

Endometrium Hazırlık Süresinin Dondurulmuş-Çözülmüş Embriyo Transfer Sonuçları Üzerine Etkisi

Effect of Endometrium Preparation Time on Frozen-Thawed Embryo Transfer Results

 Ahmet Emin MUTLU^a,  Rabia ATİLLA^b

^aHüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye
^bNiğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde Zübeyde Hanım Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Niğde, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi gören kadın hastalarda, dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DET) sürecinde endometrium hazırlık süresinin IVF sonuçlarına etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Ocak 2020-Ocak 2022 yılları arasında infertilite nedeniyle başvuran 18-35 yaş arası, IVF tedavisi görmüş ve bu tedavisinde DET yapılan 225 hasta dahil edilmiştir. Uterin anomali nedeniyle histeroskopi yapılan, tekrarlayan gebelik kaybı olan, DET sürecinde spontan ovulasyon gelişen, son kontrolde endometrial kalınlık 7 mm altında kalan, 35 yaş üstü olan, embriyo biyopsisi yapılan ve tedaviye uyum göstermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastalar endometrium hazırlık süresine göre 2 gruba ayrılmıştır. Embriyo transfer sürecinde 1. gruptaki 112 hastaya endometrium hazırlığı için 20 günlük tedavi verilmiştir. İkinci gruptaki 113 hastaya ise endometrium hazırlığı için 16 günlük tedavi uygulanmıştır. IVF tedavisinde DET yapılan her 2 gruptaki hastaların IVF tedavi sonuçları birbiriyle karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılan hastaların toplam yaş ortalaması 28 ± 5.12 idi. Gruplar arasında yaş ($p=0.69$), infertilite süresi ($p=0.82$), eğitim durumu (ilköğretim $p=0.58$, lise $p=0.71$, üniversite $p=0.63$) ve vücut kitle indeksi ($p=0.37$) gibi sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). IVF sonuçları bakımından olgularda endometrium hazırlık süresi karşılaştırıldığında implantasyon ($p=0.342$), biyokimyasal gebelik ($p=0.417$), klinik gebelik ($p=0.384$), abortus ($p=0.557$) ve canlı doğum ($p=0.489$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Birinci gruptaki uzun protokol uygulanan hastaların son kontrolünde ölçülen endometrium kalınlıkları ortalaması 9.1 mm (7.2mm-10.4mm), 2. gruptaki kısa protokol uygulanan hastaların son kontrolünde ölçülen endometrium kalınlıkları ortalaması 8.6 mm (7.1mm-9.2mm) olarak tespit edildi ($p=0.12$). **Sonuç:** İnfertil hastaların DET sürecinde endometrial hazırlık süresinin uzaması hem hasta hem de sağlık ekibi üzerinde iş yükü artışına sebep olmaktadır. Endometrial hazırlık süresinin kısaltılmasının IVF tedavi başarısını olumsuz etkilemediği tespit edilmiştir. IVF tedavi sürecinde endometrial hazırlık süresinin kısaltılmasının, hasta takibini kolaylaştırma, aksaklıkları minimize etme ve gebelik sonuçlarını olumsuz etkilememesi nedenleriyle uygulamaya alınması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium hazırlık süresi; IVF; dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi; gebelik

ABSTRACT

Objective: The aim of this study; evaluate the effect of endometrial preparation time on IVF outcomes during the frozen-thawed embryo transfer (FET) process in female patients undergoing in vitro fertilization (IVF) treatment. **Material and Methods:** In this retrospective study, 225 patients aged 18-35 years who applied for infertility between January 2020 and January 2022, received IVF treatment and underwent DET in this treatment were included. Patients who underwent hysteroscopy due to uterine anomaly, had recurrent pregnancy loss, developed spontaneous ovulation during the DET process, had an endometrial thickness below 7 mm at the last control, were over 35 years old, underwent embryo biopsy and were not compliant with the treatment were not included in the study. The patients included in the study were divided into 2 groups according to the endometrial preparation time. These patients were divided into 2 groups according to the endometrial preparation time. During the embryo transfer process, 112 patients in group 1 received 20 days of treatment for endometrial preparation. 113 patients in the second group were treated for 16 days for endometrial preparation. IVF treatment results of patients in both groups who underwent FET in IVF treatment were compared with each other. **Results:** The mean age of patients who underwent frozen-thawed embryo transfer was 28 ± 5.12 years. There were statistically significant sociodemographic characteristics such as age ($p=0.69$), duration of infertility ($p=0.82$), education (primary school $p=0.58$, high school $p=0.71$, university $p=0.63$) and body mass index ($p=0.37$) between the groups. no significant difference was found ($p>0.05$). When the endometrial preparation time was compared in terms of IVF results, there was a statistically significant difference in terms of implantation ($p=0.342$), biochemical pregnancy ($p=0.417$), clinical pregnancy ($p=0.384$), abortion ($p=0.557$) and live birth ($p=0.489$). not detected ($p>0.05$). The mean endometrial thicknesses measured at the last control of the patients in the first group who were applied the long protocol were 9.1 mm (7.2mm-10.4mm), and the mean of the endometrial thicknesses measured at the last control of the patients in the second group who were applied the short protocol was 8.6 mm (7.1mm-9.2mm) ($p=0.12$). **Conclusion:** The prolongation of the endometrial preparation period in the DET process of infertile patients causes an increase in workload on both the patient and the healthcare team. It has been determined that the shortening of the endometrial preparation time does not adversely affect the success of IVF treatment. It is recommended that the shortening of the endometrial preparation time during the IVF treatment process be put into practice because it facilitates patient follow-up, minimizes disruptions and does not adversely affect pregnancy outcomes.

Keywords: Endometrial preparation time; IVF; frozen-thawed embryo transfer; pregnancy

Correspondence: Ahmet Emin MUTLU

Hüma Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

E-mail: dr.ahmetemutlu@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 22 Nov 2022

Received in revised form: 23 Dec 2022

Accepted: 06 Jan 2023

Available online: 18 Jan 2023

2587-0084 / Copyright © 2022 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Son on yılda, verimli ve güvenli vitrifikasyon tekniği sayesinde, dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi (DET) uygulamasında küresel olarak belirgin artış görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'da 2015 ve 2016 yıllarında dondurulmuş embriyo transferi siklus sayısının, taze embriyo transfer sikluslarını geçtiği izlenmiştir.¹

Dondurulmuş embriyo transferindeki artışa rağmen, endometriumun en uygun hazırlama protokolü halen tartışma konusudur.² Mevcut DET protokolleri şunlardır: i) Luteal Faz Desteği (LFD) olan/olmayan doğal siklus (DS) ii) Modifiye Doğal Siklus (mDS) iii) Gonadotropin salınımı olan veya olmayan Hormon Replasman Tedavisi (HRT) iv) gonadotropinler, klomifen sitrat (CC) veya letrozol kullanılarak hafif yumurtalık stimülasyonudur (hafif-OS).³

DET için doğal siklus ve HRT olmak üzere iki ana endometrial hazırlama protokolü vardır.⁴ Doğal siklusta normal bir adet döngüsünde salgılanan endojen östrojen ve progesteron, endometriumu hazırlayacaktır. Diğer taraftan HRT sikluslarında, foliküler büyümenin baskılanması, endometrial proliferasyon ve akabinde sekretuar formasyon, ekzojen östrojen ve progesteronun uygun zamanda kullanılması ile sağlanır.³ Optimal embriyo transfer zamanlamasına yönelik çalışmaların çoğu, taze sikluslardan sonra transfer yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır.⁵ Ancak DET açısından değerlendirildiğinde, veriler hem daha kısıtlı hem de transfer için en iyi embriyolojik gelişim evresi basamağının hangisi olduğuna dair kesin bir ortak görüş bulunmamaktadır.^{6,7} Dondurulmuş embriyo transfer süreci, taze siklus embriyo transferine kıyasla hazırlık sürecinin kısalmasına ve maliyetin düşmesine olanak sağlamaktadır.⁸

Klinik pratikte, ovulasyon bozukluğu olan hastalarda doğal siklus mümkün olmayacağı için HRT ile yapılan yapay döngüler giderek daha fazla benimsenmektedir. Ek olarak yapay döngüler, hem hastalar hem de doktorlar için DET zamanlaması açısından daha kontrollü yapılmasını sağlar.^{9,10} DET uygulaması sırasında başarıyı etkileyen en önemli basamaklardan birisi de endometriumun hazırlanmasıdır. Yeterli endometrial hazırlık amacı ile farklı doz ve yollarda östrojen desteği kullanılabilir. Fakat en-

dometrial reseptiviteyi maksimum düzeye getirmek için en iyi endometrial hazırlık protokolü ile ilişkili elde net bir veri bulunmamaktadır.¹¹

Bu çalışmada IVF tedavisi almış ve dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferinde, endometrium hazırlık süresi uzun ve kısa olan iki grup hasta arasındaki gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma özel bir kadın hastalıkları ve doğum hastanesinin, tüp bebek ünitesinde retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya Ocak 2020-Ocak 2022 yılları arasında infertilite nedeniyle başvuran 18-35 yaş arası, IVF tedavisi gören ve bu tedavisinde DET yapılan 225 hasta dahil edilmiştir. Uterin anomali nedeniyle histeroskopi yapılan, tekrarlayan gebelik kaybı olan, DET sürecinde spontan ovulasyon gelişen, son kontrolde endometriyal kalınlık 7 mm altında kalan, 35 yaş üstü olan, embriyo biyopsisi yapılan ve tedaviye uyum göstermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamız Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapılmıştır (Etik Kurul No: 276605/2022).

Hastane kayıtları incelendiğinde çalışmaya alınan 225 infertil kadının tamamının embriyoları farklı endikasyonlar sonucu dondurulmuştu. Dondurulan embriyolar 5. gün blastokist aşamasında olup, hastaların hepsi 35 yaş altında idi. Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi planlanan bu hastaların tümüne HRT ile endometrial hazırlık yapıldığı görüldü. Hastalar endometrium hazırlık süresi kısa ve uzun olmak üzere iki gruba ayrıldı. Endometrium hazırlık süresi 20 gün olan 112 hasta Grup 1; endometrium hazırlık süresi 16 gün olan 113 hasta Grup 2'yi oluşturdu. Birinci gruptaki uzun protokol uygulanan hastaların transfer öncesi son kontrolünde transvajinal ultrason ile ölçülen endometriyum kalınlıkları ortalaması ile 2. gruptaki kısa protokol uygulanan hastaların endometriyum kalınlıkları ortalaması değerlendirildi.

Her iki grup arasındaki IVF tedavi sonuçları; implantasyon, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik,

abortus ve canlı doğum oranları açısından birbiriyle karşılaştırıldı.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Yumurta toplama (OPU) işleminden sonraki herhangi bir adet döneminde endometrium hazırlık süreci yapılmıştır. Hastaların tümüne endometrial hazırlık öncesi adetin 2. günü bazal hormon değerleri bakılmış ve normal değerlerde olduğu kaydedilmiştir. Endometriumu hazırlamak ve spontan follikül büyümesini baskılamak için oral östrojen ile tedavi başlanmış. Oral östrojen uygulamasından sonra, endometrial kalınlık ölçümü ve önde gelen bir follikülün olmadığını doğrulamak için vajinal ultrason muayenesi farklı dönemlerde yapılmıştır. Her iki grupta da progesteron başlandıktan beş gün sonra blastokist evresi DET yapıldığı izlenmiştir.

KISA PROTOKOL (KISA-HRT)

Adetin 2. gününden başlayarak ilk 10 gün oral 2 mg östradiol hemihidrat (Estrofem^o 2 mg 28 tb, Novo Nordisk, Danimarka) günde üç kez verilmiş. Tedavinin 11. günden itibaren vajinal 200 mg doğal mikronize progesteron (Progestan^o 200 mg 30 kapsül, Koçak Farma, Türkiye) günde iki kez mevcut tedaviye eklenmiş. Progesteron başlandıktan beş gün sonra yani tedavinin 16. günü blastokist evresinde DET işlemi gerçekleştirilmiştir. Transfer sonrası hastalara gerekli taburculuk eğitimleri yapılarak gönderilmiş. Hastalara transfer sonrası 12. günde kanda β -HCG testi yapılarak, gebe olup olmadıkları kaydedilmiştir.

UZUN PROTOKOL (UZUN-HRT)

Adetin 2. gününden başlayarak ilk yedi gün oral 2 mg östradiol hemihidrat (Estrofem^o 2 mg 28 tb, Novo Nordisk, Danimarka) günde iki kez, devam eden yedi gün oral 2 mg östradiol hemihidrat günde üç kez verilmiş. Tedavinin 14. günden itibaren vajinal 200 mg doğal mikronize progesteron (Progestan^o 200 mg 30 kapsül, Koçak Farma, Türkiye) günde iki kez mevcut tedaviye eklenmiş. Progesteron başlandıktan beş gün sonra yani tedavinin 20. günü blastokist evresinde DET işlemi gerçekleştirilmiştir. Transfer sonrası hastalara gerekli önerilerde bulunularak taburcu edilmiş. Hastalara transfer sonrası 12. günde kanda β -HCG testi yapılarak, gebe olup olmadıkları hasta kayıtlarından öğrenilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 25 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken hastaların tanımlayıcı özellikleri için istatistiksel metodlar ve Ki-Kare Testi kullanıldı. Kullanılan verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılıma sahip data-larda veri karşılaştırması için birbirinden bağımsız iki grup arasında bağımsız t testi, normal dağılıma sahip olmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada DET yapılan 225 infertil hastanın IVF siklus bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların ortalama yaş ve infertilite süreleri sırasıyla 28.5 yaş (18-35 yaş) ve 5.5 yıl (1-12 yıl) idi. Hastane kayıtlarından DET sürecindeki hastalar, endometrium hazırlık süresine göre iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların yaş, eğitim durumu, infertilite süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi sosyodemografik özelliklerine bakıldığında herhangi bir istatistiksel farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Bu 225 hastaya, IVF tedavisi sonrası embriyoların önce 5. günde dondurulup ardından çözülerek transfer edildiği tespit edildi. Bu hastalardan 112'sinin, endometrium hazırlık süreci uzun olacak şekilde 20 günlük tedavi aldığı görüldü. Diğer 113 kişilik kısa protokol uygulanan gruptaki hastaların bu süreçte 16 günlük tedavi aldığı tespit edildi. Birinci gruptaki uzun protokol uygulanan hastaların son kontrolünde ölçülen endometriyum kalınlıkları ortalaması 9.1 mm (7.2 mm-10.4 mm) iken 2. gruptaki

TABLO 1: DET uygulanan hastaların sosyo-demografik özellikleri.

	Uzun Protokol Grubu (n=112)	Kısa Protokol Grubu (n=113)	p
Yaş ortalaması (yıl)	28.4±5.6	28.6±5.3	0.69
İnfertilite Süresi (yıl)	5.6±2.3	5.4±3.1	0.82
Eğitim durumu (%)			
• İlköğretim	32/112 (28.5)	35/113 (30.9)	0.58
• Lise	29/112 (25.9)	30/113 (26.5)	0.71
• Üniversite	51/112 (45.6)	48/113 (42.6)	0.63
VKİ (kg/m ²)	22.6 (21.0-25.3)	23.4 (22.1-26.2)	0.37

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

kısa protokol uygulanan hastaların son kontrolünde ölçülen endometriyum kalınlıkları ortalaması 8.6 mm (7.1 mm-9.2 mm) olarak tespit edildi ($p=0.12$).

Her iki gruptaki hastalar IVF gebelik sonuçları bakımından değerlendirildiğinde implantasyon, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Özellikle uzun protokol grubundaki hastaların implantasyon oranları kısa protokol ile hazırlanan gruptaki hastalar ile karşılaştırıldığında sırasıyla %45.5 ve %41.6 olacak şekilde yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Yine klinik gebelik oranlarına bakıldığında uzun protokol uygulanan grupta (%34.8), kısa protokol grubuna göre (%32.7) gebelik açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik mevcuttu ($p>0.05$).

Uzun protokol grubunda biyokimyasal gebelik oranı daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (%10.7'ye karşı %8.8; $p > 0,05$). Gebelik kesesi görüldükten sonra 20. gebelik haftasından önce düşük yapan hastalar "abortus" olarak kayıt altına alınmıştı. Her iki grup arasında abortus oranları açısından bakıldığında istatistiksel bir fark tespit edilemedi.

Canlı doğum oranlarına bakıldığında ise uzun protokol uygulanan 112 hastanın 23 tanesinin (%20.5) bebeğini dünyaya getirdiği görüldü. Kısa protokol grubunda bu oran %17.7 olarak izlendi ve her iki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası hastalarda dış gebelik veya diğer kötü obstetrik durumlar görülmedi. Toplamda üç ikiz ve 40 tekil olmak üzere 43 canlı doğum gerçekleşti. Otuz hasta (%69.7) sezaryen yöntemi ile doğurtuldu. Kalan 13 hastanın doğumu vajinal yolla gerçekleşti.

TABLO 2: Endometrium hazırlık süresi farklı olan hastaların DET sonuçlarının karşılaştırılması

	Uzun Protokol Grubu (n=112)	Kısa Protokol Grubu (n=113)	p
İmplantasyon oranı	45.5 (51/112)	41.6 (47/113)	0.342
Klinik gebelik oranı	34.8 (39/112)	32.7 (37/113)	0.384
Biyokimyasal gebelik oranı	10.7 (12/112)	8.8 (10/113)	0.417
Abortus oranı	14.3 (16/112)	15.1 (17/113)	0.557
Canlı doğum oranı	20.5 (23/112)	17.7 (20/113)	0.489

TARTIŞMA

Dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi, genellikle IVF sikluslarında elde edilen fazla embriyoların saklanması ve transferi için kullanılan bir prosedürdür. Mevcut kanıtlar, DET sikluslarının sadece taze siklulara göre daha yüksek canlı doğum oranlarına sahip olduğu için değil, aynı zamanda transfer için tek, iyi kalitede blastokist seçerek çoğul gebelik oranını azalttığı ve ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini en aza indirdiği için tercih edildiğini göstermektedir.¹²⁻¹⁴ Son yıllarda laboratuvar koşullarındaki gelişmeler ve transfer edilecek embriyo sayısındaki kısıtlamalar, DET sikluslarının giderek artmasına neden olmuştur.¹⁵ Ancak bu sikluslarda endometrial hazırlık için uygulanan tedavi yöntemleri konusunda bir netlik bulunmamaktadır.

Bir tüp bebek merkezinin başarılı bir dondurma-çözme politikası oluşturması için tüm hazırlık süreçlerinin optimize edilmesi ve en uygun yöntemin standardize edilmesi gerekmektedir.¹⁶ Endometrium hazırlığı için çeşitli protokoller kullanılmaktadır. Günümüzde her ne kadar doğal siklus ile hazırlık ön planda olsa da, HRT (östrojen ve progesteronun eksojen verilmesi) ile yapılan hazırlık alternatif yöntem olarak popülaritesini kaybetmemiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada modifiye doğal siklus protokolü ile tedavi edilen hastaların sonuçlarında, doğal siklus uygulanan hzeğiştirmeden 28 güne ve hatta 36 güne kadar uzatılabilir ve böylece DET zamanlaması için daha fazla esneklik sunar. Endometrial kalınlık >7 mm olduğunda, progesteron takviyesi başlatılır ve DET zamanlaması buna göre planlanır.^{18,19} Bizim çalışmamızda uzun protokol uygulanan Grup 1'deki hastalara doğal siklusu taklit eden bir protokol uygulanmıştır ve IVF sonuçları başarılı bulunmuştur. Kısa protokol uygulanan Grup 2'deki hastalarda da IVF sonuçlarının benzer olduğunu tespit edilmiştir. Yine güncel bir çalışmada östrojen verilme süresi 7 ve 14 gün olarak belirlenmiş, progesteron verilme süresinde eklendiğinde minimum 10 günlük bir hazırlık sürecinin, daha uzun hazırlık protokolüne göre farklı sonuçlar yaratmadığı gösterilmiştir.²⁰ Bizim sonuçlarımıza göre de kısa protokol uygulamasının, maliyet etkinlik ve DET sürecinde sağlık personelinin iş yükünün azaltılmasında avantaj sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatürde HRT sikluslarında optimal luteal desteğin uzunluğu ile ilgili yapılmış deneysel desende bir çalışmaya rastlanmamıştır.⁴ Ancak klinik uygulamada fizyolojik bakış açısıyla, luteo-plasental geçiş oluşana kadar progesterona devam edilmelidir ve genellikle yaygın uygulama gebeliğin 10-12. haftalarına kadar devam etme yöntemidir.²¹⁻²³ Çalışmanın yapıldığı hastanenin IVF ünitesinde klinik uygulamada hastalara gebeliğin 10. haftasına kadar progesteron desteğine devam edilmektedir. Çalışmamızdaki kayıtlar incelendiğinde hastaların hepsinin tedaviye uyumu tamdı ve 10. haftadan önce progesteron tedavileri kesilmemişti. Gebeliğin devam eden döneminde ise progesteron kademeli olarak azaltılmıştı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak abortus oranlarının daha düşük olduğunu gözlemledik. Bu farkın progesteronun aniden kesilmemesine ve kademeli azaltılmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Zamanlama ve konsantrasyon açısından progesterona optimum düzeyde maruz kalma, devam eden bir gebeliğin oluşturulması ve sürdürülmesi için çok önemlidir. Vajinal uygulama, diğer yollardan farklı olarak, ilk uterin geçiş etkisine sahiptir.²⁴⁻²⁶ Bizim çalışmamızda hastalara mikronize progesteron tablet vajinal yolla kullanılmıştır (3x200 mg). Oral uygulamada hastalarda hipotansiyon, taşikardi ve halsizlik gibi şikayetlerin olması nedeniyle çalışmada vajinal yol kullanımı tercih edilmiştir.

Literatürde ilk yapılan çalışmalara göre yeterli endometrial hazırlama için 5-7 gün yeterli olabileceğinden, bu uzun endometrium hazırlama periyodu gereksiz olabilir.^{27,28} Bununla birlikte daha kısa bir endometrium hazırlama süresi (<10 gün) kullanıldığında daha yüksek bir düşük oranı rapor edildiğinden dikkatli olunmalıdır.²⁹ Bizim çalışmamızda gebelik tespit edildikten sonra östrojen desteği hemen kesilmiştir. Buna bağlı olarak abortus oranları her iki grupta da aynı oranda tespit edilmiştir.

Endometrial hazırlık için hangi yöntemin daha iyi olduğunu belirlemek gerçekten zordur. Mevcut tüm prosedürler, devam eden ve canlı gebelik oranları açısından eşit derecede başarılı görünmektedir. Bizim çalışmamız infertil hastaların DET sürecinde endometrium hazırlık süresinin IVF sonuçlarına etkisini gösteren retrospektif bir çalışmadır.

SONUÇ

HRT döngüsünde farklı yollarla endometrium hazırlamanın benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Endometrium hazırlığı için en uygun optimum sürenin, üreme sonuçlarını değiştirmeden DET zamanlamasında 16 gün olduğu tespit edilmiştir. Geriye dönük bir çalışmanın sınırlamaları göz önünde bulundurulduğunda, çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılması önerilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ahmet Emin Mutlu, Rabia Atilla; **Tasarım:** Ahmet Emin Mutlu, Rabia Atilla; **Denetleme/Danışmanlık:** Ahmet Emin Mutlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ahmet Emin Mutlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Ahmet Emin Mutlu, Rabia Atilla; **Kaynak Taraması:** Ahmet Emin Mutlu, Rabia Atilla; **Makalenin Yazımı:** Ahmet Emin Mutlu; **Eleştirel İnceleme:** Rabia Atilla; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ahmet Emin Mutlu; **Malzemeler:** Ahmet Emin Mutlu.

KAYNAKLAR

1. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2832-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quintero Retamar AM, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD006359. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, et al. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:688237. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
4. Weissman A. IVF Worldwide Survey Results: Frozen-Thawed Embryo Transfer. (2017). Available at: [[Link](#)]
5. Glujovsky D, Farquhar C. Cleavage-stage or blastocyst transfer: what are the benefits and harms? *Fertil Steril.* 2016;106(2):244-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Han AR, Park CW, Lee HS, Yang KM, Song IO, Koong MK. Blastocyst transfer in frozen-thawed cycles. *Clin Exp Reprod Med.* 2012;39(3):114-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Chen H, Lv JQ, Wu XM, et al. Blastocyst-stage versus cleavage-stage embryo transfer in the first frozen cycles of OHSS-risk patients who deferred from fresh embryo transfer. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):698-701. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod.* 1993;8(7):1055-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension.* 2019;73(3):640-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Dall'Agnol H, Garcia Velasco JA. Frozen embryo transfer and preeclampsia: where is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32(3):213-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Keskin U, Yüksel B, Ercan CM ve ark. Dondurulmuş-Çözünmüş Embriyo Transfer Sikluslarında Oral ve Transdermal Östrojen Desteğinin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2015;57:280-3.
12. Boynukalin FK, Turgut NE, Gultomruk M, et al. Impact of elective frozen vs. fresh embryo transfer strategies on cumulative live birth: Do deleterious effects still exist in normal & hyper responders? *PLoS One.* 2020;15(6):e0234481. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Biliangady R, Pandit R, Tudu NK, et al. Is It Time to Move Toward Freeze-All Strategy? - A Retrospective Study Comparing Live Birth Rates between Fresh and First Frozen Blastocyst Transfer. *J Hum Reprod Sci.* 2019;12(4):321-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Zhang W, Xiao X, Zhang J, et al. Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(2):259-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Kalem Z, Kalem MN, Gürkan T. Methods for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer cycles. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(3):168-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Karabulut S, Korkmaz O, Delikara N, Keskin İ. Dondurulmuş-Çözünmüş Embriyo Sikluslarında Anne Yaşına Göre Optimum Transfer Gününün Belirlenmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 2018;49(1):133-5. [[Crossref](#)]
17. Mensing L, Dahlberg ES, Bay B, Gabrielsen A, Knudsen UB. Endometrial preparation methods prior to frozen embryo transfer: A retrospective cohort study comparing true natural cycle, modified natural cycle and artificial cycle. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(4):1381-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Bourdon M, Santulli P, Maignien C, et al. The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: A retrospective matched cohort study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194800. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, et al. Endometrial preparation before the transfer of single, vitrified-warmed, euploid blastocysts: does the duration of estradiol treatment influence clinical outcome? *Fertil Steril.* 2019;111(6):1177-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Jiang WJ, Song JY, Sun ZG. Short (seven days) versus standard (fourteen days) oestrogen administration in a programmed frozen embryo transfer cycle: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Scott R, Navot D, Liu HC, Rosenwaks Z. A human in vivo model for the luteoplacental shift. *Fertil Steril.* 1991;56(3):481-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(8):1061-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Neumann K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Griesinger G. Characterization of early pregnancy placental progesterone production by use of dydrogesterone in programmed frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(5):743-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril.* 1994;62(3):485-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Bulletti C, De Ziegler D, Giacomucci E, et al. Vaginal drug delivery: the first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;828:285-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):403-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Devroey P, Pados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Hum Reprod Update.* 1998;4(6):856-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Navot D, Laufer N, Kopolovic J, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med.* 1986;314(13):806-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Borini A, Dal Prato L, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(4):185-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]