml)	1845,0 ± 1050,85	1929,78 ± 1050,65	0,677
Elde edilen oosit sayısı	7,58 ± 4,66	8,51 ± 6,23	0,681
Fertilize oosit sayısı	3,46 ± 2,46	3,86 ± 2,95	0,458
Transfer edilen embriyo sayısı	2,38 ± 0,78	2,48 ± 0,75	0,413
Transfer sırasındaki endometrial kalınlık (mm)	10,77 ± 2,58	10,50 ± 2,70	0,551
Transfer sırasındaki E2 düzeyi (pg/ml)	1214,25 ± 833,60	1303,0 ± 871,44	0,363
ET sonra 12. gün E2 düzeyi (pg/ml)	191,34 ± 275,11	156,24 ± 215,56	0,777

E+P: Östrojen ve Progesteron; P: Progesteron; IVF: In-vitro fertilizasyon; ET: embriyo transferi

Tablo 2. Grupların gebelik özellikleri ve karşılaştırılması

Özellikler	Çalışma grubu (E+P) (n=71)	Kontrol grubu (P) (n=71)	p
β-HCG Pozitifliği	20 (% 28,2)	18 (% 25,4)	0,850
Biyokimyasal Abortus	7 (%9,9)	6 (% 8,5)	1,0
Klinik Abortus	1 (% 1,4)	1 (% 1,4)	1,0
Devam eden gebelik	11 (% 15,5)	10 (% 14,1)	1,0
Ektopik Gebelik	1 (% 1,4)	1 (% 1,4)	1,0

E+P: Östrojen ve Progesteron; P: Progesteron; IVF: In-vitro fertilizasyon; ET: embriyo transferi

Tablo 3. Gebelik elde edilen ve edilmeyen sıklularda gruplarından bağımsız olarak özellikler

	Gebelik elde edilenler (n=38)	Gebelik elde edilemeyenler (n=104)	p
Bazal FSH (IU/m)	6,71 ± 1,35	7,13 ± 1,83	0,198
Bazal E2 (pg/ml)	42,84 ± 13,32	42,05 ± 16,09	0,788
Kadın Yaşı	29,68 ± 4,51	31,51 ± 4,75	0,042
Erkek Yaşı	33,11 ± 4,58	35,37 ± 5,57	0,027
Ortalama kullanılan gonadotropin miktarı (IU)	1948,68 ± 572,42	2271,59 ± 749,93	0,017

TARTIŞMA

Çalışmamızda, agonist IVF/ICSI/ET sikluslarında luteal faz desteği için progesterona ek olarak transdermal östrojen vermenin gebelik oranları üzerine olumlu katkısı olup olmayacağını araştırdık ve sonuç olarak herhangi olumlu katkısının olmadığını gösterdik. Luteal faz desteği için östrojenin muhtemel etkilerinin araştırılması yeni bir konu değildir¹⁴. Östrojenin implantasyonda ve devamındaki rolü; luteal progesteron düzeyi implantasyona izin verecek düzeye eriştiğinde tartışmalıdır⁹. Östrojen desteğinin olumlu etkilerinin görüldüğü çalışmaların⁸⁻¹⁰ yanı sıra anlamlı etkinin görülmediğini bildiren çalışmalar da vardır¹¹⁻¹³. Fakat çalışmalara bakıldığında çalışılan grupların çok heterojen oldukları, KOH için agonist siklusların yanı sıra antagonist sikluslarında olduğu, ve de E2 verilme yollarının (vaginal, transdermal, oral gibi) ve dozlarının birbirinden çok farklı olduğu dikkati çekmektedir. Bu çalışmaların bir kısmı randomize kontrollü çalışmalar iken bir kısmı da vaka-kontrol çalışması şeklindedir.

Görkemli ve arkadaşlarının çalışmasında, transdermal östradiol alan grupta belirgin olarak gebelik oranları artmış bulundu¹⁵. Transdermal E2'nin kullanıldığı diğer çalışmalar da, çalışmamızın sonucuna benzer şekilde luteal faz desteği için östrojen eklemenin anlamlı katkısı olmamıştır^{11,12}. Fakat Serna ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma E2 desteğinin 10 haftaya kadar devam etmesi yönünden¹² ve Engmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ise fetal kardiyak aktivite görülene kadar devam etmesi açısından çalışmamızdan farklıdır¹¹. İmplantasyon sürecinde endometriumdaki yüksek östradiol seviyelerinin embriyo implantasyonu üzerine direkt toksik etki gösterdiği bildirilmiştir.^{16,17} Bazı çalışmalarda abortus oranlarının daha yüksek olduğu ve bunun artmış E2 serum düzeyi veya endometrial aktivitesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür^{9,11}. Valbuena ve arkadaşları¹⁸; estradiolün embriyo üzerine mi yoksa endometrium üzerine mi etkisi olduğunu saptamaya çalışmışlar ve implantasyon safhasını bozduğunu ve embriyo üzerine direkt olarak toksik etkisinin olduğunu iddia etmişlerdir¹⁸. Bu nedenle KOH'a aşırı cevap veren hastalar için embriyoların dondurulmasının daha iyi olabileceğini önermişlerdir. Çalışmamızda kullanılan östrojen transdermal ve 70 pg/ml serum konsantrasyonu oluşturacak şekilde haftada bir uygulandı. Diğer çalışmalardaki transdermal östrojen uygulamaları ile oluşan serum E2 konsantrasyonları benzerdi^{11,12,15}. Artmış bir

düşük oranı ise izlenmedi. Östrojen desteğinin ne kadar devam etmesi gerektiği de tartışmalı konulardan birisidir. Çalışmamızda gebelik testi pozitif olunca kesildi.

Östrojen desteğinin gebelik oranına etkisi konusunda yapılmış meta-analizler de bulunmaktadır. Bu konuda yapılan ilk meta-analizde, luteal destek amaçlı E2 eklemenin gebelik oranları üzerinde müspet bir katkısının olmadığı belirtilmiştir¹⁹. Bu konudaki bir sonraki meta-analiz Jee ve ark. tarafından 2010 yılında yapılmış ve benzer sonuç yayınlanmıştır²⁰. Oral, transdermal ve vaginal E2 desteğinin, hem agonist hem de antagonist sikluslarda değerlendirildiği, 15 çalışma ve 2,406 hastayı kapsayan başka bir meta-analiz de ise tüm verilme yollarında E2 desteğinin anlamlı olmadığı ortaya konuldu²¹. Bununla birlikte özellikle transdermal ve vaginal yolun daha iyi incelenmesi gerektiği bildirildi. Yine 2015 yılında yapılan bir Cochrane derlemede luteal fazın progesteron yanında östrojen ile desteklenmesinin gebelik eldesi, devam eden gebelik ve abortus oranlarına etkisinin olmadığı bildirilmiştir²². Meta-analizler, hem agonist hem de antagonist siklusları kapsamakta ve östrojenin verilme yolları ve dozlarındaki farklılıklar dikkati çekmektedir. Daha yakın zamanlı çalışmalar, bazı özel hasta grupları için örneğin endometriumun ince ölçüldüğü vakalarda²³ ve serum E2 seviyesinin folikül başına düşük bulunan hastalarda²⁴ luteal fazda östrojen desteğini araştırmışlardır. Her iki hasta grubunda da E2 desteğinin olumlu etkisinin olmadığı gösterilmiştir^{23,24}. Olayın netliğe kavuşması için grupların, hasta özelliklerinin ve E2 desteğinin homojenize edilmiş olması gerektiği açıktır.

Çalışmamızın limitasyonları arasında IVF/ICSI/ET endikasyonları açısından geniş bir grup hastada yapılmış olması olsa da yaş, endikasyonlar ve infertilite süresi gibi özellikler açısından gruplar arasında fark olmaması ve hastaların randomize edilerek gruplara atanmış olması güçlü yönleridir. Ayrıca tek bir merkezde ve aynı protokol kullanılarak yapılmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda GnRH agonisti ile yapılan IVF-ICSI-ET sikluslarında, luteal faz desteği için progesterona ek olarak verilen östrojen, gebelik oranları üzerinde anlamlı bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak östrojenin luteal faz desteği için hangi grup hastada yararlı olabileceğini gösteren ve optimal dozun / verilme yolunun ne olacağı konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: ÇA, İFÜ, YA; Veri toplama: ÇA, YA, İFÜ; Veri analizi ve yorumlama: ÇA, EE, ÜKG; Yazı taslağı: ÇA, ÜKG; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÇA, YA, İFÜ, EE, ÜKG; Son onay ve sorumluluk: ÇA, İFÜ, ÜKG, MS, EE, YA; Teknik ve malzeme desteği: ÇA, YA, İFÜ; Süpervizyon: ÇA, ÜKG, YA; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.12. 2008 tarih ve 739 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : ÇA, İFÜ, YA; Data acquisition: ÇA, YA, İFÜ; Data analysis and interpretation: ÇA, EE, ÜKG; Drafting manuscript: ÇA, ÜKG; Critical revision of manuscript: ÇA, YA, İFÜ, EE, ÜKG; Final approval and accountability: ÇA, İFÜ, ÜKG, MS, EE, YA; Technical or material support: ÇA, YA, İFÜ; Supervision: ÇA, ÜKG, YA; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: For this study, Çukurova University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee 25.12. Ethical approval was obtained with the decision dated 2008 and numbered 739.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:1796-9.
2. Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online.* 2007;14:102-9.
3. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a metaanalysis of the randomized trials. *Hum Reprod.* 2002;17:2287.
4. Tomic V, Kasum M, Vucic K. The role of luteal support during IVF: a qualitative systematic review. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35:829-34.
5. Pabuccu R1, Akar ME. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:277-81.
6. Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001299.
7. Elgindy EA, Sibai H, Mostafa MI, Gibreel A, Darwish E, Maghraby HE. Towards an optimal luteal support modality in agonist triggered cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2018;33:1079-86.
8. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, Nahum H, Levran D. Oestradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryotransfer cycles. *Fertil Steril.* 2000;73:761-6.
9. Drakakis P, Loutradis D, Vomvolaki E, Stefanidis K, Kiappekou E, Anagnostou E et al. Luteal oestrogen supplementation in stimulated cycles may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:645-52.
10. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of oestradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2005;83:1372-6.
11. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2008;89:554-61.
12. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Salazar JM, Requena A, Velasco GV. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2008;90:2190-5.
13. Ismail Madkour WA, Noah B, Abdel Hamid AM, Zaheer H, Al-Bahr A, Shاعر M et al. Luteal phase support with estradiol and progesterone versus progesterone alone in GnRH antagonist ICSI cycles: a randomized controlled study. *Hum Fertil (Camb).* 2016;19:142-9.
14. Haspels DA, Andriess R. The effect of large doses of estrogens post coitum in 2000 women. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol.* 1973;3:113-7.
15. Gorkemli H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58:140-4.
16. Ozkaya E, Kutlu T, Abide Yayla C, Kayatas Eser S, Sanverdi I et al. Area under the curve of temporal estrogen and progesterone measurements during assisted reproductive technology: which hormone is the main determinant of cycle outcome? *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:263-9.
17. Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online.* 2007;14:102-9.
18. Valbuena D, Martin C, De Paplo JL, Ramohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of oestradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril.* 2001;76:962-8.
19. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG, Tarek A. The use of estradiol for luteal phase support in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008;90:2116-25.
20. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, Moon SY. Effects of oestradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2010;93:428-36.
21. Huang N, Situ B, Chen X, Liu J, Yan P, Kang X et al. Metaanalysis of oestradiol for luteal phase support in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2015;103:367-73.e5.
22. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JAM, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD009154.
23. Demir B, Dilbaz S, Cinar O, Ozdegirmenci O, Dede S, Dundar B et al. Estradiol supplementation in

- intracytoplasmic sperm injection cycles with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:42-45.
24. Kasapoglu I, Düzok N, Şen E, Çakır C, Avcı B, Uncu G. Luteal oestradiol for patients with serum oestradiol levels lower than expected per oocyte. *Hum Fertil (Camb).* 2019;29:1-7.